

INSUFICIENCIA ADRENAL EN LA EDAD PEDIATRICA

Dres. Mariana Costanzo, Gabriela Guercio, Marco A. Rivarola*, Alicia Belgorosky**

INTRODUCCION

La glándula suprarrenal esta formada por dos tejidos endócrinos diferenciados desde el punto de vista embriológico, anatómico y bioquímico: la corteza, en la periferia de la glándula, sitio de biosíntesis de esteroides y la médula, organizada en la parte mas interna de la glándula, responsable de la secreción de adrenalina.

La corteza adrenal adulta esta constituida por tres zonas anatómicamente diferenciadas: la Zona Glomerulosa en la cual se sintetizan mineralocorticoides (ej. aldosterona) primariamente regulada por la Angiotensina II, el potasio y la Adrenocorticotrofina (ACTH), la Zona Fasciculata responsable de la síntesis de glucocorticoides, regulada por la ACTH y más internamente, la Zona Reticularis, también regulada por ACTH, sitio de biosíntesis de andrógenos adrenales, predominantemente dehidroepiandosterona (DHEA) y dehidroepiandosterona-sulfato (DHEAS). En el humano, el aumento de la secreción de DHEA y DHEAS, proceso denominado Adrenarca, acontece aproximadamente entre los 6 y 8 años de edad, cuando se desarrolla la zona reticularis en la corteza adrenal¹.

La corteza adrenal humana, al igual que las gónadas, posee un intenso potencial esteroideo-génico. La esteroideogénesis adrenal es regulada por dos mecanismos de retroalimentación endócrina: el eje hipotálamo (CRH)-hipófiso (ACTH)-adrenal para los glucocorticoides y andrógenos adrenales, y el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona para los mineralocorticoides.

La Insuficiencia adrenal es un desorden caracterizado por una alteración en la función adrenocortical y el descenso concomitante en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y/o andrógenos adrenales.

ETIOPATOGENIA DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL

La insuficiencia adrenal (IA) puede ser causada por alteraciones de la corteza adrenal (Primaria), la hipófisis (Secundaria) o el hipotálamo (Terciaria). Las diferentes etiologías de la IA pueden ser en su origen genéticas o adquiridas (Tabla 1). En la infancia, a diferencia de los adultos, la frecuencia de etiologías congénitas es mayor².

La frecuencia de aparición de estas entidades varía de manera importante en relación a la edad y sexo del paciente (Tabla 2). Durante el período neonatal, en ambos sexos, la Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y la hemorragia adrenal asociada a anoxia o sepsis son las causas más frecuentes de IA. En las niñas, la HSC usualmente se presenta en el contexto de un cuadro de ambigüedad genital. La Hipoplasia adrenal congénita (HAC) por mutaciones en el gen DAX-1 (Dosage sensitive sex reversal - Adrenal Hypoplasia Congenital - critical region on the X chromosome - gene 1) y la deficiencia de ACTH aislada o en contexto de un panhipopituitarismo también deben considerarse entre los diagnósticos diferenciales en este período. En niños mayores, la IA secundaria a corticoterapia prolongada y la enfermedad autoinmune aislada o como parte de un Síndrome Poliglandular Autoinmune, son las etiologías más frecuentes. Debido a la naturaleza ligada al X de la Adrenoleucodistrofia y la HAC (mutaciones del gen DAX-1), estas entidades se presentan en los varones. Las frecuencias de las etio-

Servicio de Endocrinología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.
* Investigador Superior CONICET.
** Jefa del Servicio de Endocrinología.
Investigadora Principal CONICET.

TABLA 1. ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL (IA).

IA Primaria	
- Genéticas o Hereditarias	
<i>1. Alteraciones en la esteroideogénesis</i>	
HSC (deficiencia 21 OHlase, 3 βHSD, 11βOHlase, 17βOHlase, StAR) Enfermedad Mitocondrial Enfermedad Metabólica (Abetalipoproteinemia, SLOP, Enfermedad de Wolman, Zellweger)	Adquiridas IA inducida por drogas (ketoconazole, metirapona, etomidato, aminoglutetimida, medroxiprogesterona)
<i>2. Disgenesia Adrenal</i>	
HAC (SF1, DAX1, del xp21, IMAGE) Síndrome de resistencia ACTH (aislada, Síndrome Tripe A)	
<i>3. Destrucción Adrenal</i>	
Adrenalitis autoinmune (aislada, Síndrome Poliglandular 1, 2) Adrenoleucodistrofia Enfermedades de depósito (amiloidosis, hemocromatosis)	Hemorragicas / vasculares / Infecciosas Traumáticas / Quirúrgicas Infiltrativas / Metastásicas
IA Secundaria Terciaria	
- Genéticas o Hereditarias	
Deficiencia de ACTH (aislada, panhipopituitarismo) Aplasia/Hipoplasia hipofisaria Displasia Septo-Optica	
Adquiridas Corticoterapia crónica, Lesiones hipotálamo-hipofisarias (Tumorales, inflamatorias, infiltrativas, traumáticas, infecciosas, vasculares, quirúrgicas, terapia radiante)	

TABLA 2: ETIOLOGIAS MAS FRECUENTES DE INSUFICIENCIA ADRENAL (IA) SEGUN GRUPO ETARIO.

