

Biografía de Thomas Addison (1793-1860) y revisión breve de la insuficiencia suprarrenal primaria

Mónica G. Loto¹, Alejandro Misiunas¹, Marina Curria¹, Bárbara C. Finn², Julio E. Bruetman², Pablo Young²

RESUMEN

Thomas Addison, considerado fundador de la Endocrinología, describió los síntomas de la insuficiencia suprarrenal hace más de 150 años. Desde el advenimiento del tratamiento antituberculoso, la etiología autoinmune se ha vuelto la causa más frecuente de la enfermedad de Addison, sea esta aislada o formando parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes. Aunque se trata de una enfermedad poco frecuente, su elevada morbimortalidad obliga a considerarla en el diagnóstico diferencial de aquellas condiciones que cursan con debilidad, pérdida de peso, anorexia, síntomas gastrointestinales e hipotensión. Si bien el propósito del presente trabajo es hacer referencia fundamentalmente a la historia de la enfermedad y su descubridor; y a sus signos y síntomas, expondremos además aspectos etiopatogénicos, diagnósticos y de tratamiento que consideramos importantes.

Palabras clave: Addison, signos, síntomas, historia de la medicina

Perspectiva histórica

La primera descripción de las glándulas suprarrenales se remonta al investigador italiano Bartolome Eustaquius (1500-1574), quien menciona dichos reparos anatómicos en 1564, en su libro *Opuscula anatomica*.¹ Giovanni Maria Lancisi (1654-1720), por entonces arquiatra pontificio, reedita la obra en 1714.²

Muchos años pasaron desde ese momento sin asignárseles mayores funciones a las cápsulas suprarrenales, así denominadas por Jean Riolan (1577-1657) en 1629¹, y pese a la existencia de un premio por parte de la Academia de Ciencias de Burdeos destinado a quien pudiera dilucidar tal enigma.² Hasta que Thomas Addison (**Figura 1**) comienza con su cuidadosa observación y estudios *post mortem* que lo llevarán a establecer la importancia de estas glándulas.

En mayo de 1855, Addison, por entonces médico mayor del Hospital Guy de Londres, publica su monografía titulada *On the constitutional and local effects of the supra-renal capsules*. Describe entonces por primera vez un estado de morbilidad general debido al defecto en el funcionamiento de una glándula sin conductos excreto-

res. Por tal motivo, es considerado el fundador de la endocrinología. En ella describe los hallazgos clásicos de la insuficiencia corticosuprarrenal (ISR) con gran exactitud, a los que arriba mientras investigaba un tipo especial de anemia de comienzo insidioso, con astenia, síntomas gastrointestinales, pérdida de peso, disfunción cardíaca con hipotensión arterial y un peculiar cambio de color en la piel; todo esto en conexión con cambios patológicos en las glándulas suprarrenales.¹⁻⁴ Hace referencia a los hallazgos de autopsia de las glándulas adrenales de 11 pacientes portadores de la enfermedad: 6 casos de tuberculosis (TBC) adrenal, 3 de malignidad, 1 de hemorragia adrenal y 1 de fibrosis de causa indeterminada. Respecto de este último, resalta el aspecto extremadamente pequeño y atrófico de las suprarrenales, a diferencia de las otras, que se encuentran agrandadas por depósito de estroma o tumoral. Corresponde esto a la primera descripción de lo que hoy conocemos como adrenalitis autoinmune.

Sus hallazgos generaron opiniones encontradas: algunos, como Bennett y otros profesores de Edimburgo, negaron la existencia de la enfermedad.

Otros, como Jonathan Hutchinson (1828-1913) y Armand Trousseau (1801-1867), confirman la entidad, y este último la denomina enfermedad de Addison (EA).³

Es de gran valor el trabajo de Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894), quien demuestra la importancia vital de estas glándulas al comprobar la muerte de todos los animales de experimentación a los que remueve las cápsulas adrenales.¹ Con posterioridad, en 1896, Oliver y Schafer descubren la sustancia presora de la médula adrenal, y en 1901 Takamine y Aldrich descubren la

1. Servicio de Endocrinología.

2. Servicio de Clínica Médica.

Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina

Correspondencia: Pablo Young, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, (1280) CABA, Rep. Argentina | Tel. 5411 43096400 | Fax 5411 43043393 | email: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Tabla I. Etiología de la enfermedad de Addison.

