



Caso Clínico

## Insuficiência Corticossuprarrenal Primária



Lígia M Ferreira<sup>a\*</sup>, Inês Dias<sup>b</sup>, Rita Cardoso<sup>c</sup>, Joana Serra Caetano<sup>c</sup>, Isabel Dinis<sup>c</sup>,  
Alice Mirante<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal

<sup>b</sup> Departamento de Pediatria, Trofa Saúde Hospital Gaia, Portugal

<sup>c</sup> Unidade de Endocrinologia, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2017-07-29

Accepted/Aceite: 2018-01-23

Online: 2019-09-30

*Palavras-chave:*

Doença de Addison/diagnóstico

Doença de Addison/tratamento

Insuficiência Adrenal

### R E S U M O

A insuficiência corticossuprarrenal é uma doença endócrina rara, caracterizada pela produção inadequada de hormonas do córtex suprarrenal. Pode ser primária, por doença intrínseca do córtex suprarrenal, em que a destruição autoimune das glândulas suprarrenais é a segunda causa mais frequente em idade pediátrica; ou central, causada por alterações na produção ou ação da hormona adrenocorticotrópica. As manifestações clínicas podem ser muito subtis e inespecíficas, requerendo um alto grau de suspeição para o seu diagnóstico. Os autores apresentam o caso de um adolescente do sexo masculino, de 16 anos, com diagnóstico prévio de perturbação do comportamento alimentar e que se apresentou no serviço de urgência em crise adrenal. Após investigação subsequente foi feito o diagnóstico de insuficiência corticossuprarrenal aguda autoimune. Iniciou terapêutica de substituição com boa evolução clínica e laboratorial.

*Keywords:*

Addison Disease/diagnosis

Addison Disease/therapy

Adrenal Insufficiency

### Primary Adrenal Insufficiency

### A B S T R A C T

Adrenal insufficiency is a rare endocrine disorder characterized by impaired synthesis and release of adrenocortical hormones. It can be primary, resulting from intrinsic disease of the adrenal cortex, in which autoimmune destruction of the adrenal glands is the second most common cause in children; or central, caused by impaired production or action of adrenocorticotrophic hormone. Clinical manifestations can be very subtle, requiring a high degree of suspicion for diagnosis. The authors present the case of a 16-year-old male, who had been previously diagnosed with an eating disorder and presented in the emergency room in adrenal crisis. After further investigation, the diagnosis of an acute autoimmune adrenal insufficiency was done. Substitution therapy was introduced with favorable outcome.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [ligiamferreira@gmail.com](mailto:ligiamferreira@gmail.com) (Lígia M. Ferreira)

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Av. Rei D. Duarte

3504-509 Viseu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.14.1.AO170014>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A insuficiência corticossuprarrenal pode ser primária, quando resulta de uma doença intrínseca do córtex suprarrenal (disfunção ou destruição bilateral); ou central, causada pela produção ou ação deficiente da hormona adrenocorticotrófica (ACTH).<sup>1</sup>

A incidência de insuficiência corticossuprarrenal primária (ICP) em crianças é desconhecida. A maioria das vezes é causada por defeitos genéticos, que habitualmente, se manifestam durante a infância,<sup>2</sup> sendo a hiperplasia congénita da suprarrenal a causa mais comum.<sup>1,3-5</sup> Outras causas implicadas em idade pediátrica, incluem a lesão das glândulas suprarrenais por destruição autoimune; infeções; doenças dos peroxissomas, como a adrenoleucodistrofia; ou a hipoplasia das glândulas suprarrenais.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas da insuficiência corticossuprarrenal podem ser muito subtis, incluindo cansaço e queixas gastrointestinais (náuseas e vômitos). Uma vez que a sintomatologia é inespecífica, o diagnóstico é muitas vezes atrasado, podendo resultar num quadro clínico de crise adrenal, com risco de vida.<sup>3,6</sup>