Neonatos y lactantes	
IA Primaria HSC HAC (varones) Hemorragia suprarrenal	IA Secundaria Terciaria Panhipopituitarismo
Niño mayor	
IA Primaria Adrenalitis autoinmune ALD (varones) HAC (varones)	IA Secundaria Terciaria Corticoterapia prolongada Panhipopituitarismo (hereditario u orgánico)

logías tumorales, infecciosas, vasculares, infiltrativas, metastásicas se incrementan con el avance de la edad.

A continuación se describen las etiologías más frecuentes de IA.

IA Primaria

Desde el punto de vista fisiopatológico, las diversas entidades causantes de IA Primaria o Enfermedad de Addison pueden agruparse en tres grandes grupos: 1- causantes de alteraciones en la esteroideogénesis como la HSC entre otras, 2- causantes de disgenesia o hipoplasia adrenal como la HAC por mutaciones del gen DAX-1, las mutaciones del factor esteroideogénico-1 (SF-1) y la resistencia a la ACTH y 3- causantes de destrucción glandular como la adrenalitis autoinmune, la adrenoleucodistrofia, hemorragia, infección e infiltración glandular³.

1- IA Primaria por alteraciones de la esteroideogénesis

La HSC es un grupo de desórdenes de herencia autosómica recesiva que afectan a una

de las cinco enzimas requeridas para la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. La alteración más frecuente es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa que acontece en más del 90% de los casos siendo la causa más común de insuficiencia adrenal en las dos primeras semanas de vida⁴. Las formas clásicas de esta entidad, se refieren a las formas congénitas y severas donde los defectos se expresan ya desde la vida intrauterina. El incremento en la síntesis de andrógenos adrenales y precursores del cortisol, secundario a la estimulación adenocorticotrófica ocurrida durante la vida fetal, es causa de ambigüedad genital en fetos femeninos afectados y orienta precozmente al diagnóstico. Según se afecte o no la biosíntesis de aldosterona, existen formas clásicas perdedoras de sal o virilizantes simples, respectivamente. Es importante recalcar que la deficiencia glucocorticoidea está presente en ambas formas. En todos los neonatos con formas clásicas existe, independientemente de la afectación mineralocorticoidea, un cierto grado de pérdida salina secundario al déficit glucocorticoideo y al efecto natriurético y antialdosterónico que ejercen los niveles elevados de progesterona y 17- hidroxiprogesterona. La crisis perdedora de sal por deficiencia mineralocorticoidea se manifiesta usualmente durante la segunda semana de vida. En los varones, esta entidad puede ser subdiagnosticada, debido a la ausencia de anomalías genitales, hasta manifestar la crisis perdedora de sal (formas clásicas con pérdida salina) o más tardíamente ante la aparición de signos de virilización (formas clásicas virilizantes simples) por lo que requiere una alta sospecha diagnóstica por parte del pediatra para evitar los

riesgos que un diagnóstico tardío conlleva⁵. En muchos países, la implementación de la pesquisa bioquímica de HSC en el período neonatal ha permitido evitar demoras en el diagnóstico en los varones afectados, como así también en niñas severamente virilizadas, reduciendo la morbi-mortalidad de esta entidad^{4,6}.

2- IA Primaria por disgenesia o hipoplasia adrenal

El SF-1, DAX-1 y el receptor de ACTH son factores cruciales que participan en el desarrollo adrenocortical⁷⁻⁹. El DAX-1 y el SF-1 pertenecen a la familia de los receptores nucleares huérfanos. Ambos factores son expresados ampliamente a diferentes niveles del eje reproductivo (hipotálamo, hipófisis y gónadas) y en la corteza adrenal¹⁰⁻¹¹. La forma ligada al X de la HAC resulta de mutaciones en el gen DAX-1. Clásicamente se presenta 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 por lo que debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales en todas las edades¹²⁻¹³. Esta entidad puede formar parte del Síndrome de delección de genes contiguos (Xp21) involucrando más frecuentemente la deficiencia de la enzima glicerol kinasa, y de la distrofia muscular de Duchenne¹⁴. El diagnóstico de esta entidad se orienta ante la presencia de una pseudohipertrigliceridemia, dificultades en la marcha, aumento de los niveles de enzimas musculares y retardo mental en varones. La hipoplasia adrenal puede formar parte de la Asociación IMAGE (intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, genital anomalies), presentándose en el período neonatal con severo retardo del crecimiento e IA¹⁵. En el neonato con cariotipo 46 XY las mutaciones del SF-1 se asocian a alteraciones de la función gonadal y ambigüedad genital¹⁶, mientras que en aquellos con cariotipo 46 XX el desarrollo ovárico es aparentemente normal¹⁷. Recientemente se han descrito mutaciones heterocigotas del SF-1 en pacientes con alteraciones de la diferenciación sexual 46XY pero sin insuficiencia adrenal¹⁸. La resistencia adrenal a la ACTH, por mutaciones en el receptor de ACTH (receptor de melancortina-2) o su proteína asociada (MRAP, melanocortin 2 receptor associated protein) es responsable de una alteración en el desarrollo de las zonas fasciculata-reticularis de la corteza adrenal llevando a una deficiente secreción de cortisol y andrógenos adrenales. Esta entidad, conocida como Deficiencia Familiar de glucocorticoides, se hereda con carácter autosómico recesivo, pudiendo presentarse en forma aislada o como

parte del Síndrome de Triple A o Síndrome de Allgrove (12q13) que incluye la tríada de resistencia a la ACTH, acalasia y alacrimia. Estos pacientes presentan signos de disfunción neurológica progresiva, retardo mental, polineuropatía e hiperqueratosis de palmas y plantas⁸.