<p>1. Adrenalitis autoinmune: Aislada Formando parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes (genéticos) Tipo I Tipo II</p> <p>2. Adrenalitis infecciosa: Bacterias: tuberculosis, <i>Mycobacterium avis</i>, tularemia Micosis: histoplasmosis, candidiasis, blastomicosis, coccidioidomicosis Virus: virus de la inmunodeficiencia humana, Citomegalovirus Parásitos: <i>Criptococcus neoformans</i>, paludismo (síndrome de Fraga)</p> <p>3. Metastásica: melanoma, colon, estómago, mama, pulmón, linfoma y Kaposi</p> <p>4. Hemorrágica: Síndrome de Waterhouse-Friderichsen Drogas anticoagulantes (heparina, warfarina) Traumatismos externos o procedimientos invasivos Inhibidores de la tirosina-kinasa (sunitinib)</p> <p>5. Trombótica LES Poliarteritis nodosa (enfermedad de Rokitansky-Kussmaul-Maier) Síndrome antifosfolípido</p> <p>6. Enfermedades por depósito Sarcoidosis Amiloidosis Hemocromatosis</p> <p>7. Inducidas por drogas: mitotane, aminoglutetimida, ketoconazol, fluconazol, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, troglitazona, etomidato</p> <p>8. Genéticas Adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía Hipoplasia adrenal congénita Resistencia a ACTH familiar Hiperplasia adrenal congénita Hiperplasia adrenal lipoidea congénita Síndrome de deficiencia glucocorticoidea familiar tipos I y II Síndrome de Allgrove o triple A: acalasia, insuficiencia adrenal y alacrimia Síndrome de Wolman Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Síndrome de Kearns-Sayre Síndrome IMAGE (retardo del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia adrenal congénita y anomalías genitales) Sitosterolemia (también conocida como fitosterolemia)</p> <p>9. Otras Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y trastornos dérmicos)</p>
--

adrenalina. En 1934 se aísla la corticosterona, la cual es sintetizada por primera vez en 1937, y aplicada con fines terapéuticos en 1938.¹

Addison nació el 2 de abril de 1793 en Long Benton, cerca de Newcastle-on Tyne, aunque el mismo se consideraba nativo de Cumberland por haber residido allí largo tiempo con su familia.¹⁻³ Estudió en la Royal Free Grammar School de Newcastle, y aprendió latín tan bien que hasta escribió artículos en ese idioma.³

En 1812 ingresó a la Universidad de Edimburgo para estudiar Medicina, y se graduó en agosto de 1815 con la tesis "*Concerning Syphilis and Mercury*" conservada aún en la Wellcome Library de Londres.^{1,3} Este mismo año Addison se muda de Edimburgo a Londres; estuvo junto a Thomas Bateman (1778-1821) en la consulta externa y, gracias a sus enseñanzas, estudió decididamente las enfermedades de la piel.

Su talento le permitió acceder rápidamente al Guy Hospital de Londres ya en 1817, como perpetuo alumno, siendo promovido a médico asisten-

te en 1819. Allí compartió su labor con otras dos célebres figuras, Thomas Hodgkin (1798-1866) y Richard Bright (1789-1858), constituyendo un célebre triunvirato que fue rector de la medicina del Hospital Guy de Londres durante un lapso prolongado.^{2,3}

En 1820, Benjamin Harrison (1771-1856) lo incorporó como miembro de su equipo, y en breve se convirtió en un médico de referencia, logrando rápidamente la admiración del alumnado.¹⁻³ Se convirtió en "Profesor en materia médica" en 1827, Médico con dedicación exclusiva en 1837, y en Fellow del Royal College of Physicians en 1838.³

