



Insuficiencia suprarrenal crónica primaria de etiología autoinmune. Revisión de la literatura a propósito de un caso

Primary chronic adrenal insufficiency of autoimmune etiology. Review of the literature on a case

Samuel Sánchez Sánchez.

Miguel Morales Madrigal.

Yanelka Bouza Jiménez.

Fecha de recepción: 4 de Enero de 2017
Fecha de aceptación: 18 de Enero de 2017

Insuficiencia suprarrenal crónica primaria de etiología autoinmune. Revisión de la literatura a propósito de un caso

Primary chronic adrenal insufficiency of autoimmune etiology. Review of the literature on a case

Samuel Sánchez Sánchez¹, Miguel Morales Madrigal², y Yanelka Bouza Jiménez³

Como citar: Sánchez, S., Morales, M., Bouza, Y. (2017). Insuficiencia suprarrenal crónica primaria de etiología autoinmune. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Revista Universidad de Guayaquil*. 125(2), 13-27. DOI: <https://doi.org/10.53591/rug.v125i2.382>

RESUMEN

La incidencia de la Insuficiencia Suprarrenal es de 1:100 000. Las causas primarias son más raras, apenas constituyen el 40% y se vinculan frecuentemente a enfermedades infecciosas o de etiología autoinmune. El objetivo es describir la presentación de un caso de Insuficiencia suprarrenal crónica primaria de etiología autoinmune diagnosticado en el Hospital General de Cienfuegos. Paciente de 25 años, acude por dolor abdominal. Durante la pesquisa refirió cambio de coloración de la piel y episodios de hipoglicemias. Se constata hipotenso. Los complementarios arrojaron hiponatremia ligera. Posterior estudio mostró ACTH elevado y Cortisol bajo. Resto de los exámenes de sangre e imagenológicos sin alteración. El paciente se encuentra bajo medicación y en seguimiento por consulta. Sin complicaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Addison, Insuficiencia Suprarrenal Crónica, Insuficiencia Suprarrenal Primaria Autoinmune.

¹ Dr. en Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos “Raúl Dorticós Torrado”, Perú. Correo electrónico: samuel92med@gal.sld.cu

² Dr. en Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos “Raúl Dorticós Torrado”, Perú. Correo electrónico: revistaug@ug.edu.ec

³ Dr. en Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos “Raúl Dorticós Torrado”, Perú. Correo electrónico: revistaug@ug.edu.ec

ABSTRACT

The incidence of adrenal insufficiency is 1: 100 000. The primary causes are rarer, barely constitute 40% and are frequently linked to infectious diseases or autoimmune etiology. The objective is to describe the presentation of a case of primary chronic adrenal insufficiency of autoimmune etiology diagnosed in the General Hospital of Cienfuegos. Patient of 25 years, comes for abdominal pain. During the examination he reported a change in skin color and episodes of hypoglycemia. It is hypotensive. The complementary ones gave light hyponatremia. Subsequent study showed elevated ACTH and low Cortisol. Rest of the blood and imaging tests without alteration. The patient is under medication and followed up by consultation. Without complications.

Keywords: Addison's disease, Chronic adrenal insufficiency, Primary autoimmune adrenal insufficiency.

INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales son estructuras retroperitoneales situadas en los polos anterosuperiores de los riñones. Son irrigadas por las arterias suprarrenales superior, media e inferior e inervadas por el sistema nervioso autónomo. Constan de dos estructuras fundamentales: la médula y la corteza. Esta a su vez tiene tres capas: glomerular, fascicular y reticular. La médula es la principal productora de catecolaminas del organismo. En la corteza, la zona glomerular produce cerca del 95% de los glucocorticoides imprescindibles en la respuesta al estrés. La zona fascicular es productora de mineralocorticoides y la reticular de andrógenos (1,2).

La insuficiencia suprarrenal puede ser aguda o crónica. Primaria si la injuria es dependiente de las estructuras de la glándula. Secundaria si depende del eje hipotálamo-hipofisiario, productor del ACTH necesario para la estimulación adrenal. Habitualmente, los procesos que afectan al tejido suprarrenal son progresivos. En las primeras fases, el aumento compensatorio de la ACTH consigue mantener una secreción suficiente de cortisol. Cuando la destrucción del tejido corticosuprarrenal alcanza el 90%, la secreción de cortisol disminuye por debajo de la normalidad. De forma análoga, al afectarse la zona glomerular, el aumento compensador de renina y angiotensina II mantiene la secreción de aldosterona, hasta que resulta insuficiente (1-3).