O passo inicial no diagnóstico laboratorial de insuficiência corticossuprarrenal é a medição de cortisol sérico e da ACTH. Se a concentração da ACTH é elevada e o cortisol sérico é baixo, aumenta fortemente a suspeita de deficiência de glucocorticoide, que deve ser sujeita a confirmação com um teste de estimulação de ACTH.<sup>3,6,7</sup>

Quando é feito o diagnóstico de ICP, é importante identificar a causa subjacente, pelo que outros exames complementares devem ser realizados.<sup>6,7</sup>

Relativamente ao tratamento, inclui a substituição fisiológica com glucocorticoide e mineralocorticoide. Habitualmente são utilizadas, em idade pediátrica, a hidrocortisona e a fludrocortisona por via oral.<sup>8</sup>

Nas situações de crise adrenal, o tratamento inicial consiste na ressuscitação hemodinâmica com fluidoterapia endovenosa, correção dos desequilíbrios eletrolíticos, para além do tratamento com hidrocortisona em doses de *stress*, que deve ser iniciado o mais rapidamente possível.<sup>3,8</sup>

## Caso Clínico

Adolescente do sexo masculino, de 16 anos, com diagnóstico de perturbação do comportamento alimentar do tipo restritivo com cerca de um ano de evolução. Tinha antecedentes de um internamento cerca de três meses antes, por constatação de perda de 20% do peso no último ano, anorexia marcada e alterações eletrolíticas (nomeadamente sódio de 127 mmol/L).

Recorreu ao serviço de urgência por anorexia, cansaço e dores musculares com agravamento recente, sem febre. Negava traumatismo ou exercício físico intenso.

Apresentava antecedentes pessoais irrelevantes. Dos antecedentes familiares, de destacar uma infeção por *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar no pai cerca de 15 anos antes, tendo sido feita, na altura, profilaxia à mãe e ao irmão mais velho do adolescente.

Ao exame objetivo no serviço de urgência, apresentava um peso de 56 kg, altura de 178 cm (P50-85 nas curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde - OMS), índice de massa corporal de 17,7 kg/m<sup>2</sup> (P3-15). Estava apirético, com frequência cardíaca de 103 bpm e tensão arterial de 89/54 mmHg (<P50/<P50 para idade, sexo e percentil de altura). As mucosas apresentavam-se secas verificando-se uma hiperpigmentação cutâneo-mucosa generalizada com destaque para as pregas palmares (Fig. 1) e a

mucosa labial e gengivas (Fig. 2). Apresentava massas musculares pobres, mas sem dor à palpação das mesmas. Estádio pubertário P5 de Tanner.



Figura 1. Hiperpigmentação das pregas palmares



Figura 2. Hiperpigmentação labial e gengival

Perante o quadro clínico, realizou avaliação analítica que revelou hiponatrémia com hipercaliémia, aumento da ACTH e cortisol baixo (Tabela 1). Foi efetuado o diagnóstico de insuficiência corticossuprarrenal primária aguda (crise adrenal), tendo feito de imediato fluidoterapia endovenosa para correção dos desequilíbrios hidroeletrólíticos e hidrocortisona endovenosa (100 mg/m<sup>2</sup>/dia). Iniciou fludrocortisona 0,1 mg/dia oral em D1 de internamento. Para estudo da etiologia realizou: quantificação que foi negativo; doseamento dos ácidos gordos de cadeia muito longa que foi normal; doseamento de anticorpos anti-glândula suprarrenal e anti-21-hidroxilase que se revelaram positivos. Efetuou ainda estudo de autoimunidade alargado que se revelou negativo. Foi feito, então, o diagnóstico de ICP aguda autoimune isolada.

Apresentou boa evolução clínica durante o internamento, com normalização analítica ao terceiro dia (Tabela 1) e teve alta ao quarto dia sob hidrocortisona 15 mg/m<sup>2</sup>/dia e fludrocortisona 0,1 mg oral id.