3- IA Primaria por destrucción glandular

La Insuficiencia suprarrenal autoinmune representa la causa más importante de hipofunción adrenal primaria en el niño mayor³. Esta entidad resulta de la destrucción adrenocortical por mecanismos inmunes humorales y celulares. En la mayoría de los pacientes afectados se encuentran anticuerpos contra enzimas esteroideogénicas (ej anticuerpos contra 21-Hidroxilasa) y células adrenocorticales, constituyendo marcadores serológicos característicos de esta enfermedad¹⁹. Los niveles de anticuerpos aparecen antes que la enfermedad se manifieste, disminuyendo los títulos con su evolución, por lo que se consideran marcadores útiles para predecir el desarrollo de la hipofunción adrenal, particularmente en niños²⁰. La adrenalitis autoinmune puede aparecer asociada a otras alteraciones endócrinas autoinmunes entidad conocida como Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA). El complejo que asocia IA primaria, candidiasis mucocutánea e hipoparatiroidismo es conocido como SPA tipo 1 o APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Síndrome) secundario a mutaciones en el gen AIRE (Autoimmune Regulator) involucrado en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica normal²¹⁻²². Esta entidad se manifiesta tempranamente en la infancia en ambos sexos y puede asociarse a la presencia de alopecia universal, vitiligo, hepatitis crónica activa, malabsorción/diarrea crónica/celiaquía, anemia perniciosa, hipofisitis, miositis y menos frecuentemente con diabetes mellitus tipo 1, displasia ectodérmica y tiroiditis. El SPA tipo 2, fuertemente influenciado por el fenotipo HLA-DR/DQ, asocia adrenalitis autoinmune con tiroiditis y/o diabetes mellitus tipo 1 manifestándose en niños mayores y adolescentes²³. En esta entidad, la insuficiencia suprarrenal puede tener un curso lento por lo cual debe pesquisarse periódicamente para su pronta identificación.

La Adrenoleucodistrofia, es una enfermedad peroxisomal ligada al cromosoma X, caracterizada por el acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML, 24 o más carbonos) causando desmielinización progresiva de la sustancia blanca e insuficiencia suprarrenal. El defecto subyacente es un defecto en la β -oxidación de los AGCML secundario a la mutación del gen codificante de una proteína de membrana peroxisomal que participa en este proceso. Es una causa im-

portante de disfunción adrenal en varones que usualmente se manifiesta luego de los 3 años de edad y debe ser considerada en todos los varones con insuficiencia adrenal una vez descartada la autoinmunidad. Los fenotipos de esta entidad incluyen una forma cerebral infantil, rápidamente progresiva, una forma menos grave con afectación nerviosa periférica y medular predominante en adolescentes y adultos jóvenes (Adrenomielo-neuropatía), y una forma aislada de Insuficiencia adrenal en la cual las manifestaciones neurológicas pueden aparecer tardíamente²⁴.

Las etiologías infecciosas, 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 adquirida²⁵.

IA Secundaria y Terciaria

La etiología más frecuente de IA Secundaria y Terciaria es la hipofunción secundaria al tratamiento con glucocorticoides⁵. La secreción de CRH y ACTH es inhibida por los corticosteroides a través de un mecanismo de retroalimentación largo negativo. La inhibición de la síntesis del ARN mensajero de CRH sería el nivel en el cual los corticoides ejercen el efecto inhibitorio prolongado del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA). Dosis farmacológicas de glucocorticoides son utilizadas en diferentes procesos patológicos debido a sus propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias. La administración de dosis altas (suprafisiológicas) y por tiempo prolongado (mayor de 15 días) puede causar una inhibición del eje HHA cuya recuperación, aún en situaciones de estrés, puede tardar hasta 12 meses luego de la suspensión del tratamiento. Este fenómeno puede condicionar la aparición de IA en estos pacientes.

Entre las causas centrales debe considerarse la Deficiencia de ACTH aislada o en el contexto de un cuadro de Insuficiencia hipofisaria múltiple asociada a otros déficit hormonales. Las mutaciones del TPIT, factor de transcripción T box involucrado en la diferenciación terminal de las células hipofisarias corticotropas, es responsable de una forma neonatal de deficiencia aislada de ACTH²⁶. Por el contrario, la deficiencia de ACTH puede manifestarse tardíamente en el contexto de un panhipopituitarismo, como ha sido reportado en las mutaciones del PROP1 (factor de transcripción hipófiso-específico o Profeta de Pit1) por lo que la función del eje HHA debe pesquisarse periódicamente en estos pacientes²⁷. La deficiencia de ACTH secundaria a Displasia

