



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Rabdomiólisis hiponatrémica en enfermedad de Addison en niño con síndrome poliglandular autoinmune tipo 2



#### Hyponatremic rhabdomyolysis in Addison's disease in a child with autoimmune polyglandular syndrome type 2

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) se definen por la coexistencia en un mismo individuo de al menos 2 enfermedades glandulares autoinmunes, pudiendo asociar otras enfermedades autoinmunes no endocrinológicas<sup>1</sup>. Existen 2 tipos fundamentales de SPA, que difieren entre sí según la edad de presentación, el tipo de herencia y las enfermedades propias de cada uno de ellos<sup>2</sup>. El SPA tipo 1 es muy infrecuente, de herencia autosómica recesiva, monogénico (mutación del gen AIRE en el cromosoma 21 q 22.3) y de presentación en la infancia y adolescencia con la tríada de candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria<sup>3</sup>. El SPA tipo 2 tiene una herencia poligénica, con transmisión autosómica dominante y penetrancia incompleta. Su prevalencia es mucho mayor (1:20.000) y es más frecuente en mujeres. Sin embargo, la presentación en niños es muy inusual. La insuficiencia suprarrenal primaria ocurre en el 100% de los casos, junto con enfermedad tiroidea autoinmune (70-75%) (síndrome de Schmidt) o con diabetes tipo 1 (50-60%) (síndrome de Carpenter)<sup>2,4</sup>. En el contexto de SPA tipo 2, la enfermedad de Addison es la manifestación inicial en el 50% de los pacientes. En un 20% ocurre de forma simultánea con la enfermedad tiroidea o la diabetes tipo 1, y en un 30% aparece después de estas<sup>5</sup>.

La insuficiencia suprarrenal puede presentarse con síntomas musculoesqueléticos, pero la asociación con rabdomiólisis es extremadamente infrecuente. En la mayor parte de los casos existe una hiponatremia concomitante<sup>6-8</sup>.

La rabdomiólisis puede asociarse a hiponatremia, generalmente en situaciones de intoxicación hídrica o también de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Sin embargo, hay menos de una decena de publicaciones de rabdomiólisis hiponatrémica en el contexto de enfermedad de Addison<sup>6</sup>.

Presentamos el caso de un niño de 9 años, con diabetes tipo 1 desde los 3 años, diagnosticado de insuficiencia

suprarrenal durante un episodio agudo de hiponatremia y rabdomiólisis. Este caso presenta interés en 2 sentidos: por la infrecuente asociación de estas circunstancias, y por la baja incidencia de síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA tipo 2) en la infancia<sup>2</sup>.

El paciente consultó por pérdida de fuerza y dolor en piernas de 3 días de evolución, afebril, y en tratamiento con insulino terapia intensiva a dosis de 0,7 UI/kg/día. En la última semana había tenido hipoglucemias frecuentes sin causa aparente, ninguna grave, ni crisis convulsivas. En una analítica reciente presentaba normalidad de la función tiroidea: TSH 5,3 mIU/ml (0,35-5,35), T4 libre 0,9 ng/dl (0,81-1,76) con anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-microsomales negativos.

Padres consanguíneos de origen árabe. Madre con diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca.

A la exploración, buen estado general, signos de deshidratación leve y dolor a la palpación de masas musculares gemelares. Analítica: urea: 85 mg/dl (12-42); creatinina: 0,68 mg/dl; GOT: 123 UI/l (6-31); GPT: 93 UI/l (7-40); Na: 120 mEq/l (136-145) y K: 6,8 mEq/l (3,5-5,1). Tras rehidratación durante 24 h con suero salino fisiológico, se constató tendencia a la hipotensión y llamaba la atención una hiperpigmentación cutáneo-mucosa. Analítica con discreta acidosis metabólica (pH 7,3; HCO<sub>3</sub>: 19,7 mmol/l; EB -6,3); glucemia: 319 mg/dl; CPK: 1.043 UI/l (30-200) (no determinada previamente); Na: 127 mEq/l; K: 6,7 mEq/l. Osmolalidad en suero: 289 mOsm/kg. Orina: densidad 1.015, osmolalidad 536 mOsm/kg; Na: 126,4 mmol/l; K: 22,7 mmol/l; Cl: 133 mmol/l. Gradiente transtubular de K (TTKG): 1,8 (orienta a ausencia de actividad mineralocorticoide). A pesar de una adecuada reposición hidroelectrolítica, a las 72 h persistía Na: 131,9 mEq/l y K: 5 mEq/l, con normalización de la CPK.

Las alteraciones electrolíticas, la hiperpigmentación, la disminución de las necesidades insulínicas y las hipoglucemias frecuentes, nos hicieron sospechar de una insuficiencia suprarrenal primaria. El estudio hormonal: cortisol basal: 39,7 nmol/l (1,4 µg/dl); ACTH basal > 1.250 pg/ml; aldosterona basal < 6 pg/ml (40-300) y actividad de renina plasmática: 16,3 ng/ml/h (0,2-2,3), confirmó el diagnóstico. Anticuerpos anti-21-hidroxilasa: 48,2 U/ml (+). Dada la estabilidad del paciente, se inició tratamiento con hidrocortisona oral a 10 mg/m<sup>2</sup>/día y fludrocortisona a 0,1 mg/día, con normalización posterior de los iones. Se ajustó

insulinoterapia, precisando doblar la dosis (1,4 UI/kg/día), con disminución de las hipoglucemias.