En 1849, 6 años antes de su publicación sobre la insuficiencia suprarrenal, presentó en el *meeting* de la South London Medical Society varios casos de un síndrome caracterizado por palidez, debilidad, deterioro progresivo de la salud, que culminaban con la muerte, correspondiendo esto a la primera descripción de la hoy llamada anemia perniciosa o enfermedad de Addison-Biermer (por entonces idiopática).¹⁻⁵

Junto a Bright, fue un pionero en instalar los principios

Figura 1. Thomas Addison.



científicos en el arte del diagnóstico, y en tratar de correlacionar los signos fisiológicos con la patología de la autopsia. Pero debido a las limitadas armas terapéuticas de la época, se preocupaba mucho menos por los tratamientos, y muchas veces hasta omitía recetar.^{2,3}

Su contribución a la medicina fue cuantiosa, fue distinguido dermatólogo, y fundó en 1824 el departamento de Dermatología del Guy Hospital. Escribió junto a Richard Bright el primer volumen del libro titulado “*Elements of the Practice of Medicine*” que se publicó en 1839, donde describen claramente la sintomatología de la inflamación del apéndice cecal y la cirrosis biliar.³

También escribió sobre el xantoma diabético, xantoma plano y tuberoso y la esclerodermia lineal en 1854.⁶ Analizó la patología de la neumonía, los fenómenos de la inflamación, coagulación, y expuso teorías personales sobre los exudados.^{2,3}

Se casó con Catherine Hauxwell en septiembre de 1847, una mujer viuda con dos hijos.^{1,3} Fue escrupulosamente honesto, de carácter tímido y reservado, lo que le confería un aspecto de arrogante, incapaz de hablar mal de sus colegas, generoso en la enseñanza a sus alumnos.

Es a través de uno de sus discípulos, Samuel Wilks (1824-1911), que se conoce sobre su carácter depresivo y sus profundos abatimientos. Sus ataques de melancolía se volvieron cada vez más constantes, exacerbados por la escasa atención demostrada por el British Medical Journal y el Lancet con respecto a sus trabajos, ya que nunca publicaron un artículo de su autoría.² Se suicidó a los 72 años, el 19 de junio de 1860.¹⁻³

Su necrológica no apareció en los periódicos más importantes de la época.² Sólo el Medical Times and Gazzette divulgó la noticia del suicidio, y detalló escuetamente su trayectoria.¹⁻³

Sus restos descansan en el cementerio de Lanercost, en Cumberland, y se encuentran ahora bajo el cuidado del Guy Hospital.²

Introducción

La ISR puede ser motivada por la destrucción de la corteza suprarrenal (enfermedad de Addison o primaria) o por el compromiso hipotálamo-hipofisario (secundaria). Haremos referencia solo a la primera.

Se caracteriza por la insuficiente producción de hormonas corticoadrenales debido a la destrucción progresiva bilateral de la corteza adrenal. Los signos y síntomas clínicos no se harán evidentes hasta que al menos el 90% de la corteza se haya destruido, por lo cual el comienzo de las manifestaciones suele ser gradual e insidioso.⁷⁻¹²

Epidemiología

Si bien la prevalencia de la EA es solo de 40 a 110 casos por millón de adultos, la enfermedad tiene una considerable morbimortalidad.³

En las primeras series (entre 1920 y 1930) la TBC era la causa más frecuente (70-80% de los casos). Pero tras el advenimiento de las drogas antituberculosas, la etiología autoinmune es hoy la más frecuente (44-95% de los casos), siendo la TBC responsable de no más del 20%, aunque su prevalencia es mayor en los países más pobres.⁷⁻¹³

Etiopatogenia

En la **Tabla 1** se describen las causas de la ISR primaria. A continuación describiremos brevemente algunas de ellas.

