

Doença de Addison – caso clínico

Addison's disease – a case report

Lúcia Marinho*, Celestino Neves**

Resumo

A insuficiência aguda da supra-renal é um distúrbio raro associado a alta taxa de morbidade e mortalidade, se o seu diagnóstico não é reconhecido e o tratamento não é iniciado rapidamente. Os sintomas de insuficiência aguda da supra-renal incluem astenia, fraqueza muscular, náuseas, vômitos, emagrecimento, hipotensão arterial ou choque, hiperpigmentação e perturbações psiquiátricas. Um elevado índice de suspeição existe se o doente apresentar hiperpigmentação, hiponatremia e/ou hipercalemia.

Os autores descrevem uma doente de 21 anos cujo quadro clínico inicial de doença de Addison foi caracterizado por sintomas constitucionais. O diagnóstico foi considerado e confirmado por apropriada investigação hormonal.

Palavras chaves: doença de Addison, ACTH

Abstract

Acute adrenal insufficiency is a rare disorder associated with high morbidity and mortality if allowed to progress unrecognised. A constellation of non-specific symptoms including weakness, easy fatigue, nausea, anorexia, and weight loss, are typical features of adrenal insufficiency. The index of suspicion should be particularly high if the patient has hyperpigmentation, hyponatremia and/or hyperkalemia.

The authors report a case of Addison's disease in a 21-year-old woman who presented with constitutional symptoms. Diagnosis of Addison's disease was considered and confirmed by the appropriate hormonal investigations.

Key words: Addison's disease, ACTH

Introdução

Thomas Addison, em 1855, descreveu, pela primeira vez, a insuficiência aguda da supra-renal¹ e desde então o espectro da doença aumentou consideravelmente.

A sua incidência e prevalência são desconhecidas mas é uma doença rara. Em 1974 a estimativa da prevalência da doença de Addison na Dinamarca era de 60 por um milhão de habitantes². Contudo, estudos mais recentes sugerem que

* Assistente Hospitalar, Serviço de Medicina, Hospital São Gonçalo, Amarante

** Assistente Hospitalar, Serviço de Endocrinologia, Docente da Faculdade de Medicina do Porto, Hospital São João, Porto

Trabalho apresentado em poster no European Federation of Internal Medicine, 3rd Congress, EICC Edinburgh (UK), May 9-12, 2001

Recebido para publicação a 12/10/01

a prevalência é de 106 e 127 por milhão para os homens e mulheres, respectivamente^{3,4}.

A insuficiência aguda da supra-renal pode ser causada por vários processos patológicos. Antigamente, a causa mais frequente era a tuberculose⁵ mas, actualmente, a adrenalite auto-imune é responsável por 65% a 84% dos casos. Outras causas são as metástases (principalmente de carcinomas da mama e do pulmão), as hemorragias, infecções e, raramente, doenças familiares (por ex., adrenoleucodistrofia e adrenomiéloneuropatia), doenças relacionadas com o HIV⁵⁻⁷ e com a síndrome antifosfolípida primária⁸.

Caso clínico

VSOV, 21 anos, sexo feminino, raça caucasiana, solteira, operária fabril, natural e residente em Marco de Canaveses, foi admitida no Serviço de Medicina do Hospital de São Gonçalo em 29/04/1998, para esclarecimento de queixas de astenia, anorexia, emagrecimento de cerca de 5 Kg, hipotensão, dores abdominais e hiperpigmentação, com 2 meses de evolução.

Nos antecedentes pessoais não havia história de tuberculose, trauma ou cirurgia. Negava hábitos alcoólicos, drogas ou qualquer outra medicação. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Na admissão a doente apresentava-se deprimida e emagrecida com hiperpigmentação na face, linhas interdigitais da palma das mãos e nos lábios. A tensão arterial era de 80/44 mm/Hg, o pulso era de 110 ppm e não tinha febre.

A auscultação cardíaca e pulmonar era normal. A palpação abdominal era normal, o baço e o fígado não eram palpáveis.

Os exames efectuados na admissão revelaram: hemoglobina: 12.8g/dl, leucócitos: 7.4x 10⁹/l com 42% de linfócitos e 49% de neutrófilos, 5% de eosinófilos, 4% de monócitos e 0% de basófilos, plaquetas: 264x 10⁹/l. Velocidade de sedimentação na 1ª hora: 11 mm (Westergreen), proteína C: negativa, sódio: 135 mmol/L, potássio 6.8 mmol/L; cálcio: 10.1 mg/dl; magnésio: 1.81 mg/dl; fósforo: 6.66 mg/dl; glicose: 80 mg/dl, ureia: 22.1 mg/dl, creatinina: 0.68 mg/dl, AST: 60U/l, ALT: 47U/L, ALP: 113, bilirrubina total: 0.7mg/dl. O estudo da coagulação do sangue era normal.

Parâmetros plasmáticos endócrinos: ACTH: 2302.0 pg/ml (normal 7.0-51); cortisol (manhã e tarde): <0.2 mg/dl (normal 4.3-22.4); aldosterona: indetectável (normal 10-160 pg/ml); renina: 969.0 pg/ml (normal 3.6-20.1pg/ml) (*Quadro I*).