Foi reavaliado em consulta após um mês de terapêutica, referindo apenas cansaço para esforços físicos mais intensos, constatado aumento de peso de 5 kg (IMC 19,3 kg/m<sup>2</sup> – P15-50) e diminuição progressiva da hiperpigmentação cutâneo-mucosa. Um ano após o diagnóstico, mantém-se completamente assintomático e com bom crescimento.

## Discussão

A insuficiência corticossuprarrenal primária foi descrita pela primeira vez por Thomas Addison, sendo comumente designada

Tabela 1. Avaliação analítica realizada à admissão (D0) e em D3 de internamento

| Análise                                | D0    | D3   | (valor de referência) |
|--|-------|------|-----------------------|
| Glicose (mmol/L)                       | 4,9   | 6,9  | 4,2-6,1               |
| Ureia (mmol/L)                         | 12,2  | 3,7  | 2,9-7,5               |
| Creatinina (µmol/L)                    | 84    | 52   | 46-110                |
| Ácido úrico (µmol/L)                   | 331   | —    | 235-510               |
| Sódio (mmol/L)                         | 125   | 138  | 137-145               |
| Potássio (mmol/L)                      | 5,13  | 3,67 | 3,5-4,5               |
| pCr (mg/dL)                            | 0,49  | —    | <0,5                  |
| TGO (UI/L)                             | 42    | 22   | 15-46                 |
| TGP (UI/L)                             | 28    | 18   | 10-40                 |
| CK (UI/L)                              | 781   | 158  | 55-370                |
| pH                                     | 7,37  | —    | —                     |
| pCO <sub>2</sub> (mmHg)                | 41    | —    | —                     |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L) | 23,7  | —    | —                     |
| ACTH (pg/mL)                           | >1250 | 6,2  | <46                   |
| Cortisol (µg/dL)                       | <1    | 28,2 | 5-25                  |
| Renina (uU/mL)                         | 8785  | 8,6  | 7-76                  |
| Aldosterona (pg/mL)                    | 37,4  | 33,6 | 40-310                |
| Androstenediona (ng/mL)                | <0,1  | —    | 0,7-3,6               |
| Testosterona total (ng/dL)             | 237   | —    | 241-827               |
| DHEA-SO <sub>4</sub> (µg/dL)           | 15    | —    | 50-560                |
| 17-OH-Progesterona (ng/mL)             | 0,38  | —    | 0,6-3,4               |

Legenda: pCr: proteína C reativa; TGO: transaminase glutâmica oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica; CK – creatinafosquinase; pCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; DHEA-SO<sub>4</sub>: dehidroepiandrosterona sulfato; 17-OH-progesterona: 17-hidroxi-progesterona

por doença de Addison.<sup>9</sup> É uma doença rara, com uma prevalência estimada de cerca de 90-140 casos por milhão nas sociedades ocidentais.<sup>3,10</sup> A incidência em crianças é desconhecida.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas de insuficiência corticossuprarrenal são, geralmente, inespecíficas, aparecem de forma insidiosa e podem ser difíceis de reconhecer. Os sintomas dependem do tipo de classe hormonal afetada (glucocorticóides – cortisol; mineralocorticóides – aldosterona; androgénios suprarrenais – dehidroepiandrosterona) e da gravidade da sua deficiência.<sup>1</sup>

Os achados clínicos associados à deficiência de glucocorticóides são fadiga, náusea, aumento da sensibilidade à insulina e fraqueza muscular. Há também aumento da produção de pró-opiomelanocortina, uma pró-hormona precursora da ACTH e da hormona estimulante dos melanócitos (MSH). A elevação da MSH resulta no aumento da síntese de melanina, causando hiperpigmentação. Os sintomas causados pela deficiência de mineralocorticóide incluem hipotensão, tonturas, avidez por sal, perda de peso, anorexia, desidratação e distúrbios eletrolíticos (hiponatremia, hipercaliémia e acidose metabólica). Já os sintomas de deficiência de androgénios suprarrenais incluem a diminuição ou ausência de pêlos axilares e púbicos, e uma diminuição da libido.<sup>1,3,6</sup>