La incidencia de esta enfermedad es de 1:100 000. Mientras, la prevalencia de insuficiencia suprarrenal crónica es de 5:10 000 en población general. El origen más frecuente es hipotalámico-hipoifisario, con una prevalencia de 3:10 000. Es mucho más común la insuficiencia suprarrenal presentada por la supresión del eje HPA, como consecuencia del tratamiento con glucocorticoides exógenos, lo cual ocurre en 0.5 a 2% de la población de países desarrollados (4). Mientras, las causas primarias tienen una prevalencia de 2:10 000. Casi la mitad de los últimos casos es adquirida. En países industrializados la mayor parte es ocasionada por destrucción autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales, en la cual son mayoría los Síndromes poliglandulares, se incluye la suprarrenalitis aislada. La otra mitad responde a causas infecciosas, como la Tuberculosis y el VIH. Del resto la causa es genética, ocasionada con mayor frecuencia por distintos bloqueos enzimáticos en la esteroidogénesis suprarrenal, los cuales afectan la biosíntesis de glucocorticoides (p. ej., hiperplasia suprarrenal congénita) (3,5).

Lo infrecuente de esta enfermedad motivó a describir la presentación de un caso de Insuficiencia suprarrenal crónica primaria de etiología autoinmune.

Presentación de caso

Paciente OTP, de 25 años de edad, masculino, blanco de procedencia urbana, de ocupación lunchero de cocina.¹ Con hábitos tóxicos: fumador de 10-15 cigarros al día, desde hace diez años; consumidor de bebidas alcohólicas de manera habitual, 3-4 veces por semana, desde hace 5 años. Antecedentes familiares de trastornos del tiroides (madre), HTA y Cáncer de histología no precisada (abuelos). No refiere alergias, transfusiones, cirugías previas o traumatismos. Antecedentes de salud aparentes.

Acude al cuerpo de guardia del Hospital General Dr. Gustavo Aldereguía Lima, ciudad de Cienfuegos, Cuba, el día 25 de Noviembre de 2017. Se queja de dolor abdominal, aparecido en horario de la tarde, de localización epigástrica y moderada intensidad, cedió con la administración de analgésicos. En ese momento llamó la atención su referencia a cambio de coloración de la piel hacia un tono oscuro desde hacía 4 meses a

¹ Lunchero: en Cuba y otros países se le llama así a quien, en restaurantes, cafeterías, fuentes de soda o sitios de venta de alimentos de comida rápida, labora en la preparación de carnes, pescados, embutidos, generalmente en áreas de despacho de platos fríos. Allí elabora y prepara dichos alimentos, para presentarlos ante el cliente o parroquiano para su consumo inmediato o los prepara para ser asados o escalfados.

la fecha. Al comparar con fotos anteriores el cambio se evidencia. También refirió episodios de sudoración, frialdad y palidez, los cuales cedían luego de la administración de alimentos, no necesariamente relacionados con la ingesta previa de bebidas alcohólicas, compatible con cuadros de hipoglicemias. Pérdida de peso de casi 30 kilogramos. Decaimiento.

Al examen físico resultó positivo: hiperpigmentación de mucosa oral y de forma generalizada en piel, más evidente en zonas expuestas al Sol y de roce como las areolas, cercano a un tono bronce. Disminución del panículo adiposo. Cifras de TA: 90/60 mmHg.

Ante la sospecha clínica de una insuficiencia suprarrenal se indicó ionograma de urgencia, en ese momento dentro de parámetros normales. Citado para el día siguiente, para realizar ACTH y Cortisol Basal, con resultado: 1047 pg/ml y 12,87 µg/dl respectivamente, en concordancia con una Insuficiencia Suprarrenal Primaria.

Ingresa el 29 de noviembre de 2017, para estudio de posible etiología y control. Los exámenes realizados arrojaron RESULTADOS dentro de parámetros normales, excepto el ionograma, el cual constató una hiponatremia ligera. Se concluye como diagnóstico definitivo una Insuficiencia Suprarrenal Primaria, etiología más probable: Suprarrenitis autoinmune primaria.

