

### DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN A CASE OF TUBERCULOUS ADDISON'S DISEASE

Addison's disease is an uncommon entity. Diagnosis is usually obvious in patients with adrenal crisis. However, in its early stage, Addison's disease is usually underdiagnosed, given that the loss of adrenal function is often progressive, with gradual and insidious onset of symptoms, most of which are nonspecific. In many parts of the world, tuberculosis or fungal infections are highly prevalent and remain the principal cause of adrenal insufficiency. In western countries, however, adrenal insufficiency due to infectious agents is relatively uncommon. We present a case of tuberculous Addison's disease, with typical clinical and radiological development of adrenal tuberculosis. We also review the difficulties posed by the diagnosis and treatment of this disease.

*Key words:* Addison's disease. Adrenal tuberculosis. Adrenal gland. Computed tomography. Extrapulmonary tuberculosis.

## Dificultades diagnósticas en un caso de enfermedad de Addison de origen tuberculoso

TERESA MONTOYA ÁLVAREZ, ISABEL PAVÓN DE PAZ, JUANA OLIVAR ROLDÁN, DAVID PEÑALVER TALAVERA Y PALOMA IGLESIAS BOLAÑOS

*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.*

La enfermedad de Addison es una entidad clínica poco frecuente. Su diagnóstico es obvio cuando se presenta en forma de crisis adrenal. Generalmente permanece infradiagnosticada durante sus primeros estadios, debido a que la pérdida de la función adrenal suele ser progresiva, lo que produce una aparición gradual e insidiosa de los síntomas, que son en su mayoría inespecíficos. En muchas áreas del mundo, la tuberculosis o las infecciones fúngicas tienen una gran prevalencia y siguen siendo hoy la principal causa de insuficiencia suprarrenal, pero en nuestro medio son relativamente infrecuentes. Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Addison, con una evolución clínica y radiológica típica de la adrenalitis tuberculosa. Revisamos las dificultades en el diagnóstico etiológico de la enfermedad y su tratamiento.

*Palabras clave:* Enfermedad de Addison. Tuberculosis adrenal. Glándula adrenal. Tomografía computarizada. Tuberculosis extrapulmonar.

### INTRODUCCIÓN

La causa más frecuente de la enfermedad de Addison (EA) es, en la actualidad, la adrenalitis autoinmunitaria<sup>1</sup>. Aunque hace poco más de 70 años el 70% de los casos de EA era debido a tuberculosis<sup>2</sup> (TB), hoy en día supone un 20% en los países desarrollados y hasta un 40% en los países más pobres<sup>3</sup>. A pesar de la reducción de este porcentaje, la TB es una enfermedad de difícil control y se sabe que muchos casos no se notifican y otros sólo se diagnostican post mórtem<sup>4,5</sup>. Además, las desigualdades socio-económicas han favorecido la emigración masiva y la importación de la infección por viajeros, cooperantes e inmigrantes desde áreas de gran endemia<sup>6</sup>.

La Organización Mundial de la Salud predice un incremento continuo de la TB y se estima que entre un 19 y un 43% de la población mundial está infectada por la micobacteria tuberculosis, la mayoría en forma de infección latente<sup>7</sup>. Esto supone un enorme reservorio de individuos, entre los que son esperables nuevos casos.

La adrenalitis tuberculosa es poco frecuente, se desarrolla entre un 0,3 y un 5% de los pacientes con TB, pero dada la incidencia creciente de la infección en el ámbito mundial junto con el envejecimiento de la población y el aumento de enfermedades que

Correspondencia: Dra. T. Montoya Álvarez.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Getafe.  
Ctra. de Toledo, Km 12,500. 28905 Getafe. Madrid. España.  
Correo electrónico: tmonalv@alumni.unav.es

Manuscrito recibido el 15-11-2005 y aceptado para su publicación el 26-2-2007.

causan inmunodeficiencias, el número total de casos podría incrementarse, por lo que debemos tenerla en mente. Se trata de una causa potencialmente tratable, su identificación y tratamiento precoz son indispensables para la recuperación de la función adrenal.

Presentamos el caso de una paciente con EA, en cuyo estudio etiológico se descubrió una tuberculosis activa. Su evolución clínica y radiológica es característica de la adrenalitis tuberculosa.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 69 años que consultó por astenia y anorexia, con náuseas y vómitos frecuentes y febrícula vespertina, de 6 meses de evolución. Había perdido 8 kg de peso.