La hiponatremia grave puede provocar rabdomiólisis, habiéndose descrito fundamentalmente en casos de intoxicación hídrica<sup>6,8</sup>. La asociación de rabdomiólisis con insuficiencia suprarrenal primaria es extremadamente infrecuente. En casi todos los casos descritos existe una hiponatremia concomitante, salvo uno publicado en 2003<sup>9</sup>. La menor concentración de sodio observada fue de 97 mmol/l<sup>7</sup>. Los niveles de potasio se encontraban elevados en más de la mitad de los casos (cifra máxima referida de 5,8 mmol/l<sup>7</sup>). En nuestro paciente constatamos una hiponatremia de 120 mmol/l, junto con hiperpotasemia de 6,8 mmol/l. Los niños con hiperpotasemia grave (> 7 mmol/l) pueden presentar debilidad muscular ascendente, con progresión en ocasiones a parálisis flácida, hallazgos similares a los de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré.

En la insuficiencia suprarrenal, el déficit de cortisol estimula la liberación de CRH, con aumento de la secreción de ADH y descenso de la natremia. Por otro lado, el déficit de aldosterona, favorece la excreción renal de sodio, produciendo hipovolemia y liberación de ADH mediada por baroreceptores<sup>6</sup>.

No está claro el mecanismo de instauración de la rabdomiólisis en el contexto de la hiponatremia, habiéndose especulado diversas hipótesis: rotura de la membrana celular del miocito ocasionada, bien por fluctuaciones en la osmolalidad intra-extracelular, bien por aumento del calcio intracelular a través del intercambiador sodio-calcio<sup>6,8,10</sup>; por otro lado, la corrección de una hiponatremia grave también podría ser causa de rabdomiólisis, ya que, en ocasiones, el aumento de CPK se ha observado días después de la corrección del desequilibrio electrolítico<sup>6</sup>.

Parece necesario medir los niveles de CPK en pacientes con insuficiencia suprarrenal complicada con hiponatremia, ya que la asociación con rabdomiólisis puede ocurrir con mayor frecuencia de la que previamente se había reconocido<sup>6,7</sup>.

Nuestro paciente probablemente sea el primer caso clínico descrito en la edad pediátrica de asociación de rabdomiólisis hiponatrémica e insuficiencia suprarrenal en contexto de un síndrome de Carpenter.

## Bibliografía

1. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:2068-79.
2. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:11-20.
3. Capalbo D, Improda N, Esposito A, de Martino L, Barbieri F, Betterle C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy from the pediatric perspective. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:903-1012.
4. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13:85-9.
5. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med*. 2012;41:e663-70.
6. Lau SY, Yong TY. Rhabdomyolysis in acute primary adrenal insufficiency complicated by severe hyponatraemia. *Intern Med*. 2012;51:2371-4.
7. Egan JJ, Davies AJ, Jones MK. Hyponatremic rhabdomyolysis in Addison's disease. *Postgrad Med J*. 1994;70:830-2.
8. Oki K, Noda K, Kondo K, Koide J. Rhabdomyolysis associated with hyponatremia and adrenal insufficiency. *Eur J Neurol*. 2006;13:e8-9.
9. De Witte SA, Bonnet F, Morlat P, Beylot J. Rhabdomyolysis as a consequence of adrenal insufficiency. *Am J Med*. 2003;114:160.
10. Schneller C, Finkel L, Wise M, Hageman JR, Littlejohn E. Autoimmune polyendocrine syndrome: A case-based review. *Pediatr Ann*. 2013;42:203-8.

Elena Martín-Campagne<sup>a,\*</sup>, M. José Ballester-Herrera<sup>a</sup>, Enrique Palomo-Atance<sup>a</sup>, Prado Sánchez-Ruiz<sup>b</sup> y Patricio Giralto-Muiña<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emcampagne@yahoo.es (E. Martín-Campagne).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.07.001>

## Experiencia clínica con lixisenatida en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad en consultas de atención especializada en Málaga



### Lixisenatide clinical experience on patients with type 2 diabetes and obesity in endocrinology offices in Malaga

Los agonistas del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) reducen los niveles de glucosa con muy bajo riesgo de hipoglucemia, limitan el aumento de peso asociado a la insulinoterapia y presentan efectos favorables sobre la

dislipidemia, hipertensión, función endotelial, contractilidad cardíaca, lipoproteínas intestinales, inflamación y marcadores indirectos de función renal<sup>1-3</sup>.

Realizamos un estudio prospectivo con medidas de cambio intrasujeto de 43 pacientes (62,8% mujeres) con diabetes tipo 2 y obesidad que inician tratamiento con lixisenatida (Lyxumia<sup>®</sup>, Sanofi Aventis S.A.) para valorar su tolerancia y los efectos sobre el peso y el control metabólico. Se analizaron los subgrupos sin y con tratamiento previo antihipertensivo (23,3% y 76,7% respectivamente) e hipolipidemiante (41,9% y 58,1% respectivamente), y la aparición de efectos secundarios. La edad media fue 58 ± 13,4 años y la duración media de diabetes de 11,9 ± 7,3 años. Presentaban antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) un 41,4% y de diabetes un 62,9%. El tratamiento en la visita inicial era: 86% agentes orales, 18,6%