No caso clínico apresentado, o adolescente apresentou sintomatologia de insuficiência corticossuprarrenal de forma insidiosa ao longo de vários meses. Inicialmente, foi interpretada como perturbação do comportamento alimentar do tipo restritivo, já que cumpria os critérios desta doença, não tendo sido excluída, no entanto, a ICP de forma inequívoca.<sup>11,12</sup> O adolescente esteve mesmo internado por alterações eletrolíticas e perda de peso acentuada

interpretadas como agudização da perturbação do comportamento alimentar. A hiponatremia é um achado frequente na ICP, mas como noutros casos de insuficiência suprarrenal confundidos com perturbações do comportamento alimentar relatados na literatura, apesar de ser observada precocemente, é negligenciada como uma orientação para o diagnóstico.<sup>13</sup>

O atraso no diagnóstico pode resultar numa apresentação clínica, potencialmente fatal, com uma crise adrenal,<sup>6,10</sup> como no caso descrito.

A confirmação laboratorial do diagnóstico de insuficiência corticossuprarrenal compreende a confirmação de insuficiência corticossuprarrenal demonstrando a secreção inadequadamente baixa de cortisol; a determinação de se a deficiência de cortisol é primária ou secundária; e a avaliação da causa subjacente.<sup>7</sup>

A ICP é diagnosticada se a produção de cortisol está diminuída ou ausente e se as concentrações de ACTH são elevadas. Na maioria dos casos, o diagnóstico é altamente provável se o cortisol é inferior a 140 nmol/L ou 5 µg/dL, em combinação com uma concentração de ACTH plasmática maior que duas vezes o limite superior para o ensaio específico. Para confirmação, um teste de estimulação de ACTH (medição dos níveis de cortisol antes e 30 ou 60 minutos após administração de 250 µg de corticotropina por via intravenosa, em que níveis de cortisol aos 30 ou 60 minutos inferiores a 18 µg/dL ou 500 nmol/L, indicam insuficiência suprarrenal primária<sup>3,6</sup>) deve ser realizado na maioria dos casos, a menos que os resultados basais sejam absolutamente inequívocos ou quando a condição do doente não permite que o tratamento seja adiado até se obterem os resultados do teste.<sup>6</sup>

Existe também evidência de deficiência de mineralocorticóides, incluindo hiponatremia e hipercaliémia. Normalmente, a concentração sérica de renina é elevada e a concentração de aldosterona é, inapropriadamente, normal ou baixa.<sup>6,7</sup>

No caso clínico apresentado, o diagnóstico definitivo de ICP foi efetuado pelo hipocortisolismo (com cortisol matinal <5 µg/dL) e uma ACTH elevada, mais do que duas vezes o limite superior da normalidade. Além disso, verificou-se também uma renina plasmática elevada com um doseamento de aldosterona no limite inferior da normalidade.

A etiologia autoimune é responsável por 15% dos casos de ICP em idade pediátrica.<sup>1,5</sup> Excluindo os casos de hiperplasia congénita da suprarrenal, a etiologia autoimune pode atingir 45% - 55% das situações de ICP.<sup>10</sup>

Dados os antecedentes familiares de tuberculose pulmonar e uma vez que este adolescente não fez terapêutica profilática no momento da infeção paterna, esta etiologia era de considerar, tendo sido excluída com a determinação do quantiferão, que se revelou negativo.

Neste caso, e dado tratar-se de um rapaz, outra etiologia a ter em conta seria a adrenoleucodistrofia, doença recessiva ligada ao X que afeta 1 em cada 20 000 homens. Caracteriza-se por disfunção neurológica progressiva e insuficiência suprarrenal primária. Esta patologia pode ser responsável por até 10% dos casos de ICP. O diagnóstico é confirmado pela medição de ácidos gordos de cadeia muito longa no sangue,<sup>14</sup> que, neste caso, se revelou normal.