Comenzó tratamiento con Hidrocortisona (100mg), 1 ampula c/12h EV, reducción progresiva de la dosis, hasta pasar a vía oral Cortisona (25mg), según Esquema de tratamiento protocolizado. Durante su hospitalización el paciente tuvo una muy buena respuesta al tratamiento. Refirió aumento del apetito, mejoría del estado de ánimo, cifras de TA hasta de 110/70 mmHg. Ionogramas posteriores con normalización de los valores de sodio. Egresó el 8 de diciembre de 2017. Se indicó, reducción progresiva de la dosis oral. Citado para consultas posteriores.

DISCUSIÓN

La insuficiencia suprarrenal primaria acaba destruyendo toda la corteza suprarrenal, con pérdida tanto de la actividad glucocorticoide como mineralocorticoide. Por el contrario, la insuficiencia suprarrenal secundaria refleja una incapacidad de la unidad

hipotalámico-hipofisaria para liberar CRH o ACTH. Ello disminuye el aporte trófico a unas glándulas, por lo demás normales. Como resultado, solo disminuye la producción de cortisol, pues la producción de mineralocorticoides no depende demasiado de la ACTH (6-8).

La presentación clínica característica de la insuficiencia suprarrenal primaria aguda consiste en hipotensión ortostática, agitación, confusión, shock circulatorio, dolor abdominal y fiebre. Es más probable que tales características se deban a hemorragia, metástasis o infección aguda; pueden causar el fallecimiento si no se tratan (8).

Debido a la instauración lenta y gradual de la insuficiencia suprarrenal crónica primaria, el inicio de las manifestaciones clínicas suele ser difícil de precisar. Las manifestaciones clínicas típicas de la insuficiencia suprarrenal primaria crónica consisten en debilidad muscular generalizada, astenia y pérdida de peso. Son habituales las náuseas, vómitos, dolores abdominales, más raras veces, diarreas. Con frecuencia se encuentra hipoclorhidria y enlentecimiento del vaciado gástrico. La hipotensión arterial, la cual inicialmente puede ser sólo postural, es muy frecuente y se debe a la disminución del tono vascular adrenérgico y a las pérdidas urinarias de sodio. Es habitual una gran apetencia por la sal. Son muy frecuentes la hiponatremia -por natriuresis elevada e incremento de vasopresina-, y la hiperpotasemia, la tendencia a la deshidratación y la reducción del volumen plasmático y del gasto cardíaco. Las hipoglucemias francas sólo aparecen tras ayuno prolongado o en presencia de infecciones, fiebre o ingestión de alcohol. Son más frecuentes en niños. Existe aumento de la sensibilidad a la insulina y disminución de la gluconeogénesis y de la producción hepática de glucosa. En pacientes tratados con insulina se observa una reducción en los requerimientos de la misma. En quienes presentan enfermedad de larga evolución puede observarse hipercalcemia (8,9).

La hiperpigmentación cutánea y mucosa, debida a la activación de los receptores de melanocortina por la ACTH y otros péptidos derivados de su precursor proopiomelanocortina (POMC), precede a menudo a las restantes manifestaciones clínicas. Es una coloración bronceada generalizada, más acentuada en las zonas expuestas a la luz y a la fricción. La hiperpigmentación es un dato clínico importante para la orientación diagnóstica inicial. Sin embargo, en los cuadros de inicio agudo por apoplejía suprarrenal suele estar ausente. En la suprarrenalitis atrófica aparece vitíligo en el 10% - 20% de los casos. En el síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1,

es frecuente la moniliasis crónica. La secreción disminuida de andrógenos suprarrenales da lugar a pérdida de vello axilar y pubiano y a disminución de la libido en las mujeres. En el 25% de los casos, existen trastornos menstruales, los cuales, en ocasiones reflejan una afección ovárica autoinmunitaria asociada. Pueden presentarse alteraciones psíquicas como depresión, apatía y disminución de memoria (9,10).

Las características bioquímicas asociadas en ambas presentaciones, aguda y crónica, consisten en hiponatremia, hipoglucemia, hiperpotasemia, eosinofilia, sin explicación aparente, y leve uremia prerrenal. La insuficiencia suprarrenal secundaria crónica se manifiesta de manera similar, pero sin hiperpigmentación, ni anomalías de los mineralocorticoides (9-11).

