

## ASTENIA, ANOREXIA Y ADELGAZAMIENTO

Dras. S. El Kik\*, M. E. Burgos\*, B. González\*, C. Muro\*, M. I. Di Palma\*\*, M. Costanzo\*\*, G. Guercio\*\*

Editora: Dra. Ana M. Fernández Ruiz

### CASO CLINICO

Varón de 11 años y 4 meses de edad, oriundo de la zona rural de Bragado (provincia de Bs.As.) que es traído a la consulta por presentar pérdida de peso, astenia y adinamia de 10 días de evolución con disnea progresiva en las últimas 48 horas. No refiere haber presentado fiebre.

No surgen al interrogatorio antecedentes personales ni familiares de importancia.

### Examen Físico

Paciente en regular estado general, piel trihueña y con leve coloración azulada acral y en mucosas. Impresiona desnutrido (refiere disminución de 6 kg de peso en el último mes); está vigil, lúcido, reactivo, conectado en tiempo y espacio, colabora con el examen físico pero parece asténico y levemente disneico.

El examen neurológico no muestra anormalidades.

Sus signos vitales son: FC: 100 x min, FR: 25 x min, TA: 110/70 mmHg T: 36°C.

Sus datos antropométricos son: peso: 28 kg (perc 10) y talla 145 cm (perc 75).

No se auscultan soplos cardíacos y la semiología pulmonar es normal. No se palpan vísceromegalias ni adenopatías.

### ■ ¿Qué estudios le solicitaría a este niño?

#### Laboratorio

- Hemograma: GB: 3350/mm<sup>3</sup> (36% neutrófilos 48% linfocitos) Hb: 12.7g/dl, plaquetas: 112.000/mm<sup>3</sup>.

- ESD: 30 mm/h.
- Ionograma: Na 133 meq/l, K 6.5 meq/l.
- EAB: (ph 7.27, pCO<sub>2</sub> 51 mmHg, HCO<sub>3</sub> 23 meq/l, EAB -3.5).
- Ca: 9.5 mg%, P 5.4 mg%, Mg 2.09 mg%, Ac úrico 7.1 mg/dl.
- LDH 477 U/l.
- Urea: 62 mg% / Creatinemia: 0.7 mg%.
- Hepatograma: suero anictérico / GOT 36 UI/l / GPT 18UI/l.
- Glucemia: 70 mg%.
- Orina completa: normal
- Teleradiografía de tórax: parénquima pulmonar sin particularidades; mediastino de características normales.

### ■ ¿Cuál es el primer planteo diagnóstico?

Ante un paciente con astenia, anorexia, adinamia y bicitopenia, las primeras causas a tener en cuenta son:

1. Hemato-oncológicas: leucemia, linfoma o aplasias medulares. El frotis no mostró blastos en sangre periférica.
2. Infecciosas: infecciones silentes y subagudas. La bicitopenia puede ser secundaria a un freno medular.

Y luego:

3. Toxicológicas: tratándose de un paciente proveniente de zona rural, podría pensarse además en intoxicaciones por agua de pozo (metahemoglobinemia), o plomo (saturnismo). No refieren al interrogatorio contacto con pinturas o metales; pero el agua en su domicilio se provee con agua de pozo.

Ante la bicitopenia y por sospechar leucosis, versus sepsis, se decidió indicar a su ingreso

\*Servicio de Clínica Pediátrica. \*\*Servicio de Endocrinología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

hidratación EV con 3000ml/m<sup>2</sup> con un aporte de bicarbonato de sodio a 40 meq/l y antibióticos EV de amplio espectro previa toma de hemocultivos.

#### ■ ¿Cómo iniciaría el plan de estudios?

Repetir los siguientes estudios:

- Hemograma: GB 2990/mm<sup>3</sup> (50% neutrófilos 34% linfocitos), Hb 13.3 g/dl, Plaquetas 103.000/mm<sup>3</sup>.
- Ionograma: Na: 129 meq/l y K: 5.7 meq/l.
- EAB: pH 7.39 pCO<sub>2</sub> 44 mmHg, HCO<sub>3</sub> 26 meq/l, EB 1.6.