La *adrenalis autoinmune* es la causa más frecuente, con una edad promedio de comienzo de 40 años (entre los 17 y 42) y 2 a 3 veces más frecuente en el sexo femenino. Durante mucho tiempo se la consideró idiopática hasta que se demostró la destrucción de las células corticales – con preservación de la médula adrenal– por un mecanismo de inmunidad celular y humoral, en pacientes con predisposición genética vinculable a ciertos HLA (B8, DR3, DR4). Puede presentarse aislada o en asociación con otras entidades autoinmunes constituyendo los síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I y II (SPA I y II).⁷⁻¹⁴

El tipo I (o síndrome de Whitaker) es una entidad poco frecuente, causado por la mutación autosómica recesiva del gen regulador de la autoinmunidad; aparece tempranamente candidiasis mucocutánea crónica, aunque suele ser diagnosticado más tardíamente tras la aparición de la EA y del hipoparatiroidismo.^{7,8,12-14}

El tipo II (o síndrome de Schmidt), más común que el anterior, corresponde a la asociación de Addison con hipotiroidismo autoinmune y/o diabetes tipo I. Se pre-

senta mayormente en adultos, con variados tipos de herencia.^{7,8,12-14}

Otras alteraciones autoinmunes endocrinas y no endocrinas pueden estar presentes en ambos: falla gonadal, vitiligo, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, hepatitis autoinmune, etc. Cabe acotar que un paciente que debuta con EA tiene hasta un 50% de posibilidad de tener un SPA.^{7,12-14}

La positividad de los anticuerpos frente a la corteza adrenal (ACA) dirigidos contra las células de las tres capas de la corteza y contra el principal antígeno (la enzima 21 hidroxilasa), asociados a una tomografía axial computarizada (TAC) que evidencie glándulas normales o atróficas, caracterizan a la causa autoinmune; también es importante la asociación con otras enfermedades autoinmunes.^{7,10-14}

La enfermedad evoluciona en etapas, desde la positividad de los anticuerpos, hasta aquí sin manifestación clínica, pasando por el aumento de la actividad de renina en respuesta a la pérdida de volumen por déficit mineralocorticoideo (MC), el aumento compensador de ACTH con cortisol aun normal aunque con inadecuada respuesta a ACTH, hasta la fase final con disminución del cortisol, claramente sintomática.

La *adrenatitis tuberculosa* suele ser secundaria a un foco tuberculoso extrapulmonar, por lo general genitourinario. Destruye además la médula adrenal. El proceso puede durar 10 o 20 años, y es característico aunque no patognomónico el hallazgo de calcificaciones en la TAC de abdomen, sobre glándulas inicialmente aumentadas de tamaño que luego se atrofian.⁷⁻¹⁴

Otras enfermedades micóticas y virales pueden ser causantes de EA, particularmente en pacientes portadores de SIDA (micobacterias atípicas, Citomegalovirus, sarcoma de Kaposi metastásico); el hallazgo más frecuente es la alteración de la reserva adrenal, aunque en muchos casos existe resistencia periférica a GC y niveles séricos de estos elevados.

Se han descrito varias *causas genéticas* en asociación con la EA, como la hiperplasia adrenal congénita lipóide, la hipoplasia adrenal congénita y la *adrenoleucodistrofia (ALD)*. La ALD se trata de un desorden genético ligado al X que afecta a 1 de cada 15.000 varones y se caracteriza por insuficiencia suprarrenal primaria, disfunción testicular, desmielinización del SNC y acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFD) particularmente en el SNC y en la corteza suprarrenal, donde impiden la función de las enzimas esteroideogénicas, conduciendo finalmente a la atrofia. Las manifestaciones neurológicas pueden ser de 2 tipos: cerebrales, caracterizadas por intenso proceso inflamatorio rápidamente progresivo, más frecuente en niños; y la adrenomieloneuropatía (AMN) o axonopatía distal, que cursa con paraplejía espástica progresiva. En ambos casos se presenta ISR asociada, y el 80% de los adultos tienen síntomas en-

docrinológicos antes que neurológicos. Por lo tanto, se debe estudiar a todos los pacientes con ALD para evitar la crisis addisoniana y se debe descartar la ALD sobre todo en hombres jóvenes con Addison idiopático (excluida TBC y autoinmunidad).^{15,16}