La destrucción autoinmunitaria es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en los países industrializados. Puede producirse en forma de suprarrenitis aislada (30-40% de los casos) o asociada a síndromes poliglandulares (60-70% de los casos). Cerca del 70% de los pacientes presentan anticuerpos que reaccionan con antígenos de membrana o microsómicos de las tres capas de la corteza, identificados como enzimas de la esteroidogénesis (21 - hidroxilasa, 17- hidroxilasa). Es excepcional su hallazgo en el suero de pacientes con insuficiencia suprarrenal no autoinmunitaria pero puede detectarse en individuos aparentemente sanos. Preceden, en ocasiones en muchos años, al desarrollo de la enfermedad (4,5).

Los síndromes poliglandulares tienden a manifestarse en la infancia (tipo 1). Se transmiten con un patrón autosómico recesivo y son ocasionados por mutaciones en el gen regulador autoinmunitario AIRE. Se asocia con hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea. En la edad adulta (tipo 2), esta es mucho más prevalente y de herencia poligénica, con asociaciones confirmadas con la región génica HLA-DR3 en el complejo principal de histocompatibilidad y regiones génicas distintas que participan en la regulación inmunológica (CTLA-4, PTPN22, CLEC16A). Las enfermedades autoinmunitarias coincidentes más frecuentes, incluyen enfermedad tiroidea autoinmunitaria, vitíligo e insuficiencia ovárica primaria. Las características adicionales menos frecuentes incluyen diabetes tipo 1 y anemia perniciosa (4-6).

En países en vías de desarrollo, son frecuentes las causas infecciosas, las cuales llegan incluso a desplazar a las autoinmunitarias. En países industrializados, generan entre el

15 y el 20% del total de casos primarios. Esas causas infecciosas suelen ser tuberculosis y enfermedades fúngicas sistémicas -histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis-, en las cuales el tejido suprarrenal es sustituido por granulomas caseificantes. Las infecciones oportunistas asociadas a los estadios terminales del SIDA, como las infecciones por citomegalovirus o *Mycobacterium avium-intracellulare*, pueden reducir la función suprarrenal (7).

Mientras, dentro de las causas genéticas se encuentran las hiperplasias suprarrenales congénitas, un grupo variado de enfermedades causadas por una deficiencia genética de una de las enzimas necesarias para la esteroidogénesis suprarrenal. Los pacientes con deficiencia casi completa de una de tales enzimas, necesarias para la síntesis de cortisol, presentan insuficiencia suprarrenal y crisis de pérdida salina en la lactancia. Esto es más problemático en los pacientes con mutación del gen de la 21-hidroxilasa (CYP21A2) o de la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1). El aumento de los niveles de ACTH, causado por la deficiencia de cortisol, activa las vías intactas de la esteroidogénesis, de modo que se observa una producción excesiva de los esteroides justo previos al bloqueo enzimático (17-hidroxiprogesterona y 11-desoxicortisol, respectivamente, en las deficiencias de 21-hidroxilasa y 11 β -hidroxilasa). El incremento de los niveles de precursores de esteroides hace aumentar la síntesis de andrógenos suprarrenales. Por ello, las niñas con afectación grave pueden virilizarse en el útero. Las niñas y las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, debutan más tarde. Tienen una actividad enzimática mayor; de tal modo la producción de cortisol es adecuada, pero los niveles aumentados de ACTH causan hiperandrogenismo (6,7).

Otras causas genéticas menos frecuentes son la adrenoleucodistrofia, (1/25.000) ligada al cromosoma X. Esta se caracteriza por deficiencia de la proteína de la adrenoleucodistrofia de la membrana peroxisómica. La penetrancia incompleta del defecto genético y la acumulación variable de los ácidos grasos de cadena muy larga en la glándula suprarrenal, el encéfalo, los testículos y el hígado, son los responsables de los distintos fenotipos clínicos, que difieren en la edad y la presentación. También se describe la resistencia a la ACTH, la hipoplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y la amiloidosis (1,2).

El tejido suprarrenal también puede sustituirse por metástasis bilaterales, sobre todo en los carcinomas primarios de pulmón, mama, riñón o intestino, o por un linfoma

primario. La hemorragia en el seno de las glándulas suprarrenales también puede causar una esteroidogenia insuficiente (4).