En la exploración física destacaba una cifra de presión arterial de 100/60 mmHg, pulso de 70 ppm, peso de 60,3 kg, talla de 1,55 m e índice de masa corporal de 25,1 kg/m<sup>2</sup>. Estaba afebril y presentaba una marcada hiperpigmentación de piel y mucosas que era muy llamativa en las palmas de las manos. El tiroides era de tamaño y de consistencia normales. La auscultación cardiopulmonar era rítmica, sin soplos, con murmullo vesicular conservado y sin ruidos sobreañadidos. El resto era normal.

Ante la sospecha clínica de EA, se realizó una analítica completa que evidenció: Na, 134,9 nmol/l (límites normales, 135-145); K, 5,2 nmol/l (3,5-5); los demás parámetros bioquímicos fueron normales. Se estudió la función tiroidea, y se objetivó hipotiroidismo subclínico: tirotrópina, 8,1  $\mu$ U/l (0,3-5); tiroxina libre, 1,1  $\mu$ g/dl (0,8-2), con anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa negativos. En el hemograma se evidenció una anemia normocítica y normocrómica: hemoglobina, 11,2 g/dl (12-16); volumen corpuscular medio, 92 fl (80-98); concentración media de hemoglobina, 32,6 g/dl (32-36). Con leucocitosis de 11.000/ $\mu$ l (4.500-10.000).

Se obtuvo una concentración de cortisol basal (8.00 h) de 2,3  $\mu$ g/dl (6-26) con una concentración de corticotropina (ACTH) de 1.800 pg/dl (7,5-55). Los andrógenos de origen suprarrenal fueron: sulfato de dehidroepiandrosterona, 30,9 ng/ml (70-3.480, posmenopausia); androstendiona, 0,38 ng/ml (0,3-1,8, posmenopausia). La función mineralocorticoidea también se encontraba suprimida: aldosterona basal, 0,01 pg/ml (29,0-161), con renina basal de 133  $\mu$ U/ml (2,4-21,9). Se realizó la prueba de Synacthen® (250  $\mu$ g) sin respuesta: cortisol basal, 2,3  $\mu$ g/dl; a los 30 min, 1,6  $\mu$ g/dl; a los 60 min, 1,8  $\mu$ g/dl. Con estos datos se estableció el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria.

Se realizó una tomografía computarizada (TC) centrada en las glándulas adrenales tras la administración de contraste oral (fig. 1), que objetivó unas glándulas muy aumentadas de tamaño de forma bilateral, con un contorno globuloso y nodular, de densidad heterogénea dentro del rango de partes blandas. No se visualizaron calcificaciones ni quistes o zonas de densidad grasa. Se efectuó una ecografía tiroidea que mostraba un tejido tiroideo homogéneo sin nódulos y de tamaño normal. La radiografía de tórax (fig. 2) demostró imágenes nodulares en vértices y en lóbulo inferior derecho de alta densidad indicativas de granulomas pulmonares con signos de paquipleuritis. Se realizó prueba de Mantoux que fue positiva y se solicitaron 3 baciloscopías de esputo y cultivo de esputo; las baciloscopías resultaron negativas, y el cultivo, positivo.

La paciente presentaba una insuficiencia suprarrenal en el seno de una TB activa que se trató con hidrocortisona 30

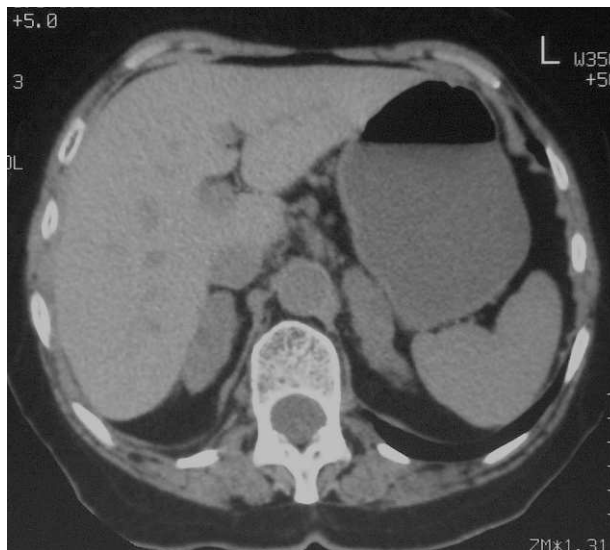


Fig. 1. Tomografía computarizada centrada en suprarrenales tras contraste oral: glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño de forma bilateral de contorno globuloso y nodular y de densidad heterogénea.