Septo Optica, entidad definida por una combinación variable de disgenesia de estructuras de la línea media cerebral incluyendo la hipoplasia del nervio óptico y disfunción hipotálamo-hipofisaria asociadas a una amplia variedad de alteraciones en el desarrollo cortical cerebral, puede evidenciarse en el periodo neonatal como así también a lo largo de su evolución²⁸. La patología que afecta la región hipotálamo-hipofisaria (tumoral, traumática, vascular, autoinmune, infecciosa, infiltrativa) debe ser considerada como causa en los niños mayores²⁹⁻³¹. El eje hipotálamo-hipófiso adrenal puede comprometerse como consecuencia de tratamientos radiantes o quirúrgicos de procesos primarios de dicha región³². En estas entidades usualmente la deficiencia de ACTH se acompaña de otros déficits hormonales hipofisarios.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de IA dependen del grado de pérdida de la función adrenocortical y de la presencia o no de compromiso en la producción mineralocorticoidea. Los síntomas de la enfermedad de Addison se manifiestan cuando la pérdida del tejido adrenocortical es superior al 75%. En ciertas patologías (ej autoinmune), esto puede ocurrir de forma lenta³. Sin embargo, dependiendo de la causa, los signos y síntomas pueden manifestarse en el período neonatal (ej HSC, HAC, Panhipopituitarismo). Si bien puede afectarse la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos en forma conjunta, en algunos casos puede observarse una disociación entre la afectación de la función gluco y mineralocorticoide en las diferentes formas de IA.

Los glucocorticoides son importantes reguladores de las funciones metabólicas, cardiovasculares e inmunes. Las principales consecuencias de la deficiencia glucocorticoidea son: hipotensión por pérdida del efecto permisivo del cortisol sobre las funciones cardiovasculares y de sustancias vasopresoras; hiponatremia por aumento de la secreción de hormona antidiurética, retención hídrica y hemodilución; e hipoglucemia por pérdida del efecto permisivo del cortisol sobre la homeostasis de la glucosa antagonico a la insulina.

Los mineralocorticoides permiten la retención de sodio y la excreción de potasio y otros cationes, principalmente en el túbulo renal distal. Las principales consecuencias de la deficiencia mineralocorticoidea son: hipotensión por reducción del volumen sanguíneo efectivo; hiponatremia por pérdida urinaria de sodio; y acidosis metabólica con hiperkalemia por la incapacidad del riñon de excretar potasio e iones ácidos.

La deficiencia en la secreción de andrógenos

suprarrenales tiene escasas consecuencias clínicas.

La instauración de los síntomas y signos de IA puede ser lenta e insidiosa (insuficiencia adrenal crónica), o presentarse como un cuadro de insuficiencia aguda (crisis adrenal), precipitado por una intercurencia (infección, accidente, etc). Muchos de estos signos y síntomas resultan inespecíficos, lo cual exige una alta sospecha diagnóstica por parte del pediatra con el objetivo de realizar un diagnóstico e intervención terapéutica de forma rápida y precisa.

Los síntomas más constantes en la IA crónica son: astenia intensa (muy significativa en adultos), debilidad, fatiga, anorexia y mal estado general. La anorexia junto con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea (secundarias al aumento de la secreción de cloruro de sodio y ácido clorhídrico a la luz intestinal) son la causa de una pobre ganancia de peso en el niño y de una marcada pérdida de peso en el adulto.

Entre los signos clínicos se destacan la hipotensión, deshidratación y las alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica). En la IA secundaria o terciaria, la pérdida salina, la hiperkalemia y la deshidratación no suelen estar presentes dado que se conserva la secreción de aldosterona debido a que su regulación es dependiente del sistema renina-angiotensina. Sin embargo, puede observarse una hiponatremia dilucional por la retención hídrica secundaria al déficit de cortisol.

La hipoglucemia es un signo frecuente en niños. En la IA secundaria, este signo puede magnificarse cuando la IA esta asociada a una deficiencia concomitante de hormona de crecimiento.

Otros hallazgos bioquímicos incluyen hipercalcemia leve, anemia normocrómica, eosinofilia, neutropenia y linfocitosis relativa.

La hiperpigmentación, producto del estímulo melanocítico que genera el exceso de ACTH en la enfermedad de Addison, afecta predominantemente las áreas de roce (codos, rodillas), zonas expuestas al sol, genitales, cicatrices, y encías. Este signo está ausente en las causas secundarias o terciarias de IA.

Si bien las manifestaciones de la IA secundaria o terciaria pueden ser similares a la enfermedad de Addison, usualmente el diagnóstico se realiza, ante una alta sospecha, teniendo en cuenta la enfermedad de base y los antecedentes del paciente. En estos casos pueden existir signos y síntomas debidos a la deficiencia de otras hormonas anterohipofisarias (baja talla, hipogonadismo, hipotiroidismo central, diabetes insípida) o alteraciones neuro-oftalmológicas asociadas a procesos orgánicos que afectan la región sellar y/o suprasellar.

En el caso de IA terciaria iatrógena, debida a la administración crónica y prolongada de corticosteroides, es frecuente observar signos y síntomas residuales característicos de exceso de glucocorticoides.