La normalización de la acidosis metabólica se debió al tratamiento hidroelectrolítico instaurado.

#### ■ ¿Cómo continuaría el plan de estudios?

- Serologías: para HIV, CMV, Epstein Barr, Toxoplasmosis, Hepatitis B, todas negativas.
- Dosaje de hormonas tiroideas: TSH 0.57 µU/ml, T3 0.8 ng/ml, T4 8.5 µg/dl y T4I 1,15ng/dl estos resultados son normales.
- Ecografía abdominal: no se observan visceromegalias, masas tumorales, ni adenopatías intraabdominales, no se evidencia presencia de focos profundos.
- PPD < 5 mm y esputos para BAAR negativos.
- PAMO: MO de características normales.
- Tóxicos en orina: plomo negativo.
- Dosaje de Carboxihemoglobina: normal.
- Ionograma urinario: Na 150 meq/24 hs/ K 8 meq/24 hs.

Se reciben los hemocultivos: negativos.

Algunas horas posteriores a su ingreso, el niño presentó un episodio de hipotensión ortostática. Y con buena luz, se constató que la cianosis antes referida se trataba en realidad de ligera hiperpigmentación a nivel acral y en mucosas. (Figuras 1, 2 y 3).

Como también en los pliegues cutáneos. (Figura 4).

Ante la confirmación de hiponatremia e hipercalemia sumado a la hiperpigmentación cutánea detectada, sodio elevado en orina y descartada la probabilidad de metahemoglobinemia, se sospecha insuficiencia de la glándula suprarrenal, por lo que se solicita:

- Dosaje de Cortisol y ACTH plasmático: Cortisol: 2.6 (VN: 5 -18 µg/dl), ACTH >1250 pg/ml. (VN hasta 45 pg/ml).

Se solicita también renina y aldosterona. Renina: 1.09 ng/ml/hr (VN 0.05 – 6 ng/ml/hr). Cabe señalar que la extracción fue realizada luego de la expansión EV con alto aporte de Na. Aldosterona (VN 27-216 pg/ml), cuyo resultado aún está pendiente.

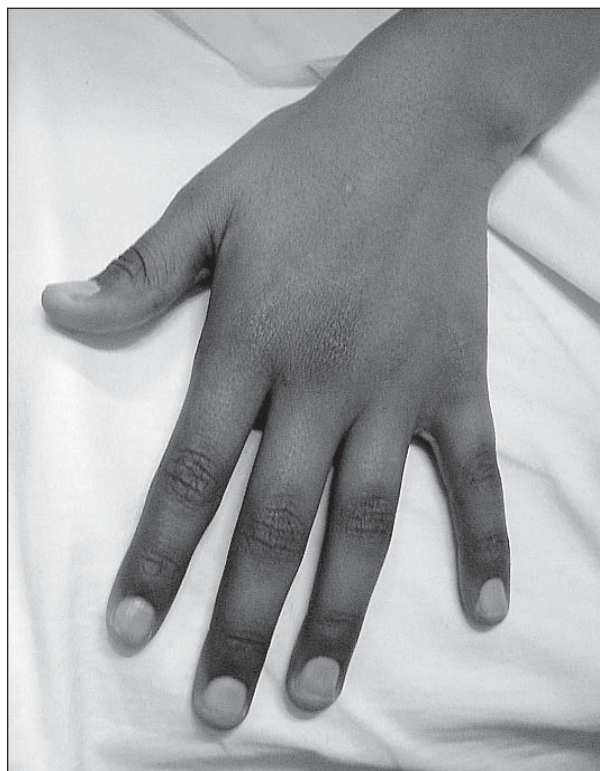


Figura 1: Hiperpigmentación acral en manos.



Figura 2: Hiperpigmentación acral en pies.



Figura 3: Hiperpigmentación en mucosa oral.



