

CASOS CLÍNICOS

## Hiperpigmentación cutánea y mucosa por enfermedad de Addison autoinmune

### Cutaneous and mucosal hyperpigmentation due to autoimmune Addison's disease

María Soledad Fontana<sup>1</sup> y Jimena Vallejos<sup>2</sup>

#### RESUMEN

La hiperpigmentación generalizada no es un motivo de consulta frecuente. Sin embargo, en algunos casos puede tener causas graves que requieren una rápida intervención, como la ocasionada por el melanoma metastásico o como primer síntoma de la enfermedad de Addison. En esta, si no se trata con prontitud, la crisis suprarrenal aguda puede causar la muerte. Se presenta el caso de una paciente que consultó al Servicio de Dermatología por la aparición

de una hiperpigmentación generalizada de la piel y las mucosas producida por una insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison).

**Palabras clave:** hiperpigmentación generalizada, insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad de Addison.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (3): 156-158

#### ABSTRACT

*Generalized hyperpigmentation is not a very frequent consultation reason. However, in some cases it can have serious causes that require a quick intervention such as that caused by metastatic melanoma or as a first symptom of Addison's disease. In this, if not treated promptly, acute adrenal crisis can result in death. We present the case of a patient who consults with dermatology for generalized hyperpigmentation of*

*skin and mucous caused by primary adrenal insufficiency or Addison's disease.*

**Key words:** *generalized hyperpigmentation, primary adrenocortical insufficiency, Addison's disease.*

Dermatol. Argent. 2018, 24 (3): 156-158

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga, Sanatorio Colegiales

<sup>2</sup> Médica Endocrinóloga, Sanatorio Colegiales, Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Servicio de Endocrinología, Hospital Ignacio Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: María Soledad Fontana

E-mail: drasfontana@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 26/3/2018

Fecha de trabajo aceptado: 16/8/2018

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

#### CASO CLÍNICO

Una paciente de 58 años consultó por presentar una hiperpigmentación en la piel y las mucosas, de un año de evolución, que se intensificó y afectó de forma progresiva una mayor superficie corporal.

Refirió antecedentes de hipotiroidismo autoinmune de 14 años de evolución, en tratamiento con levotiroxina 100 µg/día. Como antecedentes familiares tenía el

padre con diabetes mellitus tipo 2 y la hermana con hipotiroidismo.

En el interrogatorio describió cansancio, astenia, debilidad, mareos y descenso de 4 kg de peso. No presentaba antecedentes de tuberculosis ni de consumo de corticosteroides. En fotografías previas no se observaba la pigmentación actual.

En el examen físico se constató un aumento de pigmentación parda en los brazos y antebrazos (Foto 1), dorso de las manos, piernas, dorso de los pies, pliegues palmares (Foto 2), arcos plantares (Foto 3), cara, aréolas, piel de la vulva, mucosa del borde alveolar inferior en la cavidad bucal (Foto 4) y en la zona de la mucosa genital, más importante en las zonas fotoexpuestas. Tensión arterial 120/60 mm Hg, sin hipotensión ortostática.

El laboratorio mostró: ACTH 1250 pg/ml, cortisol basal 4,8 µg/dl, TSH 1,69 uUI/ml, T3 1,25 ng/dl, T4L 1,28 ng/dl, androstenediona 0,30 ng/ml, DHEA-s 0,7 ng/ml, glucemia 92 mg/dl. El resto, sin particularidades.

Radiografía de tórax normal y prueba de la tuberculina (PPD) negativa.

Se la derivó al Servicio de Endocrinología, donde se realizó una prueba de estímulo con ACTH sintética: cortisol basal 4,8 µg/dl y cortisol posestímulo 6,2 µg/dl, ACTH 1981 pg/ml, anticuerpos anti-21-alfa-hidroxilasa 402 U/ml (positivos), anticuerpos anti-peroxidasa 1300 UI/ml, vitamina D 19 ng/ml. Se solicitaron anticuerpos antiglutamato-descarboxilasa (GADA) para descartar una diabetes mellitus autoinmune, que fueron negativos. Se realizó una tomografía computarizada de abdomen y pélvica, que evidenció las glándulas suprarrenales normales.

Se confirmó el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune, en el contexto del síndrome poliglandular autoinmune de tipo 2 (ya que presentó asociación con el hipotiroidismo autoinmune).

La paciente inició tratamiento con hidrocortisona 25 mg/día y fludrocortisona 0,05 mg/día, con mejoría del estado general, aumento de peso y disminución de la pigmentación de la piel a los 2 meses de seguimiento.



**FOTO 1:** Pigmentación parda en los antebrazos.



**FOTO 2:** Pigmentación parda en los pliegues de la palma de la mano izquierda.



**FOTO 3:** Pigmentación parda en los arcos plantares.



**FOTO 4:** Pigmentación parda en el borde alveolar inferior.

## COMENTARIOS

La insuficiencia suprarrenal (IS) es un cuadro caracterizado por la alteración de la función corticosuprarrenal, con disminución de la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides o andrógenos suprarrenales. La IS primaria o enfermedad de Addison es consecuencia de patolo-

gías que comprometen la glándula suprarrenal. Tiene una prevalencia de 93-140 por millón en el mundo, con un predominio en las mujeres de entre 30 y 50 años.

La IS secundaria y la terciaria se deben a una patología hipofisaria e hipotalámica<sup>1,2</sup>.