La crisis adrenal aguda puede ser la primera manifestación de la IA o aparecer en el curso de un cuadro de IA crónica ante situaciones desencadenantes (infección, estrés). El shock, la hipotensión y la hipoglucemia son las manifestación más importantes de este cuadro, pudiendo acompañarse de otros síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad, fatiga, letargo. En el recién nacido y en el lactante, predomina el cuadro de deshidratación con evolución tórpida y la alteración del progreso ponderoestatural. Los síntomas digestivos, son mas frecuentes en niños mayores. La crisis aguda es menos frecuente en la IA secundaria y terciaria dado que el factor determinante en la crisis adrenal es la deficiencia mineralocorticoidea que está ausente en estos casos, sin embargo, la deficiencia glucocorticoidea puede afectar la respuesta vascular periférica manifestándose con hipotensión sin deshidratación.

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 (Figura 1).

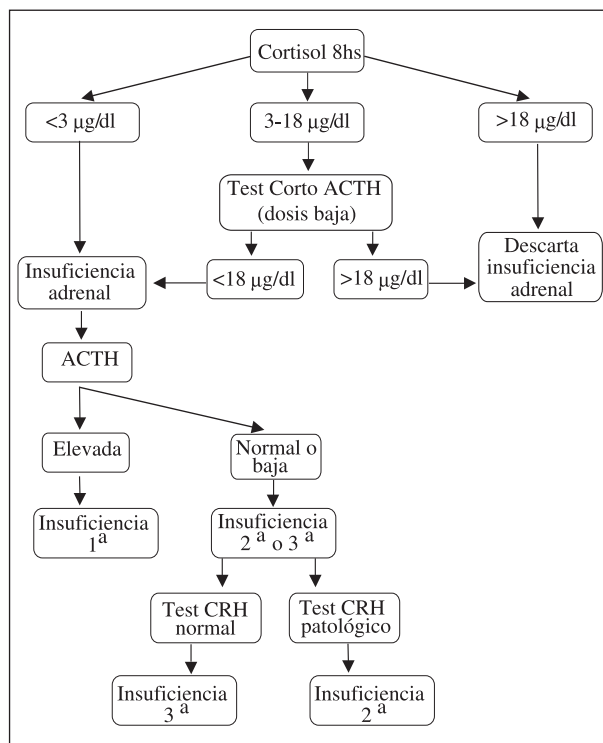


Figura 1: Algoritmo diagnóstico de la Insuficiencia Adrenal.

La secreción de cortisol, sigue un ritmo circadiano siendo su concentración en suero más alta por la mañana. Puede evaluarse la secreción de cortisol, con la obtención de muestras al azar o con test dinámicos.

1) Nivel sérico de cortisol basal

Se utiliza la determinación del cortisol sérico entre las 6:00-8:00 hs de la mañana. Una concentración de cortisol < 3µg/dl es fuertemente sugestiva de IA, mientras un valor entre 3 y 10 µg /dl requiere evaluación con test dinámicos³³.

Las mediciones de cortisol en situaciones de estrés severo (donde la activación del eje HHA debe ser máxima) son útiles cuando no hay tiempo que perder y es necesario instaurar el tratamiento. Existe debate acerca del nivel de corte en estas condiciones³⁴. Se considera que un valor de cortisol < 5 µg/dl en una situación de estrés severo es evidencia de insuficiencia adrenal, un valor entre 5 y 13 µg /dl hace probable el diagnóstico, valores entre 13 y 18 µg/dl son indeterminados y requieren confirmación con otros estudios. Niveles de cortisol superiores a 18 µg/dl descartan el diagnóstico de IA.

No se recomienda la medición del cortisol libre urinario para el diagnóstico de insuficiencia adrenal³⁴.

2) Nivel sérico de cortisol post estímulo con ACTH (Test corto)

Consiste en administrar ACTH 1-24 y medir la respuesta al estímulo a los 30 y 60 minutos.

Dosis Alta

Se administran 250 µg de ACTH sintética 1-24, lo que resulta en concentraciones farmacológicas de ACTH plasmática. Por esta razón este test puede no detectar formas parciales o leves, y en los casos de IA secundaria o terciaria agudas (Sme de Sheehan, post-quirúrgico de tumores selares) este test no es confiable hasta la completa atrofia adrenal (1 mes)³⁵. Su ventaja radica en que se puede administrar la ACTH por vía intramuscular o endovenosa, pues por ambas vías logra concentraciones plasmáticas farmacológicas³⁶.

Un valor de cortisol de 18-20 µg/dl en respuesta a la administración de ACTH a los 30-60 minutos excluye el diagnóstico de IA³⁷.

Dosis Baja

Se administran 1 µg de ACTH 1-24 por vía endovenosa, por cada 1.73 m² de superficie corporal, y se mide la respuesta de cortisol a los 30 minutos, donde un valor de 18-20 µg /dl excluye el diagnóstico de insuficiencia adrenal. Este test es más sensible, puesto que resulta en concentraciones fisiológicas de ACTH. Su ventaja es que detec-

ta insuficiencias parciales y leves que pueden no detectarse con las dosis altas. Es el test de elección ante la sospecha de IA secundaria o terciaria³⁸.

3) Nivel sérico de cortisol en Hipoglucemia

Tanto la hipoglucemia espontánea como aquella inducida por insulina son estímulos poderosos para la producción de cortisol. En la infancia, la hipoglucemia insulínica, si bien constituye el método gold-estándar que simula un estrés severo, no suele utilizarse por el riesgo de hipoglucemia sintomática. Se considera patológico un valor de cortisol <18 µg /dl en presencia de glucemia < 40 mg/dl³⁹.

