

BOALA ADDISON LA COPIL

Dr. Gabriela Oproiu¹, Dr. Camelia Procopiuc², Dr. Sigrid Covaci¹¹Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu“, București²Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon“, București

REZUMAT

Boala Addison reprezintă insuficiența adrenocorticală datorată distrucției sau disfuncției cortexului adrenal. Afectează atât funcția glucocorticoidă, cât și pe cea mineralocorticoidă. De obicei, debutul bolii se înregistrează atunci când 90% sau mai mult din ambele cortexuri adrenale sunt distruse sau nefuncționale. Prezentăm cazul unui pacient cu simptome și semne clasice de insuficiență adrenală acută, care a fost diagnosticat în cele din urmă cu insuficiență adrenală autoimună.

Cuvinte cheie: Boala Addison, copil

PREZENTARE DE CAZ

Pacient, B.E., în vârstă de 12 ani, se prezintă în clinică pentru fatigabilitate importantă, amețeli, dureri abdominale, inapetență, greață uneori asociată cu vărsături și pierdere progresivă în greutate, apărute în urmă cu 6 luni înaintea prezentării. În aceste 6 luni pacientul a solicitat îngrijire medicală la mai mulți medici. Investigațiile efectuate fiind în limite normale, a primit tratament simptomatic în special pentru simptomatologia digestivă (drota-verinum și trimebutină).

Examenul clinic:

- stare generală modificată, greutate 36 kg, talie = 168 cm
- amețeli
- paloare tegumentară, hiperpigmentare tegumentară la nivelul genunchilor și extremităților (pliuri palmare și plantare), transpirații profuze și extremități reci.

A.V. = 70 bpm, regulat; TA = 90/60 mmHg în clinostatism și 80/50 mmHg în ortostatism; pacientul neputând menține ortostatismul din cauza amețelii posturale severe.

Restul aparatelor și sistemelor au fost în limite normale

Ex. F.O. a avut aspect normal.

Datele de laborator au aratat: leucocitoză cu monocitoză, absența sindromului inflamator biologic, niveluri normale ale bilirubinei totale și conjugate,

TGO, TGP, proteine totale, LDH, CK, creatinină și acid uric. Valori notabile au fost: glucoză 54mg/dl (valori normale 70-110), uree 58,3 mg/dl (valori normale 20-50), sodiu seric 108 mmoli/L (valori normale 136-145), potasiu seric 6,1 mmol/L (valori normale 3,5-5,1), clor seric 77 mmoli/L (valori normale 97-111). Testele suplimentare au arătat o valoare a sodiului urinar crescută și o valoare a potasiului urinar scăzută.

Valoarea ACTH plasmatic a fost mult crescută: 2.000 pg/ml (valori normale 3-66) și valoarea cortisolului plasmatic a fost mai puțin de 1μg/dl. Testările endocrinologice au arătat o valoare crescută a TSH: 27.2 μIU/ml (valori normale 0,5-4,5) și o valoare a prolactinei de 51,72 ng/ml (valori normale 2,64-13,13). Valorile DHE-A, FSH și LH au fost în limite normale. ECG, EEG și ecografia abdominală au fost normale.

Pacientul a fost diagnosticat cu insuficiență adrenală acută (criză adrenală). A fost inițiată terapia cu corticosteroizi – în doză suprafiziologică (HHC 100 mg iv în bolus și apoi la fiecare 8 ore), reechilibrare hidrică cu soluție salină și astfel s-a obținut controlul endocrinologic. În plus, pacientul a primit un mineralocorticoid (fludrocortizon), glucoză parenteral și tratament antibiotic, conform protocolului de tratament. În decurs de câteva zile valoarea sodiului seric s-a corectat, ajungând la valori normale, iar starea generală a pacientului s-a îmbunătățit. Pacientul a fost externat cu recomandarea de

Adresa de corespondență:

Dr. Gabriela Oproiu, IOMC „Alfred Rusescu“, Str. Lacul Tei Nr. 120, Sector 2, București

continuare a tratamentului la domiciliu cu prednison și fludrocortizon oral, sub urmărire endocrinologică. Pacientul și rudele acestuia au fost instruite cu privire la atenția deosebită ce trebuie acordată pentru menținerea stării de sănătate, și despre aportul crescut de lichide și dublarea dozelor de menținere a terapiei de substituție atunci când se îmbolnăvesc.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Insuficiența adrenală primară, sau boala Addison, este o boală rară, care trecută cu vederea poate fi amenințătoare pentru viață. Întârzierile semnificative în punerea diagnosticului sunt frecvente, având în vedere că simptomele principale (fatigabilitatea, anorexia și pierderea în greutate) sunt nespecifice. După stabilirea diagnosticului, terapia de substituție glucocorticoidă și mineralocorticoidă poate ameliora simptomatologia și poate fi salvatoare de viață. Recunoașterea bolii de către medic este de importanță vitală, în vederea asigurării unui diagnostic și tratament prompt.

Unele studii sugerează faptul că insuficiența adrenală primară în populația pediatrică este cel mai frecvent atribuită hiperplaziei adrenale congenitale, care se întâlnește cu o frecvență de aproximativ 1 la 15.000 de nașteri (1). Atunci când a fost descrisă pentru prima dată, de către Addison, tuberculoza era de departe cauza cea mai comună a insuficienței adrenale primare. În prezent, tuberculoza rămâne o cauză majoră de insuficiență suprarenală în țările în curs de dezvoltare, implicarea suprarenalei apărând în 5% dintre pacienții cu tuberculoză activă. Cu toate acestea, în țările industrializate, distrucția autoimună a glandei suprarenale se întâlnește în 80-90% dintre cazurile de insuficiență adrenală primară (2,3). Boala Addison autoimună este frecvent asociată altor boli autoimune, cel mai frecvent bolilor tiroidiene autoimune, anemia pernicioasă și diabetul zaharat (4). De fapt, în aproximativ 60% dintre cazuri boala Addison apare ca parte a unor sindroame poliendocrine, cu o preponderență la femei (5). Sindromul poliendocrin de tip II este cel mai frecvent sindrom poliendocrin și cuprinde: insuficiența adrenală autoimună (100%) și boala tiroidiană autoimună (69%). Diabetul zaharat tip 1 (52%), insuficiența gonadală primară (4%), vitiligo (5%) și gastrita autoimună pot fi, de asemenea, întâlnite în sindromul poliendocrin de tip II (4,5). Alte cauze de insuficiență adrenală primară sunt rare în țările dezvoltate și includ diverse infecții, boli genetice, hemoragie adrenală bilaterală,

boli infiltrative sau metastaze, sau boală indusă medicamentos.

În cazul nostru, dacă într-o primă etapă ne-am fi putut gândi, având în vedere valorile crescute ale TSH și prolactină, la o insuficiență adrenală primară în cadrul unui sindrom poliendocrin, normalizarea valorilor imediat după începerea tratamentului de substituție cu glucocorticoid și mineralocorticoid au exclus diagnosticul.

Exceptând cazul în care un pacient se află în criză adrenală, diagnosticul de insuficiență adrenală este în general întârziat. Cea mai frecventă problemă în ratarea diagnosticului este lipsa de suspiciune clinică, datorată în principal semnelor și simptomelor nespecifice (6). În unele studii, mai mult de 50% din pacienți au semne și simptome ale bolii Addison, cu debutul la mai mult de un an înaintea diagnosticării (7). Mai mult, aproximativ 60% din pacienții cu boala Addison au solicitat îngrijire medicală de la doi sau mai mulți medici înainte ca diagnosticul corect să fie stabilit (8).