La etiología autoinmunitaria es la causa más frecuente (70%). Puede presentarse en forma aislada o como parte del síndrome poliglandular autoinmune (SPG) de tipos 1 y 2. El 12-20% tienen como causa la tuberculosis<sup>3</sup>. La afección poliglandular autoinmune es una rareza clínica y se caracteriza por la coexistencia de la afección autoinmune de al menos dos glándulas endocrinas. El síndrome poliglandular autoinmune de tipo 2 (SPG 2) es la forma más común, asocia la enfermedad de Addison a la tiroiditis autoinmune o la diabetes mellitus tipo 1. En nuestro caso, se asoció a la tiroiditis autoinmune<sup>4</sup>. Tiene una incidencia de 1,4 a 4,5 casos en 100.000 habitantes en el mundo, prevalencia en el sexo femenino y mayor afectación entre los 30 y los 40 años<sup>4,6</sup>.

Esta patología, poco frecuente y subdiagnosticada, tiene síntomas inespecíficos, no patognomónicos, como sucedió en la paciente del caso analizado, por lo que es importante un alto índice de sospecha para evitar la aparición de una crisis suprarrenal, que conlleva alta mortalidad. El cuadro clínico es insidioso: astenia, fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal, deshidratación, hipovolemia, disminución del gasto cardíaco, hipotensión ortostática y síncope. Uno de los síntomas más graves es la hipoglucemia. Son frecuentes los síntomas psiquiátricos (depresión, apatía, pérdida de la memoria). El déficit de andrógenos produce pérdida del vello axilar y pubiano, disminución de la libido y alteraciones menstruales (hipomenorrea o amenorrea). La hiperpigmentación de la piel y las mucosas puede preceder en meses y años a otros síntomas y es causada por el efecto de la hormona melanocitoestimulante (MSH) sobre la producción de melanina. Esta hormona se encuentra aumentada en los procesos en los que hay un incremento de la ACTH, ya que ambas hormonas tienen como precursor la proopiomelanocortina. El aumento de pigmentación predomina

en las zonas de fricción, zonas expuestas al sol, cicatrices, pezones, axilas, zona anogenital, pliegues de palmas y plantas, y mucosa gingival y bucal<sup>7</sup>.

El diagnóstico se confirma con la comprobación de niveles de cortisol inapropiadamente bajos y la determinación de ACTH indicará si es primaria (elevado) o secundaria (normal o bajo). Los valores de cortisol inferiores a 3 µg/dl (a las 8 horas) y los de ACTH elevados (> 100 pg/ml) confirman el diagnóstico. En los casos dudosos, se recomienda realizar la prueba de estimulación con ACTH, como se solicitó en nuestro caso<sup>8</sup>. Otros hallazgos del laboratorio incluyen hiponatremia (88%), hiperpotasemia (64%), urea elevada, anemia normocítica y normocrómica, eosinofilia, linfocitosis, VSG elevada e hipoglucemia. La DHEA-s y la androstenediona suelen ser bajas. La etiología autoinmune se confirma con los anticuerpos antipararrenales (anticuerpos anti-21-alfa-hidroxisilasa). La paciente del caso analizado presentó anticuerpos anti-21-alfa-hidroxisilasa positivos<sup>6</sup>. Si los anticuerpos son negativos, se recomienda efectuar radiografía de tórax, PPD y tomografía computarizada abdominal para evaluar la etiología. El agrandamiento suprarrenal bilateral, con calcificaciones o sin ellas, es un hallazgo usual en la tuberculosis, micosis, amiloidosis, enfermedades granulomatosas y metástasis, mientras que en la adrenalitis autoinmune se evidencian glándulas suprarrenales atróficas y pequeñas. La resonancia magnética evalúa la presencia de lesiones tumorales hipotálamo-hipofisarias en el caso de una IS secundaria<sup>8</sup>.

Los diagnósticos diferenciales deben plantearse con las hiperpigmentaciones epidérmicas melanóticas<sup>9</sup>.

El tratamiento de la enfermedad de Addison se basa en la sustitución hormonal de los glucocorticoides y mineralocorticoides<sup>10</sup>.

En este caso, la importancia radica en la sospecha clínica a partir de una manifestación dermatológica (hiperpigmentación generalizada) de una enfermedad endocrina poco frecuente y potencialmente mortal, como la de Addison. La paciente presentó, además, diagnóstico de síndrome poliglandular de tipo 2, el cual es todavía más infrecuente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Belli S, Herrera J, Isaac G, Sanz C. Insuficiencia suprarrenal. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2009;46:65-70.
- Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1059-1067.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-1893.
- Navarrete Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmune. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2013;76:143-152.
- Owen CJ, Cheetham TD. Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndromes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009;38:419-436.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-2079.
- Alemparte Pardavila E, Martínez Melgar JL, Piñeiro Sande N, Castellano Canda P, et al. Enfermedad de Addison: el reto de un diagnóstico precoz. *An Med Interna* 2005;22:332-334.
- Candel González FJ, Matesanz David M, Candel Monserrate I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. *An Med Interna* 2001;18:492-498.
- Soria Oviedo P, Morales Calderón M, Alfonso de León JA, Álvarez Escobar MC, et al. Hiperpigmentación generalizada. A propósito de un caso. *Rev Med Electron* 2013;35. En: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol3%202013/tema09.htm>. [consulta agosto 2017].
- Pereira NC, Rau CM, Araya QV. Caso clínico: síndrome poliglandular autoinmune tipo II, forma de presentación en un paciente adulto. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2008;19:149-155.