Las muestras en hipoglucemia permiten además estudiar la respuesta de la hormona de crecimiento en la evaluación de la función anterohipofisaria

4) Evaluación de la función mineralocorticoidea

La deficiencia mineralocorticoidea es evaluada mediante la determinación de los niveles de renina y aldosterona y los electrolitos séricos⁴⁰.

5) Evaluación de la secreción de andrógenos adrenales

Los niveles séricos DHEA y DHEAS se utilizan para evaluar la biosíntesis de andrógenos adrenales por la zona reticularis de la corteza adrenal y se han propuesto como marcadores útiles en la evaluación de la suficiencia adrenal⁴¹. Los valores normales de estos andrógenos se modifican con la edad y el estadio puberal⁴²⁻⁴³. Este concepto debe considerarse para la evaluación de los resultados.

Una vez confirmada la deficiencia de cortisol es necesario responderse la segunda pregunta, si esta es primaria o dependiente de una deficiencia de ACTH. Un elemento clínico a considerar en este momento es que las insuficiencias adrenales secundarias o terciarias mantienen una adecuada secreción de aldosterona.

1) 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. Valores matinales bajos de cortisol y ACTH sugieren causa secundaria o terciaria. Es de gran importancia la correcta preparación de la muestra para determinar ACTH, ya que se pueden alterar las mediciones³⁴.

2) Test de estímulo prolongado con ACTH: Esta prueba era utilizada cuando los métodos para la determinación de los niveles basales de ACTH no eran confiables, con el objetivo de diferenciar las insuficiencias primarias de las secundarias o terciarias. En este test, en las insuficiencias secundarias y terciarias, la glándula adrenal conserva la

capacidad de responder al estímulo prolongado con ACTH³⁴.

3) Test de estímulo con CRH (hormona liberadora de adrenocorticotrofina): es utilizado para diferenciar insuficiencia adrenal secundaria de terciaria. En ambas el cortisol no aumenta en respuesta al estímulo con CRH. En la insuficiencia adrenal secundaria hay poca o nula respuesta de ACTH, mientras que en la insuficiencia terciaria la respuesta de ACTH al estímulo con CRH es exagerada y prolongada⁴⁴.

Diferentes estudios complementarios serán necesarios para arribar a un diagnóstico etológico, dependiendo de la sospecha clínica. Estos incluyen:

- determinación de los niveles séricos de 17 Hidroxiprogesterona y otros precursores esteroideogénicos;
- investigación de anticuerpos antipararrenales y anticuerpos dirigidos contra otras glándulas endócrinas;
- determinación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML);
- test de función anterohipofisaria;
- determinación de triglicéridos y enzimas musculares;
- estudios por imágenes (ultrasonografía, TAC, RMN) de abdomen o sistema nervioso central según corresponda;
- estudios moleculares específicos (ej, CYP21A2, DAX-1, SF1, AIRE).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la IA es independiente de la etiología^{3,5,45-46}.

Ante la sospecha clínica de IA deben adoptarse medidas inmediatas y agresivas de tratamiento debido al riesgo de vida que esta condición conlleva.

Previamente y en la medida de lo posible, se recomienda tomar una muestra de suero o plasma para la realización de los estudios diagnósticos (ACTH, cortisol, renina) que orienten la etiológica. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente ante la sospecha clínica de IA mientras se esperan los resultados. Por otro lado, identificar la causa desencadenante de IA resulta ser beneficioso para realizar un tratamiento adecuado.

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/m² de superficie corporal en bolo endovenoso. La reposición de volumen con solución fisiológica (NaCl 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/m² en dosis fraccionadas cada 4 horas hasta que el paciente este hemodinámicamente compensado, normotenso, normoglucémico y con buena tolerancia oral. En las primeras instancias de tratamiento la adición de mineralocorticoides es innecesaria, dado que la dosis de hidrocortisona junto a la reposición de volumen son suficientes para normalizar las anomalías hidroelectrolíticas. En caso de no contar con un acceso vascular, la hidrocortisona se puede administrar en forma intramuscular cada 6 horas.

Superado el cuadro agudo, y dependiendo del estado clínico del paciente y de la confirmación diagnóstica de IA, se debe continuar con el tratamiento sustitutivo en dosis de mantenimiento vía oral. El tratamiento sustitutivo de la IA debe ser regular e ininterrumpido, requiriendo una concientización por parte del paciente y su familia en cuanto al manejo crónico y ante situaciones de estrés.

Si bien la producción diaria de cortisol en niños y adolescentes se estima en 6-7 mg/m²/día⁴⁷, la HC se administra en dosis sustitutivas de 10-20 mg/m² de superficie corporal divididas en tres tomas diarias debido a los efectos de la absorción intestinal y del primer paso hepático. Se utiliza preferentemente el glucocorticoide natural hidrocortisona. Los glucocorticoides sintéticos prednisona, prednisolona y dexametasona pueden ser utilizados, aunque se prefiere evitarlos dado que por su mayor vida media y duración de acción tienen mayor riesgo de producir manifestaciones por exceso de dosis. Si se confirma el déficit mineralocorticoideo se debe administrar 9 α 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.