**Figura 4:** Hiperpigmentación en los pliegues de las palmas.

#### ■ *¿Cómo interpreta estos resultados?*

Con estos resultados, se confirma la sospecha de insuficiencia adrenal primaria (IAP)

Si bien esta es una enfermedad rara, es posible que se presente en niños dentro de este rango etario con clínica de dolor abdominal, astenia, adinamia, pérdida de peso, hiperpigmentación de piel y de mucosas, hipercalemia e hiponatremia.

Reinterrogando el menor presentaba en el último tiempo avidez por las comidas y bebidas saladas y refería poliuria con nicturia. La presencia de poliuria con nicturia sería consecuencia de la deficiencia de mineralocorticoides.

Se arribó al diagnóstico de Insuficiencia Adrenal Primaria (IAP): dosaje de cortisol por debajo de valores normales (un valor de cortisol sérico entre las 6:00 – 8:00 hs. de la mañana < a 3 µg/dl es fuertemente sugestiva de IA), ACTH por encima de los valores normales, hiponatremia e hipercalemia.

#### ■ *¿Qué tratamiento indicaría?*

Se indicó de manera inmediata tratamiento corticoideo sustitutivo con Hidrocortisona y Fludrocortisona constatándose franca mejoría clínica y de laboratorio a los pocos días de su inicio.

#### ■ *¿Qué otros estudios solicitaría para llegar a la etiología de la IAP?*

En el niño mayor con diagnóstico de IAP debiéramos descartar como causas etiológicas más frecuentes, la adrenalitis autoinmune aislada o formando parte del Síndrome Poliglandular Autoinmune. Por lo que se solicitaron anticuerpos antiadrenales y anticuerpos dirigidos contra otras glándulas como anticuerpos antitiroideos, éstos últimos fueron negativos. También se solicitaron anticuerpos antiendomiso y antigliadina, cuyos resultados también fueron negativos.

Con los primeros estudios realizados al menor, se descartaron como causas etiológicas: la tuberculosis (PPD negativa, Rx de tórax: sin particularidades y tres esputos sin detección de BAAR), y otras infecciones causantes de esta enfermedad (serología HIV, CMV: negativas).

En un varón también deben descartarse como causa de IAP, debido a la naturaleza ligada al X, la Adrenoleucodistrofia, enfermedad peroxisomal, debido a un defecto en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), secundario a la mutación del gen que codifica una proteína de membrana peroxisomal, que se caracteriza por la acumulación de AGCML, por lo que se solicitó la determinación de los AGCML, cuyos resultados fueron normales.

Mutaciones en el gen DAX-1, que clásicamente se presentan en neonatos varones con insuficiencia adrenal e hipogonadismo hipogonadotrófico, sin embargo existe una gran variabilidad en las formas y tiempo de presentación tanto de la insuficiencia adrenal como del hipogonadismo. Las alteraciones en el gen DAX-1 pueden formar parte del Síndrome de delección de genes contiguos (Xp21), el que asocia deficiencia de la enzima glicerol kinasa y distrofia muscular de Duchenne. Se realizó dosajes de triglicéridos y enzimas musculares (CPK y aldolasa) cuyos resultados fueron normales. Para confirmar estos diagnósticos se extrajo DNA para realizar estudios moleculares específicos.

Se solicitó nueva ecografía abdominal a fin de visualizar especialmente las glándulas suprarrenales, descartar lesiones infiltrativas y metastásicas: las imágenes mostraron áreas adrenales libres.

## INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA

La insuficiencia adrenal (IA) es un cuadro caracterizado por la alteración de la función adrenocortical, lo que ocasiona una deficiencia en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos adrenales.

La IA puede ser clasificada en: IAP (enfermedad de Addison), causada por alteraciones de la corteza adrenal y la IA secundaria y/o terciaria por alteración a nivel hipofisario o hipotalámico respectivamente. En la IAP en general hay compromiso glucocorticoideo y mineralocorticoideo, mientras que en la IA secundaria y terciaria, el compromiso es solo corticoideo, ya que no hay afectación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esto constituye una importante distinción entre ambas entidades.

Las IA pueden ser genéticas o adquiridas.