Fig. 2. Radiografía de tórax: imágenes nodulares en vértices y en lóbulo inferior derecho de alta densidad indicativas de granulomas pulmonares. Signos de paquipleuritis.

mg/día, fludrocortisona 0,1 mg/día y tuberculostáticos según las pautas actuales.

Transcurridos 6 meses y tras completar el tratamiento tuberculostático, la paciente había recuperado peso, habían desaparecido los vómitos y estaba normotensa. Había disminuido la hiperpigmentación. El estudio analítico mostraba: Na, 141 nmol/l; K, 3,9 nmol/l; Cl, 100 nmol/l. La cortisoluria de 24 h fue de 174  $\mu$ g/día (35-200) y la ACTH de 102,6 pg/dl. La función tiroidea se normalizó sin tratamiento.

Tras 2 años de seguimiento se repitió la TC (fig. 3) y se objetivó que las glándulas habían disminuido de tamaño con una calcificación sobre la suprarrenal derecha. Asimismo, se analizó la reserva adrenal, que mostró una concentración

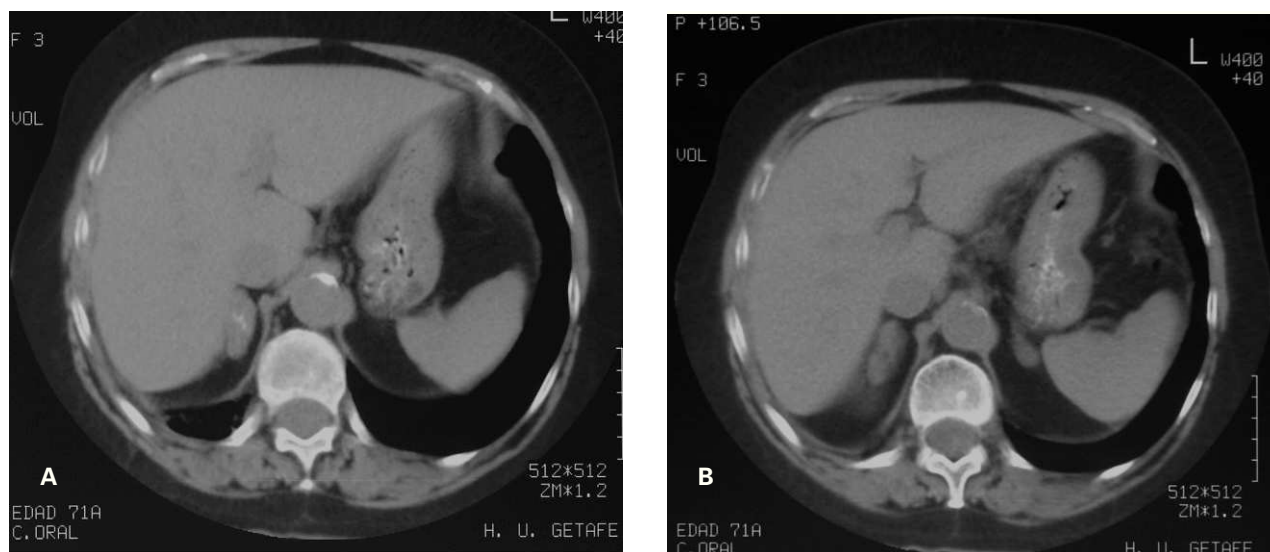


Fig. 3. Dos cortes consecutivos de tomografía computarizada (TC) de control, tras contraste oral, realizados tras 2 años de evolución: las glándulas han disminuido de tamaño respecto a la TC inicial, en la imagen de la izquierda se objetiva una calcificación sobre la suprarenal derecha.

de cortisol basal de 4,3 µg/dl tras suspender la dosis vespertina de hidroaltosona del día anterior, por lo que se mantuvo el tratamiento sustitutivo.

## DISCUSIÓN

La TB puede afectar a todos los órganos y sistemas endocrinos. La glándula adrenal es la que más frecuentemente se afecta, resulta de la diseminación hematogénea desde un foco infeccioso activo, generalmente pulmón, intestino o riñón. La TB extrapulmonar suele ser evidente pero puede ser clínicamente latente, de manera que la mayoría de los casos de TB adrenal se los diagnostica décadas después de la diseminación hematogénea tras la destrucción de más del 90% de la corteza suprarenal bilateral.