Las *hemorragias o trombosis de las glándulas suprarrenales* pueden deberse a diátesis hemorrágica, ingesta de anticoagulantes orales o, más raramente, al síndrome antifosfolipídico, este último aislado o asociado a colagenopatías o malignidad. Se caracteriza por trombosis venosas profundas y arteriales, abortos recurrentes, y positividad de los anticuerpos anticardiolipinas o anticoagulante lúpico. En pacientes no anticoagulados que presentan ISR de rápida progresión con dolor abdominal debe sospecharse esta etiología, ya que la hemorragia adrenal puede ser la primera manifestación de este síndrome.¹⁷

Manifestaciones clínicas

La EA puede presentarse de dos formas, una *crónica* de instalación solapada (muchas veces subdiagnóstica), y una *aguda* o crisis addisoniana (también llamada síndrome de Bernard-Sergent por los franceses), ya sea frente a una hemorragia, necrosis o trombosis adrenal, o cuando a un paciente portador de enfermedad crónica se agrega una situación de estrés desencadenante. Este es un cuadro de extrema gravedad que de no ser sospechado y consecuentemente tratado puede llevar a la muerte.⁷⁻¹²

Por su situación anatómica retroperitoneal, rara vez da manifestaciones locales que permitan ser diagnosticadas por el examen físico; aunque un minucioso interrogatorio muestra habitualmente que los síntomas llevan meses y aun años al realizar el diagnóstico.

Los síntomas más frecuentes de la ISR *crónica* son astenia marcada, fatiga, debilidad, pérdida de peso, disnea, mareos y manifestaciones gastrointestinales.

El signo más específico es la hiperpigmentación de piel y mucosas. Esto se debe a que el déficit de glucocorticoides (GC) no ejerce una adecuada retroalimentación negativa a nivel hipotálamo-hipofisario, por lo cual existe aumento de CRH-ACTH, y por cada molécula de ACTH que se libera a partir de su precursor se secreta B-lipotropina (B-LPH) que tiene una secuencia melanocito-estimulante.^{7,10} La hiperpigmentación es más acentuada en áreas expuestas al sol y a la presión (pliegues palmares, codos, rodillas, dedos del pie, pene, escroto, axilas, areolas). Las cicatrices posteriores a adquirir la enfermedad están frecuentemente hiperpigmentadas, no así las previas. Es importante recordar que este signo puede preceder a otros síntomas.^{8,12}

Los escasos casos de ausencia de hiperpigmentación podrían ser explicados, como fuera demostrado en estudios de biopsia de piel, por un alto grado de degradación de melanina en lisosomas llamados melanosomas

compuestos, que superan la actividad estimulante de ACTH y B-LPH.¹⁸

La disminución de la gluconeogénesis por el déficit GC genera hipoglucemia, astenia y fatiga muscular generalizada (esta última a veces con atrofia muscular). La hipoglucemia en adultos es infrecuente en ausencia de fiebre, infección o ingesta de alcohol; en contraste, es más común en niños, y en las formas secundarias.⁹

La pérdida de peso va desde los 2 hasta los 15 kg, y se agudiza a medida que progresa la enfermedad, causada no solo por la disminución del apetito, sino también por la depleción de volumen secundaria al déficit mineralocorticoideo (MC). Esta situación puede ser confundida con anorexia nerviosa.⁷

Los GC influyen sobre diversos aspectos del comportamiento humano, tales como el sueño, el humor, el desarrollo cognitivo. Se ha descrito un síndrome cerebral orgánico en el 5-20% de los pacientes, que suele iniciarse como alteración de la memoria progresando a la confusión y delirio, depresión en 20-40% y psicosis (a veces cuadros bipolares) en otro 20-40%. Estas manifestaciones pueden presentarse tempranamente en la enfermedad, precediendo otros síntomas, lo cual hace difícil su diagnóstico.⁹⁻¹²