En la IAP las diferentes etiologías pueden ser agrupadas en tres grandes grupos:

A- Las que causan alteración en la esteroideogénesis como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) entre otras, de presentación típicamente durante el período neonatal. Constituyen un grupo de desórdenes de herencia autosómica recesiva que afecta a una de las cinco enzimas requeridas para la síntesis de cortisol. La alteración más frecuente es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, (90% de los casos), constituyendo la causa más frecuente de insuficiencia adrenal en las dos primeras semanas de vida. En muchos países, la implementación de la pesquisa bioquímica de HSC en el período neonatal ha permitido evitar demoras en el diagnóstico de varones afectados, como así también en niñas severamente virilizadas, reduciendo la morbimortalidad de esta entidad.

B- IAP causadas por disgenesias o hipoplasia adrenal, como HAC por mutaciones en el gen DAX-1, las mutaciones en el factor esteroideogénico-1 y la resistencia a la ACTH. El SF-1, DAX-1 y el receptor de ACTH constituyen factores cruciales que participan en el desarrollo adrenocortical. El Dax-1 y el SF-1 pertenecen a la familia de receptores nucleares huérfanos. Ambos factores son expresados ampliamente a diferentes niveles del eje reproductivo (hipotálamo, hipófisis y gónadas) y de la corteza adrenal. La forma ligada al X de la HAC que se origina de mutaciones en el gen DAX-1 clásicamente se presentan en neonatos varones con insuficiencia adrenal e hipogonadismo hipogonadotrófico, aunque existe una gran variabilidad en las forma y tiempo de presentación de ambas alteraciones por lo que debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales en todas las edades.

Además la HAC puede formar parte del Síndrome de delección de genes contiguos (Xp21), el que asocia más frecuentemente la deficiencia de la enzima glicerol kinasa y a la distrofia muscular de Duchenne. En esta entidad se observa una pseudohipertrigliceridemia, dificultad en la marcha, aumento de los niveles de las enzimas musculares y retardo mental en varones. Otra entidad causante de HAC, de menor frecuencia es la hipoplasia adrenal que forma parte de la Asociación IMAGE (intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, AHC y genital anomalies).

La resistencia adrenal a la ACTH, producida por mutaciones en el receptor de ACTH (receptor de melanocortina-2) o de su proteína asociada (MRAP, melanocortin 2 receptor associated protein), es responsable de la alteración en el desarrollo de las zonas fasciculata y reticularis de la corteza adrenal, llevando a la deficiencia en la secreción de cortisol y andrógenos adrenales. Se hereda de forma autosómica recesiva. Puede presentarse de forma aislada o formar parte del Síndrome de Triple A o síndrome de Allgrove, (12q13), que incluye resistencia a la ACTH, alacrinia y acalasia. Estos pacientes presentan signos de disfunción neurológica progresiva, retardo mental, polineuropatía e hiperqueratosis de palmas y plantas.

C- IAP por destrucción de la glándula adrenal. La IA autoinmune constituye la causa más frecuente de hipofunción adrenal en el niño mayor. Se produce como consecuencia de la destrucción adrenocortical por mecanismos inmunes humorales y celulares. Se encuentran anticuerpos contra las enzimas esteroideogénicas. La adrenalitis autoinmune puede manifestarse en forma aislada o formar parte del Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA), existe el SPA tipo 1 o APECED que asocia poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y displasia ectodérmica, se origina por mutaciones en el gen AIRE (Autoimmune Regulator), involucrado en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica. Se manifiesta tempranamente en la infancia y puede asociarse además con alopecia universal, vitiligo, anemia perniciosa, celiaquía, hipofisitis, miositis, tiroiditis,

DBT tipo 1. En el SPA tipo 2, influenciado por el fenotipo HLA-DR/DQ, asocia adrenalitis autoinmune, tiroiditis y/o DBT tipo 1. Se manifiesta en niños mayores y adolescentes.