Los criterios utilizados por Nerup<sup>8</sup> en 1974 para establecer el diagnóstico de insuficiencia suprarenal de origen tuberculoso fueron: presencia de calcificación adrenal radiológica y evidencia de diseminación hematogénea de la TB. Según estos criterios con frecuencia las formas tuberculosas fueron etiquetadas de enfermedad de Addison idiopática o autoinmunitaria, ya que la radiografía abdominal es una técnica poco sensible y que en el 25-30% de los casos de TB activa las adrenales son el único órgano afectado<sup>9,10</sup>.

El diagnóstico etiológico definitivo se consigue mediante la biopsia, una prueba invasiva, que en la mayoría de los casos no está justificada, y aunque actualmente disponemos de técnicas novedosas de laboratorio y de imagen, en muchas ocasiones, es todo un reto. A continuación desglosamos la línea diagnóstica que seguimos y las dificultades que encontramos:

– Aproximadamente en la mitad de los pacientes con insuficiencia adrenal autoinmunitaria se asocia

otra enfermedad endocrina, generalmente la enfermedad tiroidea<sup>11</sup>. Además, la insuficiencia adrenal autoinmunitaria como parte del síndrome poliglandular autoinmunitario se da mayoritariamente en mujeres (70%). Por tanto, por su condición femenina y por la presencia concomitante de un hipotiroidismo subclínico sospechamos inicialmente esta causa. Pero, aunque los anticuerpos antitiroideos negativos no excluyen la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, el aumento de TSH podía ser debido al déficit de glucocorticoides y la ecografía tiroidea no mostraba una glándula heterogénea y seudonodular típica de la tiroiditis.

– La anemia de trastornos crónicos con leucocitosis es la manifestación hematológica más frecuente de la TB, si bien la anemia aparece en el 40% de las insuficiencias suprarenales de cualquier otra causa.

– Posteriormente se demostró una TB pulmonar activa, pero la presencia de TB extrarenal no permite establecer el diagnóstico de adrenalitis tuberculosa, ya que en ocasiones coexisten ambas entidades.

– No dispusimos de técnicas de radioinmunoanálisis para la detección de anticuerpos antiadrenales que aparecen en la suprarenalitis autoinmunitaria. Los dirigidos frente al antígeno 21-hidroxilasa se detectan en el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II, tienen gran sensibilidad y especificidad y predicen la destrucción de la glándula.

– La TC es la técnica de imagen de elección. En nuestra paciente se convirtió en una herramienta diagnóstica fundamental. El tamaño de las adrenales depende de la causa y de la duración de la insuficiencia suprarenal. Aparecen aumentadas en adrenalitis tuberculosa incipiente, histoplasmosis, coccidiomicosis, citomegalovirus, amiloidosis, sarcoidosis, hemangiomas o hemorragias y también en las metástasis y carcinomas<sup>12</sup>. Por el contrario, las glándulas pequeñas se observan en la atrofia idio-

pática y en una TB de larga evolución<sup>13,14</sup>. La evolución radiológica de la adrenitis tuberculosa se corresponde con la evolución anatomopatológica de la enfermedad; cuando la infección es reciente y activa, se objetiva un aumento de las adrenales con densidad heterogénea debido a granulomas tuberculosos, que posteriormente se necrosan y calcifican, mostrando glándulas atróficas con áreas que no se realzan tras el contraste y calcificaciones groseras. La atrofia representa el estadio final, en el que la infección es probablemente inactiva, aparece tras 1 o 2 años de evolución<sup>13,14</sup>. La TC es la técnica más sensible en la detección del calcio. Las calcificaciones son muy indicativas de TB, pero su ausencia no excluye el diagnóstico; sin embargo, su presencia excluye la atrofia adrenal idiopática<sup>13,14</sup>. Pueden aparecer, aunque raramente, en la histoplasmosis, coccidiomicosis, en las metástasis, carcinomas, hemangiomas o hemorragias<sup>13,14</sup>. Los carcinomas y las metástasis se caracterizan por un tiempo de evolución mucho más corto, generalmente menor de 1 año. El tratamiento con tuberculostáticos no influye en la evolución morfológica adrenal<sup>14</sup>.

Por último revisamos el tratamiento: se debe instaurar tratamiento glucocorticoideo sustitutivo de forma precoz. No existe consenso en la necesidad del uso de tuberculostáticos si hay atrofia adrenal, por el contrario en las formas activas con glándulas aumentadas bilateralmente se recomienda su uso<sup>14-16</sup>.