En monitoreo de la terapéutica de reemplazo debe incluir parámetros clínicos como la tasa de crecimiento, ganancia de peso, tensión arterial y sensación de bienestar. Se debe tener presente que se trata de un tratamiento a dosis sustitutiva, lo que debe diferenciarse de los tratamientos a dosis farmacológicas en los que se buscan otros efectos (por ejemplo: inmunosupresión, etc). El control de la tensión arterial debe realizarse de manera rigurosa en todo paciente bajo terapéutica sustitutiva con drogas retentoras de sodio, por el riesgo de hipertensión arterial. En caso que se detecte aumento de la tensión arterial se recomienda reducir la dosis de mineralocorticoides. En la IA primaria, se deben determinar los niveles de renina e ionograma plasmáticos. Los nive-

TABLA 3: PAUTAS PARA LA MODIFICACION DE LA DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES ANTE SITUACIONES DE ESTRÉS.

	Síntoma	Tratamiento	Duración
Estrés Leve	Fiebre Dolor Procesos Odontológicos	HIDROCORTISONA 30-40 mg/m ² día (doble de la dosis fisiológica) VO. No es necesario en pacientes que reciben dosis suprafisiológicas.	Mientras dure el proceso (en general 48-72hs). Luego retomar tratamiento habitual o suspender si no recibía previamente
Estrés Grave	Vómitos Infecciones severas	HIDROCORTISONA 50-100 mg/m ² en bolo IM/EV y luego 50-100 mg/m ² /día fraccionado en 4 dosis. IM o en 6 dosis EV 48 hs. en función del cuadro.	Luego continúa 48 hs como estrés leve
	Cirugía	HIDROCORTISONA 50-100 mg/m ² . IM una hora antes; 50-100 mg/m ² EV en goteo durante la cirugía; y después 50-100 mg/m ² día fraccionado en 4 o 6 dosis (IM/EV) 48 hs según el estado del paciente.	
	Politraumatismo Accidente Signos de Crisis Adrenal Aguda	SHOCK Expansión con solución fisiológica. HIDROCORTISONA 50-100 mg/m ² en bolo IM/EV y luego 50-100 mg/m ² día fraccionado en 4 dosis IM o 6 dosis EV según el estado del paciente.	

les de ACTH pueden no ser de utilidad dado que pueden permanecer en límites superiores a los normales incluso en la enfermedad correctamente tratada y los intentos de mantener los valores séricos en el rango de referencia traen aparejado un riesgo de sobretratamiento glucocorticoideo.

Si bien el reemplazo con andrógenos adrenales (DHEA) es considerado en el tratamiento de la IA en adultos, los resultados son controvertidos y no hay evidencia de su eficacia en la edad pediátrica⁴⁹.

Dado la estrecha relación anatómica y funcional entre la corteza y la médula adrenal, un estado de deficiencia adrenomedular ha sido descrito en situaciones de IA primaria. Sin embargo no existen recomendaciones sobre la necesidad de reemplazo o suplementación con catecolaminas (adrenalina) en estos pacientes⁴⁹.

Un caso particular es la inhibición del eje HHA debido a corticoterapia prolongada. La administración de corticoides exógenos, una vez confirmada la deficiencia de cortisol, puede prolongar la insuficiencia corticotropa. Es necesario en estos pacientes reducir progresivamente la dosis de esteroides hasta alcanzar una dosis subfisiológica que permita la reactivación corticoadrenal. Dado que esta reactivación puede demorarse varias semanas y la respuesta adrenocortical al estrés puede estar comprometida, los pacientes deben estar alertados sobre la aparición de síntomas de IA y quedar bajo vigilancia estricta con indicación de corticoides ante los mismos o ante situaciones de estrés.

Es importante que el paciente y los adultos involucrados en su cuidado (padres, maestros, tu-

tores) porten consigo información referente al diagnóstico, tratamiento y pautas de manejo ante situaciones de estrés. Las pautas para la modificación de la dosis de glucocorticoideos ante situaciones de estrés se aplican a todos los pacientes con IA de cualquier etiología en tratamiento sustitutivo. También deben aplicarse en aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento crónico con corticoides a dosis suprafisiológicas en el último año en los cuales no ha sido evaluada la función suprarrenal y pacientes en tratamiento glucocorticoideo crónico a dosis suprafisiológicas. Los pacientes con tumores selares y supraselares deben recibir tratamiento glucocorticoideo durante la cirugía, independientemente de la función del eje HHA, dado que pueden perder la secreción de ACTH/CRH durante el procedimiento quirúrgico⁵⁰. Es aconsejable que las indicaciones sean claramente suministradas por el médico tratante en formulario impreso y sean actualizadas periódicamente (Tabla 3)

CONCLUSION

La presentación clínica de la IA es a menudo inespecífica y proteiforme. Su presentación aguda representa una emergencia de la práctica pediátrica con una elevada morbi-mortalidad, que debe ser asistida en forma inmediata ante la sospecha clínica.