La adrenoleucodistrofia, enfermedad peroxisomal ligada al X, se produce por un defecto en la  $\beta$ -oxidación de los AGCML, secundario a la mutación del gen que codifica una proteína de membrana peroxisomal, lo que ocasiona la acumulación de los AGCML. Produce insuficiencia adrenal en varones que habitualmente se manifiesta luego de los tres años de edad, con diferente expresión fenotípica.

Las etiologías infecciosas (por ejemplo TBC), traumáticas, vasculares, infiltrativas son menos frecuentes en la infancia pero deben considerarse ante la presencia de una IA de causa inexplicada, teniendo en consideración el contexto del paciente como por ejemplo infecciones por gérmenes oportunistas en pacientes portadores de inmunodeficiencia congénita o adquirida.

### MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la IA dependen del grado de pérdida de la función adrenocortical y del compromiso o no en la producción de mineralocorticoides. Los síntomas aparecen cuando la pérdida del tejido adrenocortical es mayor al 75%.

La afectación en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoidea y andrógenos pueden manifestarse en forma conjunta, aunque en algunos casos puede observarse una disociación entre la afectación de la función gluco y mineralocorticoide en las diferentes formas de IA.

La instauración de los síntomas puede ser lenta e insidiosa (IA crónica) o presentarse como un cuadro de insuficiencia adrenal aguda (crisis adrenal), la que representa una emergencia en la práctica pediátrica.

Los glucocorticoides regulan las funciones metabólicas, cardiovasculares e inmunes. La consecuencia de la deficiencia de cortisol, se manifiesta por hipotensión, hiponatremia (por aumento de la secreción de hormona antidiurética) e hipoglucemia.

Los mineralocorticoides producen retención de sodio y excreción de potasio y otros cationes principalmente en el túbulo renal distal, por lo que la deficiencia de mineralocorticoides produce hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica.

Los síntomas en la IA crónica son: debilidad, fatiga, anorexia, astenia, mal estado general, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, lo que puede producir escasa ganancia de peso y/o una marcada pérdida de peso.

En los niños menores un signo frecuente es la hipoglucemia. Otros hallazgos bioquímicos incluyen anemia leve, eosinofilia, neutropenia y linfocitosis relativa.

La hiperpigmentación consecuencia del estímulo melanocítico que se genera por el exceso de  $\alpha$ -melanocito estimulante, (la ACTH se sintetiza a partir de un péptido de mayor tamaño, la pro-melanocortina (POMC), que por sucesivos clivajes enzimáticos origina fundamentalmente ACTH,  $\beta$ -lipoproteína y  $\alpha$ -melanocito estimulante), afecta predominantemente a nivel de áreas de roce (rodillas, codos), zonas expuestas al sol, genitales, cicatrices y encías, este signo solo se observa en las causas primarias de IA.

En la crisis adrenal el shock, la hipoglucemia y la hipotensión constituyen las manifestaciones más importantes.

### DIAGNOSTICO

El diagnóstico de IA requiere demostrar inadecuada secreción de cortisol, determinar si es dependiente o no de una deficiencia de ACTH, y detectar la etiología (primaria, secundaria o terciaria).

Para descartar IA primaria, se solicita:

1. Nivel de cortisol sérico basal: entre las 6:00-8:00 hs de la mañana. Una concentración de cortisol  $< 3\mu\text{g/dl}$  es fuertemente sugestiva de IA, mientras un valor entre 3 y  $10\mu\text{g/dl}$  requiere evaluación con test dinámicos. Niveles de cortisol superiores a  $18\mu\text{g/dl}$  descartan el diagnóstico de IA.

Test dinámicos: Nivel de cortisol post-estímulo con ACTH (se administra ACTH y se mide la respuesta a los 30 y 60 minutos). Un valor de cortisol de  $18-20\mu\text{g/dl}$  en respuesta a la administración de ACTH a los 30-60 minutos excluye el diagnóstico de IA. El nivel de cortisol en respuesta a la hipoglucemia tanto espontánea como aquella inducida por insulina debe ser  $< 18\mu\text{g/dl}$  en presencia de glucemia  $< 40\text{mg/dl}$ .