A pesquisa de HbsAg, anti-HIV, anti-CMV e VDRL foram negativas. A pesquisa de anticorpos anti-nucleares, anti-tiroideus e anticélula parietal gástrica foram negativas. A pesquisa de BK no suco gástrico e urina foram negativas, assim como o teste de tuberculina. Não se efectuou pesquisa de anticorpos anticórtex da supra-renal por impossibilidade técnica do Laboratório.

A ecografia abdominal e a radiografia do tórax não

apresentaram alterações. A TAC das supra-renais revelou atrofia bilateral sem lesões expansivas nem calcificações (Fig. 1).

Feito o diagnóstico de insuficiência aguda da supra-renal, iniciou tratamento endovenoso com hidrocortisona 100 mg 6/6 horas, com rápida melhoria da doente e normalização dos valores tensionais e electrolíticos. A hidrocortisona foi reduzida gradualmente até 30 mg/dia (20 mg de manhã e 10 mg à noite) e a doente permanece sem queixas, com parâmetros plasmáticos endócrinos a normalizarem.

Discussão

As glândulas supra-renais são duas estruturas piramidais que se situam no pólo superior dos rins e que pesam cerca de 4 g cada uma. Cerca de 90% do tecido das glândulas corresponde ao córtex, que apresenta três camadas distintas: a glomerular, ou externa, que produz aldosterona; a fasciculada, ou média, que produz os precursores dos glucocorticóides e o cortisol, e a reticular, ou camada interna, onde são sintetizados os androgénios da supra-renal⁹.

O diagnóstico de insuficiência aguda da supra-renal é relativamente simples se o médico reconhecer os sintomas e tiver um elevado índice de suspeita. Pode ser primária se há destruição anatómica da glândula, falência metabólica na produção hormonal ou presença de anticorpos bloqueadores da ACTH, e secundária se há hipopituitarismo devido a doença hipotalâmica-pituitária ou supressão do eixo hipotalâmico-pituitário.

Se a insuficiência da supra-renal não é evidente, é necessário efectuar testes de rastreio e o melhor método é a prova de estimulação rápida com tetracosactrido, um análogo sintético da corticotrofina. Depois de se determinarem os níveis plasmáticos basais do cortisol e da aldosterona, injecta-se 250 µg de tetracosactrido, em bólus endovenoso ou em injeção intramuscular. Trinta e 60 minutos depois volta-se a medir os níveis de cortisol e aldosterona. Um nível basal de cortisol superior a 18 mg/dl é consistente com função supra-renal normal. No entanto, as opiniões de diferentes autores são divergentes no que respeita à interpretação dos dados^{5,6,10}. Também diferentes autores referem que a dose de 250 µg de tetracosactrido é supra-fisiológica e que a mesma resposta pode ser observada em indivíduos normais que recebem 5 ou 1 mg de ACTH sintético^{10,11,12}. No caso apresentado não foi efectuado teste de estimulação, pois a sintomatologia apresentada na presença de níveis de cortisol sérico baixos e ACTH muito elevada fez o diagnóstico.

A insuficiência supra-renal primária, ou doença de Addison, pode ser causada por uma variedade de processos patológicos. Apesar dos avanços verificados, várias questões continuam sem resposta, incluindo a importância de estabelecer um diagnóstico etiológico preciso, critérios apropriados para a interpretação do teste de estimulação da ACTH e a necessidade de um estudo intensivo para

ACTH (normal 7.0-51 pg/ml)	2302
Cortisol (normal 4.3-22.4 mg/dl)	<0.2
Aldosterona (normal 10-160 pg/ml)	Indetectável
Renina (normal 3.6-20.1 pg/ml)	969
Sódio (normal 145-155 mmol/L)	135
Potássio (normal 3.5-5.5 mmol/L)	6.8
Eosinófilos (normal 1-3%)	5%
AST (normal 11-40 U/I)	60
ALT (normal 11-40 U/I)	47

determinar a etiologia do hipoadrenalismo.

A atrofia idiopática da supra-renal é a causa mais frequente de doença de Addison. Anticorpos anticórtex da supra-renal estão presentes em 60-80% dos casos e ajudam no diagnóstico. Contudo, este diagnóstico tem que ser confirmado por imagiologia, sendo importante a exclusão de algumas características nomeadamente calcificações, áreas de alta densidade e hipertrofia, dado que um teste positivo também pode estar presente em doentes com tumores ou processos infecciosos. Pensamos que o caso clínico apresentado possa tratar-se de doença de Addison idiopática, dado o estudo ser negativo para outra etiologia e ao facto de a pesquisa de anticorpos antinucleares, antitiroideus e anticélula parietal gástrica ser negativa contrariando o que normalmente sucede na adrenalite auto-imune¹³.