La determinación de cortisol y ACTH por la mañana, a las 8:00 h, permite establecer el diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes. Concentraciones de cortisol inferiores a 5 mg/dL y de ACTH superiores a 250 pg/mL confirman el diagnóstico. En pacientes con padecimiento de un estrés importante, un cortisol inferior a 20 mg/dL supone una respuesta inadecuada y hace sospechar una insuficiencia suprarrenal. Si es imposible realizar una determinación fiable de ACTH, o si las concentraciones de cortisol y ACTH no resultan concluyentes, debe realizarse una prueba de estimulación con ACTH sintética por i.v., para confirmar la respuesta insuficiente del cortisol. La respuesta del cortisol normal excluye el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria (10-13).

Las concentraciones de aldosterona y DHA-S suelen ser bajas, y las de ARP y angiotensina II, elevadas. En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presenta alteraciones electrolíticas -hiponatremia o acidosis hiperpotasemia-. La glucemia en ayunas suele estar en el límite bajo de la normalidad, puede detectarse moderada hipercalcemia y elevación de TSH. Son frecuentes la eosinofilia, la linfocitosis relativa y la anemia, las cuales pueden corresponder a una anemia perniciosa asociada (4,9-11).

Una vez realizado el diagnóstico, es preciso establecer su etiología. El hallazgo de anticuerpos antisuprarrenales séricos, principalmente anti-21-hidroxilasa, establece el diagnóstico de suprarrenalitis autoinmunitaria, pues sólo excepcionalmente y de forma transitoria, se detectan en otros procesos suprarrenales. Casi el 50% de los pacientes presenta anticuerpos frente a otros tejidos endocrinos (tiroperoxidasa, GAD) indicadores de la existencia de un síndrome pluriglandular, aunque sea subclínico (10-12).

En niños o varones jóvenes con insuficiencia suprarrenal idiopática se debe descartar adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía, aunque no se objetiven síntomas neurológicos. Para ello, deben determinarse los ácidos grasos de cadena muy larga (C 22:0, C 24:0, C 26:0) en plasma. Las técnicas de imagen ayudan a establecer el diagnóstico etiológico (10).

En la suprarrenalitis autoinmunitaria, las suprarrenales aparecen disminuidas de tamaño. Mientras, en la etiología tuberculosa la TC las muestra agrandadas, frecuentemente con

calcificaciones. También aparecen aumentadas en caso de lesiones metastásicas, granulomatosas o vasculares. La punción-biopsia percutánea, dirigida con aguja fina, posible cuando las suprarrenales están aumentadas de tamaño, permite la identificación citológica de estas lesiones y también su estudio microbiológico (10,12).

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal crónica se dirige a aportar la sustitución fisiológica de los esteroides. La sustitución de los glucocorticoides se consigue con la administración de 10-12 mg/m² de hidrocortisona diarios, en una o tres dosis por vía oral. Con ellas se intenta imitar la variación diurna fisiológica de las concentraciones de cortisol. La hidrocortisona ofrece la ventaja de su presentación en comprimidos de múltiples dosis, lo cual permite un ajuste muy preciso para repartir la dosis diaria. Dichas dosis deben individualizarse, sobre todo en sujetos con elevada superficie corporal, quienes requerirán dosis superiores.

Estudios clínicos y farmacocinéticos con nuevos preparados de hidrocortisona con liberación dual (rápida/prolongada), los cuales reproducen mejor el ritmo circadiano de cortisol, han demostrado RESULTADOS prometedores. La sobredosificación crónica puede tener un efecto nocivo sobre la masa ósea, el metabolismo de los hidratos de carbono, la incidencia de HTA o la distribución del tejido adiposo, e incrementar el riesgo cardiovascular de estos pacientes. A pesar de los avances no se dispone de parámetros analíticos útiles para el ajuste preciso de las dosis, basadas, fundamentalmente, en la valoración del bienestar y la ausencia de síntomas (11-13).

Lo ideal es administrar la dosis matinal, lo antes posible tras despertarse. Para los pacientes reportados sumamente fatigados por la mañana, antes de que el fármaco se absorba, la estrategia de tomar la medicación 30 min antes de levantarse puede ser útil. Aunque muchos pacientes obtienen buenos RESULTADOS con una sola dosis diaria, otros refieren un cansancio intenso por la tarde y por la noche. En esos casos puede ser útil un régimen de dosis divididas, de la cual se administra, aproximadamente, un tercio de la dosis diaria hacia las 16:00 h o se usan dos dosis por la tarde.