Respecto de los síntomas gastrointestinales, la anorexia es muy frecuente, y con la progresión del trastorno, aparecen náuseas, dolor abdominal y más raramente vómitos y diarrea. En estudios seriados de vaciamiento gástrico se ha demostrado enlentecimiento del mismo, reversible con la terapia con GC.¹⁹ Puede motivar un inadecuado diagnóstico de enfermedad gastrointestinal primaria, y en este caso los estudios radiológicos que requieran ayunos prolongados asociados al uso de laxantes o enemas pueden precipitar una crisis adrenal.^{7,8} En presencia de diarrea, es conveniente descartar además enfermedad celíaca.

La pérdida de los andrógenos adrenales genera pérdida de vello axilar y púbico en una minoría de las mujeres. La amenorrea es común y obedece a la pérdida de peso, o a falla ovárica autoinmune asociada; la disminución de la libido es común en ambos sexos.⁷⁻¹²

La hipotensión arterial que es un signo cardinal, siendo ésta inicialmente ortostática. De gran importancia es, asimismo, la normalización de la presión arterial en pacientes hipertensos previos. Esto es debido no solo al déficit MC con la consecuente depleción de volumen (por pérdida de agua y sodio) sino también al déficit de GC que tienen un importante efecto vasomotor, ya que generan disminución de la sensibilidad a los efectos presores de la noradrenalina y de la angiotensina II con la consecuente reducción del tono vascular. Otro síntoma característico es la avidez por la ingesta de sal.^{10,11}

La regulación de la función cardíaca depende no solo del efecto MC sino también del GC. El déficit GC puede generar disfunción ventricular diastólica izquierda por pérdida del efecto permisivo de los mismos so-

bre los receptores B2 adrenérgicos, que se encuentran disminuidos.¹⁰ Los MC regulan el depósito de matriz extracelular y de colágeno en el corazón, modificando el espesor de las cavidades cardíacas. La evaluación ecocardiográfica de pacientes con EA puede evidenciar reducción de la cavidad ventricular izquierda y prolapso de la válvula mitral, sin regurgitación. Esto sería motivado por la desproporción relativa entre el tamaño de la cavidad ventricular, reducida por el déficit corticoideo, y la válvula mitral, y es reversible con el reemplazo hormonal.²⁰

La calcificación del pabellón auricular también ha sido descrita; su patogenia es desconocida y no revierte con la terapia sustitutiva.^{10,21} El dolor sin causa evidente en el ángulo costovertebral (o signo de Rogoff) es otro infrecuente hallazgo, no patognomónico.¹⁰

En cuanto a las alteraciones del laboratorio pueden observarse: hiponatremia e hiperpotasemia; acidosis metabólica hiperclorémica leve; aumento de urea por depleción de volumen; anemia que puede ser normocítica por déficit de andrógenos y de GC, o macrocítica por anemia perniciosa asociada; hipercalcemia en no más del 20% asociada a la contracción de volumen, aunque solo mejora con la reposición de GC; eosinofilia, linfocitosis relativa, hipoglucemia e incremento leve de transaminasas que revierten con el reemplazo.⁷⁻¹¹

La crisis addisoniana puede presentarse en un sujeto con ISR crónica aún no diagnosticada o insuficientemente tratada frente a una situación de estrés descompensante, o en forma brusca debido a una hemorragia o trombosis de las suprarrenales.

Debe sospecharse en todo paciente en estado crítico, con hipotensión arterial refractaria a la expansión con fluidos y drogas presoras, particularmente si hay alteraciones asociadas tales como hiperpigmentación, vitiligo, hiponatremia, hiperkalemia.¹⁵ El dolor abdominal es frecuente, y sumado a vómitos, taquicardia, hipotensión, piel sudorosa, pálida y fría puede llevar a la lamentable confusión diagnóstica con un abdomen agudo quirúrgico. Es importante recordar que, además de este cuadro con bajo volumen minuto y disminución de la función miocárdica, puede presentarse también un cuadro de shock hiperdinámico, con aumento del volumen minuto y disminución de la resistencia periférica, similar al shock séptico. Por otro lado, también pueden presentarse alteraciones del sensorio que van desde la obnubilación hasta convulsiones, coma e incluso signos meníngeos (cefalea, fotofobia, anisocoria, midriasis, hiperestesia cutánea, aunque siempre falta el signo de Kernig, muy útil para el diagnóstico diferencial). Según los autores franceses, puede existir en estos pacientes la raya blanca de Sergent (y nunca la raya roja meningítica de Trousseau), aunque actualmente se sabe que este es un signo de escaso valor clínico.²²