2. Evaluación de la función mineralocorticoidea: determinación de los niveles de renina, aldosterona y electrolitos séricos.
3. Evaluación de la secreción de andrógenos: los niveles de DHEA y DHEAS se utilizan para evaluar la biosíntesis de andrógenos adrenales, por la zona reticularis. Los valores normales se modifican con la edad y el sexo.
4. Nivel plasmático de ACTH: un valor bajo de cortisol en asociación con elevados niveles de ACTH determinados en forma simultánea son sugestivos de Insuficiencia Adrenal Primaria, donde los niveles de ACTH son invariablemente mayores a 100 pg/ml.

### TRATAMIENTO

El tratamiento debe comenzarse de manera inmediata debido al riesgo de vida que conlleva esta condición. Corregir las manifestaciones agudas y trastornos hidroelectrolíticos, instaurar tratamiento sustitutivo crónico para el déficit de cortisol y aldosterona. Previamente y en la medida de lo posible, se recomienda tomar una muestra de suero o plasma para la realización de los estudios diagnósticos.

El tratamiento de la IA es independiente de la etiología.

El tratamiento de elección en la IA aguda es la administración de Hidrocortisona (HC) endovenosa debido a la rapidez de su acción y a su potencia mineralocorticoidea. La dosis correspondiente a situaciones de estrés es entre 50 - 100 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en bolo endovenoso. La reposición de volumen con solución fisiológica (Cl Na 0.9%) es fundamental en esta instancia para mejorar el estado hemodinámico del paciente.

El agregado de solución de dextrosa al 5 -10% dependerá del nivel de glucemia alcanzado. Luego, se debe continuar la administración EV de hidrocortisona 50-100 mg/m<sup>2</sup> en dosis fraccionadas cada 4 horas hasta que el paciente este hemodinámicamente compensado, normotenso, normoglucémico y con buena tolerancia oral. En las primeras instancias del tratamiento la adición de mineralocorticoides es innecesaria, dado que la dosis de hidrocortisona junto con la reposición de volumen son suficientes para normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas.

Superado el cuadro agudo debe continuarse con el tratamiento sustitutivo en dosis de mantenimiento vía oral.

Si bien la producción diaria de cortisol se estiman entre 7-10 mg/m<sup>2</sup>/día. Las dosis sustitutivas de corticoides son de 10-20 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en tres tomas cada 8 horas, debido a los efectos de la absorción intestinal y del primer paso hepático.

Si se confirma el déficit mineralocorticoideo se debe administrar 9 fluoridrocortisona 0.05-0.15 mg / día. Los neonatos y lactantes requieren adicionalmente, un suplemento de 1-2 gr/ día de cloruro de sodio para mantener el contenido corporal de sal. En niños mayores la avidez por la sal es un hallazgo frecuente, haciendo innecesaria la suplementación.

### LECTURA RECOMENDADA

- M.Costanzo, G.Guercio, M.A. Rivarola, A. Belgorosky. Insuficiencia adrenal en la edad pediátrica. Medicina Infantil. 2010; XVII(2): 271-280.
- Ten Svetlana, New Maria and Maclaren N. Addison's disease 2001. J. Clin Endocrinol Metab. 2001, 86: 2909-2922.
- Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, for the Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal Insufficiency: Still a cause of morbidity and death in childhood. Pediatrics 2007;119:e484-e494
- Mantovani G, Ozisik G, Achermann JC, Romoli R, Borretta G, Persani L, Spada A, Jameson L and Beck-Peccoz P. J. Clin Endocrinol Metab. 2002, 87: 44-48.
- Valain E, Le Merrer M, Lecointre C, et al. IMAGe, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita and genital anomalies. J. Clin Endocrinol Metab. 1999;84: 4335-40.
- Fejerman N, Fernández Alvarez E. Neurología Pediátrica. 3ª ed. Ed. Panamericana. Bs As. 2007; 344 – 345.
- Wyngaarden JB, Smith LLH, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia. WB Saunders Company.1992; 1281 – 1284.
- Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson Tratado de Pdiatría. 17ª ed. Madrid. Ed Elsevier. 2005; 1904 - 1908.