También pueden usarse otros glucocorticoides para el tratamiento de sustitución. La prednisona (5-7,5 mg/día) tiene la ventaja de una semivida larga, puede resultar útil en los pacientes con cansancio al atardecer y por la noche. Puede emplearse dexametasona, pero esta presenta un metabolismo interindividual variable, de modo que es difícil

recomendar una dosis de sustitución específica. Además, se dispone de pocas opciones para las dosis fijas, razón por la cual resulta complicado ajustar la dosis (13).

A pesar de la actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona aproximadamente 40 mg equivalen a 0,1 mg de fludrocortisona-, no resulta suficiente en los casos de destrucción glandular extensa. Estos, además, requieren fludrocortisona, en dosis variables entre 0,05 y 0,2 mg/día, a ajustar según la respuesta clínica, el ionograma, la ARP y la presión arterial. Las determinaciones de cortisol y ACTH, son de escasa utilidad en el seguimiento (7,8).

Algunos fármacos pueden interferir en el tratamiento por inducción enzimática. Este acelera el metabolismo hepático -barbitúricos, fenilhidantoínas, rifampicina, por aumento de la CBG y disminución de las concentraciones de cortisol libre -estrógenos-, por incremento de su metabolización -tiroxina-, o por estimulación de la eliminación renal de potasio -anfotericina-.

Si existe un hipotiroidismo concomitante, para evitar la aparición de un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda, el tratamiento sustitutivo con tiroxina deberá iniciarse siempre después de instaurarse el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal. En caso de estrés o de infecciones moderadas, deben duplicarse o triplicarse las dosis durante unos días. Cuando la ingesta oral o la absorción resultan alteradas -náuseas, diarreas-, es necesario administrar el tratamiento por vía parenteral (14).

En infecciones graves, intervenciones quirúrgicas o traumatismos importantes, el tratamiento es igual al de la insuficiencia suprarrenal aguda, con 50 mg/6-8 h de hidrocortisona i.v. Es aconsejable que los pacientes lleven una placa o medalla identificativa, indicadora de su diagnóstico y de su tratamiento, así como también deben disponer de un glucocorticoide inyectable para su empleo en caso de necesidad.

En cuanto al tratamiento sustitutivo androgénico con DHEA o testosterona, este se ha postulado especialmente en las mujeres, por sus posibles beneficios sobre estado anímico, fatiga y calidad de vida. Las evidencias de estos beneficios son aún poco concluyentes, por lo que no está justificado su uso generalizado, y debe realizarse una cuidadosa monitorización de aquellos casos en los que de forma individualizada se

decida su empleo. El proceso causal de la insuficiencia suprarrenal -tuberculosis, micosis profundas, neoplasias-, puede requerir tratamientos específicos (14).

Referencias bibliográficas

Arlt Wiebke. Disorders of the Adrenal Cortex. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.

Nieman Lynnette K. Corteza Suprarrenal. En: Goldman Lee, Schafer Andrew I, editors. Goldman-Cecil Medicine 25th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2016

Spiegel Allen M. Principios de Endocrinología. En: Goldman Lee, Schafer Andrew I, editors. Goldman-Cecil Medicine 25th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2016.

Jameson Larry J. Approach to the patient with Endocrine Disorders En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.

AW. Michels, GS. Eisenbarth. Immunologic Endocrine Disorders. J Allergy Clin Immunol. 2010 February ; 125(2): 226–S237.

E. Cirillo, M. Salerno, C. Pignata. Genetic Basis of Altered Central Tolerance and Autoimmune Diseases: A Lesson from AIRE Mutations. International Reviews of Immunology. 2012; 31:344–362.

Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 2002; 23:327–364.

GJ. Kahaly. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. *Presse Medicale*. 2012; 41: 663-670.

Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(5):315-31.

MS. Anderson. Update in Endocrine Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3663-3670.

Letelier Maria Carolina B. Síndromes Endocrinos Autoinmunes: Cuando Sospechar y Estudiar un Síndrome Poliglandular. *Med Clin*. 2013; 24(5): 784-789.

M.Alimohammadi et Al. Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1 and NALP5, a Parathyroid Autoantigen. *N Engl J Med*. 2008; 358: 101108.