La hemorragia adrenal masiva bilateral es una grave e

infrecuente complicación en pacientes con alteraciones de la coagulación –motivadas por ingesta de anticoagulantes, púrpura, síndrome antifosfolípido–, en cirugías cardiovasculares, sepsis –meningococo, pseudomonas–, traumatismos. En estas situaciones de estrés mayor existe un extraordinario incremento del flujo a las suprarrenales, que por presentar un rico suplemento arterial pero limitado drenaje venoso, favorece el desarrollo de infartos hemorrágicos. El cuadro es de gravedad extrema, y se caracteriza por dolor intenso en fosa lumbar, flancos o tórax, fiebre sin causa evidente e hipotensión arterial severa refractaria. El conocimiento de esta entidad y el tratamiento precoz con corticoides llevó a reducir francamente su mortalidad.²³

Según un trabajo reciente,²⁴ la tasa de mortalidad en pacientes con EA sería 2 veces mayor que la de la población general, debido a causas cardiovasculares, infecciosas y cáncer. Esto podría ser atribuido a inadecuada terapia sustitutiva (exceso de dosis), y a la asociación con otras endocrinopatías, sobre todo DBT e hipotiroidismo.

Diagnóstico

En pacientes con signos y síntomas típicos, el laboratorio solo confirma la sospecha, y el paciente puede ser medicado con corticoides –una vez efectuadas las pruebas diagnósticas– mientras se aguardan los resultados de las mismas. En poblaciones de riesgo asintomáticas (portadores de SPA, de masas adrenales bilaterales, de HIV), además del minucioso examen clínico, el tamizaje de laboratorio es muy importante.

El cortisol matinal es fundamental ya que un valor inferior a 3 o 5 µg/dl confirma insuficiencia clínica y un valor mayor a 18 o 20 µg/dl la descarta. Datos bioquímicos más precoces pueden orientar al diagnóstico: la actividad de renina plasmática (ARP) elevada es la evidencia más precoz –luego de los ACA–, seguida por la elevación de la ACTH. La prueba rápida de estímulo con ACTH es útil para detectar pacientes con niveles de cortisol aún en rango normal aunque con reducción de la reserva adrenal. El cortisol libre (CLU) en orina de 24 horas es de utilidad, particularmente en el seguimiento.⁷⁻¹²

Los estudios por imágenes (TAC o resonancia nuclear magnética) solo deben solicitarse una vez confirmado el diagnóstico clínica y bioquímicamente.⁷⁻¹⁰

Bibliografía

1. Bishop PM. Dr. Addison and his work. Proc R Soc Med 1955; 48: 1032-8.
2. Guerrino AA. En torno a la enfermedad de Addison. Rev Asoc Méd Argent 2007; 120: 17-20.
3. Pearce JM. Thomas Addison (1793-1860). J R Soc Med 2004; 97: 297-300.
4. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. London: Samuel Highley, 1855.
5. Graner J. Addison, pernicious anemia and adrenal insufficiency. Can Med Assoc J 1985; 133: 855-7.
6. Addison T. On the keloid of Allibert and on true keloid. Med Chir Trans 1854; 19: 27-42.
7. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 2002; 23: 327-64.

Tratamiento

Algunas breves recomendaciones sobre el tratamiento.²⁵⁻²⁸ Ante la sospecha de crisis adrenal, indicar de inmediato altas dosis de corticoides; la mejoría debe ser espectacular en pocas horas.