El diagnóstico de IA requiere un alto índice de sospecha con el objetivo de realizar una intervención terapéutica de forma rápida y precisa. Los niveles séricos de cortisol y ACTH y los parámetros auxológicos son herramientas útiles para el diagnóstico de IA. La falta de progresión pon-

doestatural y las alteraciones electrolíticas son variables importantes a considerar en el neonato y el lactante. En la segunda infancia resulta también importante considerar el estado general del niño y la pigmentación de la piel.

Es necesaria la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales en el cual el pediatra y el endocrinólogo pediatra cumplan un rol central y decisivo en los procesos diagnósticos, el seguimiento clínico y el manejo de la terapia de reemplazo hormonal.

El adulto responsable del cuidado del niño debe comprender en profundidad los riesgos de la IA aguda y estar consustanciado con el manejo de la terapia hormonal sustitutiva tanto en condiciones basales como en situaciones de estrés. En el caso de adolescentes con dificultades en el manejo terapéutico, el apoyo psicológico es recomendable.

REFERENCIAS

1. Parker LN Adrenarcho. *Endocrinology Metab Clin North Am* 1991; 20:71-78
2. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206-1212
3. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2909-22.
4. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-291.
5. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics*. 2007; 119:e484-94.
6. Joint LWPE/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4048-53.
7. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenital. *Nature* 1994; 372: 635-41.
8. Huebner A, Elias LL, Clark AJ. ACTH resistance syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 277-93.
9. Achermann JC, Ozisik G, Ito M, et al. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1829-33.
10. Parker KL, Rice DA, Lala DS, et al. Steroidogenic factor 1: an essential mediator of endocrine development. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57:19-36
11. Yu RN, Achermann JC, Ito M, et al. The role of DAX-1 in reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 169-75.
12. Peter M, Viemann M, Partsch CJ, et al. Congenital adrenal hypoplasia: clinical spectrum, experience with hormonal diagnosis, and report on new point mutations of the DAX-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2666-74
13. Lin L, Gu WX, Ozisik G, et al. Analysis of DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: Ten years' experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3048-54.
14. Klein RD, Thorland EC, Gonzales PR, et al. A multiplex assay for the detection and mapping of complex glycerol kinase deficiency. *Clin Chem* 2006; 52:1864-70.
15. Vilain 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.
16. Achermann JC, Ito M, Ito M, et al. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 1999; 22: 125-6.
17. Biason-Lauber A, Schoenle EJ. Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1563-8.
18. Lin L, Philibert P, Ferraz de Souza B, et al. Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor 1 (SF1/Ad4BP, NR5A1) are associated with 46 XY disorders of sex development with normal adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 991-9.
19. Laureti S, De Bellis A, Muccitelli VI, et al. Levels of adrenocortical autoantibodies correlate with the degree of adrenal dysfunction in subjects with preclinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:3507-11.
20. Coco G, Dal Para CH, Presotto F, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1637-45.
21. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829-36.
22. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17: 393-8.
23. Papadopoulos KI, Hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122: 472-8.
24. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; 120: 1485-508.
25. Freda PU, Wardlaw SL, Brudney K, et al. Primary adrenal insufficiency in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: a report of five cases *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1540-5.
26. Drouin J, Bilodeau S, Vallette S. Of old and new diseases: genetics of pituitary ACTH excess (Cushing) and deficiency. *Clin Genet* 2007; 72: 175-82.
27. Deladoëy J, Flück C, Büyükgebiz A, et al. "Hot spot" in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1645-50
28. Kelberman D, Dattani MT. Septo-optic dysplasia- novel insights into the aetiology. *Horm Res* 2008; 69: 257-65
29. Jenkins JS, Gilbert CJ, Ang V. Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngiomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 394-9.
30. Casanueva FF, Ghigo E, Polak M, et al. Hypopituitarism in adults and children following traumatic brain injury. *Horm Res* 2007; 67: 208-221.
31. Maghnie M, Bossi G, Klersy C, et al. Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long-term follow-up of childhood langerhans cell histiocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3089-94.
32. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004; 11:589-602
33. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 1987; 26:221.
34. Grinspoon SK, Biller BM. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-31.
35. Streeten DHP, Anderson GH Jr, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:285.
36. Longui CA, Vottero A, Harris AG, et al. Plasma cortisol responses after intramuscular corticotropin 1-24 in healthy men. *Metabolism* 1998; 47:1419.
37. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: Rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:259.
38. Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, et al. Comparison of adrenocorticotropin (ACTH) stimulation tests and insulin hypoglycemia in normal humans: low dose, standard high dose, and 8-hour ACTH-(1-24) infusion tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3648-55.
39. Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Spontaneous hypoglycemia in childhood is accompanied by paradoxically low serum growth hormone and appropriate cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3715-23.
40. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*.1992; 75:259-64.

41. Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5293-8.
42. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, et al. Relationship between the GH/IGF-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1162-9.
43. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, et al. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1389-93.
44. Gold PW, Kling MA, Khan I, et al. Corticotropin releasing hormone: relevance to normal physiology and to the pathophysiology and differential diagnosis of hypercortisolism and adrenal insufficiency. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1987; 43:183-200.
45. Løvås K, Husebye ES. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 17:497-509.
46. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8:1283-91
47. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, et al. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76:1505-10.
48. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:400-9
49. Stewart PM. Adrenal replacement therapy: time for an inward look to the medulla? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:3677-8.
50. Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2745-50.