Tendo em conta a idade do jovem descrito, a etiologia mais provável para a ICP seria a autoimunidade, pelo que foram doseados os níveis de anticorpos anti-glândula suprarrenal e os anticorpos anti-21-hidroxilase, que se revelaram positivos. Os anticorpos mais implicados são os anticorpos anti-21-hidroxilase, que reagem com várias enzimas esteroideogénicas e todas as três zonas do córtex suprarrenal.<sup>15</sup>

Foi necessário rastrear outras doenças autoimunes, uma vez

que a ICP autoimune pode ocorrer de forma isolada ou no contexto de uma síndrome poliglandular autoimune (SPA), que foram negativas.<sup>1,3</sup> No entanto, é importante monitorizar estes anticorpos ao longo do tempo, uma vez que se podem tornar positivos posteriormente.

Relativamente ao tratamento, nos casos de ICP, este passa pela substituição fisiológica com gluco e mineralocorticoides.

Na idade pediátrica, é preferível o uso de hidrocortisona oral como substituta dos glucocorticoides devido à sua curta duração de ação e menor potência, permitindo uma titulação gradual para a dose ideal e menores efeitos secundários. A dose habitualmente é de 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dia dividida em 3 doses.<sup>3</sup> Esta dose é ajustada com base na resposta clínica incluindo o crescimento, e devem ser feitas doses adicionais quando os doentes são submetidos a stress.<sup>8</sup> A substituição de mineralocorticoides é efetuada com fludrocortisona oral. A dose diária usual é de 0,1 a 0,2 mg.<sup>3,8</sup>

Ao relatar este caso, os autores pretendem alertar para a clínica subtil, inespecífica e insidiosa de insuficiência corticossuprarrenal, cujo diagnóstico é, muitas vezes, atrasado, podendo levar a uma crise adrenal, além de que pode ser confundida com outras patologias, nomeadamente, perturbações do comportamento alimentar. O rápido reconhecimento da patologia e o tratamento adequado podem evitar situações potencialmente fatais de insuficiência corticossuprarrenal aguda, com resolução total da sintomatologia. De referir ainda, o desafio que constitui determinar a etiologia da ICP, uma vez que esta pode ter diversas causas, com implicações no tratamento e seguimento a longo prazo.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

**Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## Referências

1. Donohoue P. Causes and clinical manifestations of primary adrenal insufficiency in children [consultado 16 ago 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-primary-adrenal-insufficiency-in-children>
2. White PC. Primary adrenal insufficiency. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016.
3. Auron M, Raissouni N. Adrenal Insufficiency. Ped Rev. 2015; 36: 92-102.
4. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Vliet GV, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3243-50. doi: 10.1210/jc.2004-0016.
5. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. Eur J Endocrinol. 2013; 169: 773-84. doi: 10.1530/EJE-13-0528.
6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710
7. Donohoue P. Diagnosis of adrenal insufficiency in children [consultado 18 ago 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-children>
8. Donohoue P. Treatment of adrenal insufficiency in children [consultado 18 ago 2016]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-children>
9. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal Capsules. London: Samuel Highley; 1855.
10. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E925-8. doi: 10.1210/jc.2011-0015.
11. Forman SF. Eating disorders: Overview of epidemiology, clinical features, and diagnosis [consultado em outubro 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/eating-disorders-overview-of-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis>
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: APA; 2013.
13. Allolio B, Lang K, Hahner S. Addisonian crisis in a young man with atypical anorexia nervosa. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7: 115-21. doi: 10.1038/nrendo.2010.211.
14. Nieman LK. Unusual causes of adrenal insufficiency. [consultado em outubro 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/unusual-causes-of-adrenal-insufficiency>
15. Nieman L. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease) [consultado 16 ago 2016] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-primary-adrenal-insufficiency-addisons-disease>