Instruir al paciente sobre el uso de tarjeta identificadora del diagnóstico y sobre el manejo en situaciones de estrés. Utilizar la menor dosis de GC con la que el paciente mejore sus síntomas (recordando que la producción diaria de cortisol no supera los 10 mg/kg de peso).

Siempre se debe indicar aporte MC.

La suplementación con DHEA-s no está universalmente recomendada.

Si bien un notable avance en el diagnóstico etiológico de la enfermedad ha sido logrado desde la incorporación de los ACA y las imágenes, es la sospecha clínica en base a un minucioso interrogatorio y examen físico lo que permite iniciar su búsqueda.

Abstract

Title: Thomas Addison biography (1793-1860): a brief review of disease

Thomas Addison, considered the founder of Endocrinology, described the classical symptoms of the primary adrenocortical deficiency more than 150 years ago. Once the treatment of tuberculosis was available, autoimmune aetiology has become the commonest cause of Addison's disease, isolate or accompanied by polyglandular autoimmune syndromes. Even though it is a rare disease, its high morbimortality makes it mandatory to be considered in the differential diagnosis of those conditions where weakness, weight loss, anorexia, gastrointestinal disturbances and hypotension are present. Although the main purpose of this paper is to describe the history of the disease and its discoverer, as well as its typical signs and symptoms, we will also refer to etiopathogenesis, diagnostic and treatment aspects that we consider to be important.

Key words: Addison disease, sign, symptoms, history of medicine

8. Miller W, Tyrrell J. Adrenocortical Insufficiency. In: Philip Felig, John Baxter and Lawrence Forman, editors. *Endocrinology and Metabolism*. 3th edition. New York, USA: McGraw-Hill; 1995. pp. 642-59.
9. Orth D, Kovacs W. Diseases of the adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th edition. New York, USA: McGraw-Hill; 1998. pp. 547-65.
10. Candel Gonzalez FJ, Matesanz David M, Candel Monserrate I. Primary adrenal insufficiency. Addison's disease. *An Med Interna* 2001; 18: 492-8. (Review).
11. Oelkers W. Adrenal insufficiency. Current concepts. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-7.
12. Bornstein SR. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2328-39.
13. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068-79. (Review).
14. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A. Pluriglandular autoimmune syndrome. Systematic review. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 445-452. (Review).
15. Aubourg P. The expanding world of primary adrenal insufficiencies. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 10-2.
16. Pardes E. Adrenoleucodistrofia: Reconsideración de una causa rara de enfermedad de Addison. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2004; 41: 47-9.
17. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 507-14. (Review).
18. Kenderesky A, Micic D, Sumarac M, et al. White Addison's disease: what is the possible cause? *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 395-400.
19. Valenzuela G, Davis T, Mc Groarty D, Pisan E. Primary adrenal insufficiency: a new cause of reversible gastric stasis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1626-8.
20. Fallo F, Betterle C, Budano S, et al. Regression of cardiac abnormalities after replacement therapy in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 425-8.
21. Agut Fuster MA, Agulles Fornés MJ, Ferrer Rodríguez A, et al. Calcification of auricular cartilages in adrenal insufficiency. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58: 167-8.
22. Del Castillo EB, Rospide P. Glándulas suprarrenales. En: Padilla T, Cossio P, editores. *Secreciones Internas Neurovegetativo*. 6th edición. Buenos Aires, Argentina: El Ateneo; 1954. pp. 195-210.
23. Sousa Escandón A, Mateos A, Sánchez F, et al. Massive bilateral adrenal hemorrhage after conservative tumor surgery in the isthmus of a horseshoe kidney. *Actas Urol Esp* 2002; 26: 420-4.
24. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4849-53.
25. Lova K, Hiselye E. Replacement therapy for Addison disease recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 497-509.
26. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909-22.
27. Alonso N, Granada M, Lucas A, et al. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. Effects on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 449-54.
28. Filipsson H, Monson J, Koltowska-Hägström M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3954-61.