El tratamiento de la TB extrapulmonar es similar al de la TB pulmonar. La pauta de elección para pacientes inmunocompetentes es isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante 2 meses seguido de isoniacida más rifampicina durante 4 meses (fase de mantenimiento)<sup>17</sup>. Las resistencias primarias a la isoniacida en España son inferiores al 4% por lo que la pauta de 3 fármacos es suficiente. En la población procedente de áreas con tasas superiores (Europa del este, Latinoamérica, Asia o África) se debe añadir etambutol o estreptomycin durante los primeros 2 meses. En los pacientes con inmunodepresión, se aconseja ampliar la fase de mantenimiento 3 meses más<sup>18</sup>. Conviene incrementar la dosis habitual de glucocorticoides ya que la rifampicina interfiere con el sistema oxidativo citocromo P450 del hígado, con la enzima 6-betahidroxilasa<sup>19</sup>.

No hay suficientes estudios acerca de la efectividad de los tuberculostáticos en la recuperación de la función adrenal, que probablemente dependa de la cantidad de tejido viable en el momento del diagnóstico, de un correcto tratamiento tuberculostático, así como de un largo período de seguimiento para que se lleve a cabo la hiperplasia de cualquier remanente adrenal. En la serie de Bhatia et al<sup>20</sup> ninguno de los pacientes recobró la funcionalidad en un período de entre 2 y 5 años. Eran pacientes con un cortisol indetectable al inicio del tratamiento, muy sintomáticos, en los que había transcurrido mucho tiempo (hasta 4 años) desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:2909-22.
2. Guttman PH. Addison's disease: a statistical analysis of 566 cases and study of the pathology. *Arch Pathol.* 1930;10:742-85.
3. Agarwal G, Bhatia E, Pandey R, Jain SK. Clinical profile and prognosis of Addison's disease in India. *Natl Med J India.* 2001;14:23-5.
4. Sheldon CD, King K, Cock H, Wilkinson P, Barnes NC. Notification of tuberculosis: how many cases are never reported? *Thorax.* 1992;47:1015-8.
5. Haldal E, Naalsund A, Kongerud J, Tverdal A, Boe J. Deaths from active tuberculosis: can we rely on notification and mortality ures? *Tuber Lung Dis.* 1996;77:215-9.
6. Corbett EL, Watt CJ, Walker N. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.* 2003;163:1009-21.
7. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis.* 1990;12:583-90.
8. Nerup J. Addison's disease -clinical studies. A report fo 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1974;76:127-41.
9. Alvarez S, McCabe WR. Extrapulmonar tuberculosis revisited: a review of experience at Boston city and other hospitals. *Medicine (Baltimore).* 1984;63:25-55.
10. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28 year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol Metabol.* 2001;54:633-9.
11. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun.* 1995;8:121-30.
12. Mc Murray JF, Long D, Mc Clure R, Kotchen T. Addison's disease with adrenal enlargement on computed tomographic scanning. *Am J Med.* 1984;77:365-8.
13. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, Austin JH, Knowlton AI. Clinical clues to the cause of Addison's disease. *Am J Med.* 1985;78:461-6.
14. Villabona CM, Sahún M, Ricart W, Serres X, Maroto A, Fernández-Real JM, et al. Tuberculosis Addison's disease. Utility of CT in diagnosis and follow up. *Eur J Radiol.* 1993;17:210-3.
15. Kelestimir F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: The effects of tuberculosis of the hypotalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27:380-6.
16. García P. ¿Cuándo se debe administrar tratamiento tuberculostático en la enfermedad de Addison. *Med Clin (Barc).* 1988; 90:392.
17. García Ramos R, Lado Lado FL, Túnez Bastida V, Pérez del Molino Bernal ML, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Tratamiento actual de la tuberculosis. *An Med Interna.* 2003;20:91-100.
18. Unidad de Investigación de la Tuberculosis de Barcelona (UITB). Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología(SEIMC). Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc).* 1999;113:710-5.
19. Keven K, Uysal AR, Erdogan G. Adrenal function during tuberculous infection and effects of antituberculosis treatment on endogenous and exogenous steroids. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2:419-24.
20. Bhatia E, Jain SK, Gupta RK, Pandey R. Tuberculous Addison's disease: lack of normalization of adrenocortical function after anti-tuberculous chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:355-9.