Arraya Veronica Q. Trastornos de la Glandula Renal: Diagnóstico y Tratamiento. *Med Clin*. 2013; 24(5): 768-777.

Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366:.914-924.

Feelders R, Hofland L. Medical Treatment of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 425-438.

Anexos

Anexo 1

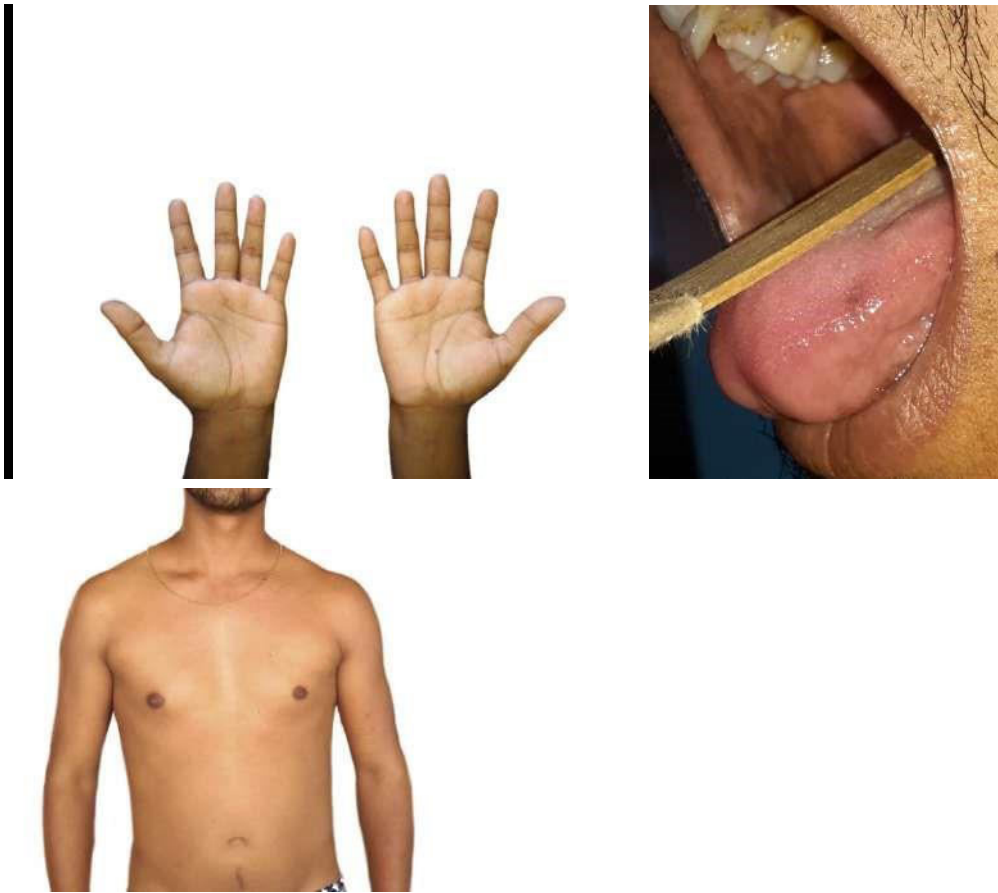


Imagen 1: Hiperpigmentación de palmas de las manos, mucosa oral y torso, más acentuado en las areolas.

Anexo 2

RESULTADOS de hemoquímica y serologías del ingreso:

Examen	Resultado
Hemoglobina	106
Hto	0.34

VSG	5
Leucocitos	7×10^9
Diferencial	Seg 0.60 Linf 0.23 Eos 0.7
Glicemia	5,7
Ácido úrico	260
Urea	2.48
Creatinina	66
TGP	14
TGO	17
FA	144
LDH	281
GGT	12
TAG	0.26
Colesterol	1.93
Na	<u>123</u>
K	3,5
Proteínas totales	57
Proteínas fraccionadas	S 39 G 18
Serología VIH	Negativa
Inmunoglobulinas	Pendientes

Anexo 3

RESULTADOS de estudios imagenológicos

Rx de Tórax: Sin alteración, no imagen sugestiva de Tuberculosis

Ecografía abdominal: Sin alteración, no se visualizan calcificaciones en suprarrenales.

Tomografía Axial Computarizada de Abdomen Simple y Contrastada: No imagen sugestiva de tumor en cavidad abdominal, no alteración estructural de suprarrenales.