A apresentação clínica de insuficiência supra-renal primária pode variar desde um curso gradual de vários meses até uma forma súbita associada com trauma agudo ou cirurgia, que habitualmente inclui náusea, vómitos, hipotensão grave, choque e desidratação. A apresentação de insuficiência supra-renal crónica é lenta e insidiosa na maior parte dos casos. Os sintomas são inespecíficos e os doentes podem não ser diagnosticados durante algum tempo. Doentes com insuficiência supra-renal crónica apresentam astenia, anorexia, emagrecimento, hipotensão, queixas gastrintestinais, hipovolemia e hiperpigmentação. Exceptuando a tendência para hipercaliemia, os exames laboratoriais de rotina são inespecíficos até ocorrer colapso da supra-renal, altura em que aparece hiponatremia, hipercaliemia, hipoglicemia, hemoconcentração e deterioração da função renal⁹. A presença de hiperpigmentação nas linhas interdigitais palmares, rebordo gengival, zonas de pressão e em redor da auréola dos mamilos é útil para o diagnóstico diferencial da hiperpigmentação causada por hipertiroidismo¹⁴. Todavia, Kendereski e colaboradores relatam o caso clínico de uma doente do sexo feminino, com 64 anos, cujo diagnóstico de insuficiência supra-renal aguda foi retardado, tendo ficado gravemente doente por não apresentar hiperpigmentação. É necessário haver um



alto grau de suspeita clínica¹⁵.

Por vezes, a presença de náuseas, vômitos e queixas gastrointestinais (dor e obstipação) coloca o diagnóstico errado de abdômen agudo, sendo os doentes submetidos a cirurgia desnecessária, com risco aumentado de morbidade e mortalidade¹⁶.

O diagnóstico precoce de doença de Addison não é fácil: sintomas inespecíficos e fadiga podem ser interpretados como sinais de depressão. Alguns doentes nunca desenvolvem a tríada clássica de hiperpigmentação, hipotensão e hiponatremia. A natureza da doença oscila entre sintomas subclínicos durante anos e a deterioração súbita da supra-renal. Alguns doentes relatam terem sido admitidos no hospital com uma crise addisoniana, mais do que uma vez, antes do seu diagnóstico ser feito. Parafraseando Baker e colaboradores, após 40 anos a doença de Addison permanece a mesma¹⁷.

O tratamento deve ser iniciado imediatamente após suspeita de diagnóstico de insuficiência supra-renal aguda, com 100 mg de hidrocortisona endovenosa, em bolus, seguida por 10 mg/h durante os primeiros dois dias. Para restabelecimento do volume circulante e prevenir uma eventual hipoglicemia, é necessária a administração endovenosa de soro glicosado a 5%, expansores plasmáticos e, nalguns casos, transfusão de sangue. O tratamento da insuficiência supra-renal crônica consiste na administração de 20 a 25 mg de hidrocortisona no início da manhã e 10 a 15 mg de hidrocortisona ao fim da tarde. A adição de fludrocortisona pode, ou não, ser necessária^{9,10}.

Bibliografia

1. Addison T. On Constitutional and Local Effects of Disease of the Su-

- prarenal Capsules. Highley, London 1855.
2. Nerup J. Addison's disease – clinical studies: A report of 108 cases. *Acta Endocrinol* 1974; 76:127-141.
3. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997; 73:286-288.
4. Stefano L, Luigi V, Fausto S, Alberto F. Is the Prevalence of Addison's Disease Underestimated? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84 (5): 1762.
5. Federman DD. The adrenal, In: Dale DC, Federman DD. *Scientific American Medicine*. New York: Scientific American, 1995:1-18.
6. Davenport J, Kellerman C, Reiss D, et al. Addison's disease. *Am Fam Physician* 1991; 43 (4): 1338-1342.
7. Werbel SS, Ober KP. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22 (2): 303-322.
8. Satta M, Corsello SM, Della Casa S et al. Adrenal insufficiency as the first clinical manifestation of the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Clinical Endocrinology* 2000; 52: 123-126.
9. Lynn Loriaux DL. The adrenal cortex. *Cecil textbook of Medicine* 20th edition, 1999: 1245-1247.
10. Werbel SS, Ober KP. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22 (2): 316-317.
11. Laureti S, Arvat E, Candeloro P et al. Low dose (1 mg) ACTH test in the evaluation of adrenal dysfunction in pre-clinical Addison's disease. *Clin Endocrinol Oxf* 2000 ; (1): 107-115.
12. Baker JR, Jr. Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 1997; 278 (22): 1935-1936.
13. Silva RC, Faical S, Laureti S et al. Detection of adrenocortical auto-antibodies in Addison's disease with a peroxidase-labelled protein A technique. *Braz J Med Biol Res* 1998 ; 31 (9): 1141-1148.
14. Banba K, Tanaka N, Fujioka A, Tajima S. Hyperpigmentation caused by hyperthyroidism: differences from the pigmentation of Addison's disease. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24(3): 196-198.
15. Kendereski A, Micic D, Sumarac M et al. White Addison's disease: What is the possible cause? *J Endocrinol Invest* 1999 ; 22 (5): 395-400.
16. Laws SAM, Cook PR, Rees M. Adrenal insufficiency masquerading as an acute abdomen. *Hospital-Medicine* 2001 ; 62 (2): 118-119.
17. Baker S, Kenward D, White KG. Addison's disease: after 40 years much remains the same. *BMJ* 2001 24; 322 (7284):494.