În ceea ce privește caracteristicile clinice ale bolii Addison, cel mai evident semn este reprezentat de pigmentarea pielii. Hiperpigmentarea este observată pe zonele expuse la soare, cicatrice recente, axile, cute palmare, puncte de presiune și mucoase (bucală, vaginală, vulvară, anală). Simptomele prezente în boala Addison sunt reprezentate de: slăbiciune, oboseală (100%), simptome gastro-intestinale (92%): greață, vărsături, constipație, dureri abdominale, diaree, poftă de sare (16%), amețelă posturală (12%), dureri articulare sau musculare (6-13%). Semnele clinice observate în boala Addison sunt reprezentate de: scăderea în greutate (100%), hiperpigmentare (94%), hipotensiune (88-94%), vitiligo (10-20%) și calcificări auriculare (5%). La pacienții cu insuficiență adrenală primară sunt comune modificări ale datelor de laborator. Hiponatremia (88%), hiperpotasemia (64%), hipercalcemia (6%), azotemia (55%), anemia (40%) și eozinofilia (17%) sunt tipice.

Diagnosticul de insuficiență adrenală primară este susținut prin măsurarea, dimineața devreme (între 8 și 9 a.m.), a nivelurilor de cortisol seric (scăzut) și ACTH (crescut).

Boala Addison poate „mima“ frecvent o afecțiune gastrointestinală (cu crampe abdominale, greață persistentă și vărsături, sau diaree) sau o boală psihiatrică. Pacienții sunt uneori diagnosticați greșit ca având depresie sau anorexie nervoasă.

Complicațiile bolii Addison includ criza adrenală (cu hipotensiune care poate merge până la șoc și chiar moarte) și efectele adverse ale medicației glucocorticoide și mineralocorticoide.

În ceea ce privește managementul pe termen lung al bolii Addison, educația pacientului despre prevenirea și managementul crizei adrenale este imperativ. Pacienții cu insuficiență adrenală ar trebui să dețină un card cu informații despre terapia curentă și recomandările pentru tratamentul în situații de urgență. Purtarea unei brățări sau colier de avertizare este, de asemenea, necesar. Pacienții trebuie să își dubleze/tripleze doza de prednison în

caz de febră, infecții sau diaree. În caz de vărsături, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale, se va administra HHC 100 mg iv bolus, apoi 100 mg la 8 ore, ser fiziologic și glucoză 5%.

În concluzie, boala Addison este o boală ușor de diagnosticat și de tratat dacă ne gândim la ea, însă nerecunoscută și netratată poate fi amenințătoare de viață.

Addison disease in children

Gabriela Oproiu, MD¹; Camelia Procopiuc, MD²; Sigrid Covaci, MD¹

¹The Institute for Mother and Child Protection “Alfred Rusescu”, Bucharest

²The National Institute of Endocrinology “C.I. Parhon”, Bucharest

ABSTRACT

Addison disease is adrenocortical insufficiency due to the destruction or dysfunction of the entire adrenal cortex. It affects both glucocorticoid and mineralocorticoid function. The onset of disease usually occurs when 90% or more of both adrenal cortices are dysfunctional or destroyed. We present a patient that had classic symptoms and signs of acute adrenal insufficiency, who was ultimately diagnosed with autoimmune adrenal insufficiency.

Key words: Addison disease, children

CASE REPORT

Patient B.E., 12 years old, presented in the clinic with important fatigability, dizziness, abdominal pain, poor appetite, nausea with occasional vomiting and progressive weight loss over six months prior to presentation. In this six months the patient had sought medical attention from more physicians. Investigations were within normal limits and the patient received symptomatic treatment, especially for digestive symptoms (drotaverinum and trimebutinum).

Physical examination:

- modified general condition, weight – 36 kg and stature 168 cm;
- dizziness;
- pale skin, hyperpigmentation of the knees and extremities (palmar and plantar creases), profuse sweating and cold extremities;
- pulse 70 bpm, regular and blood pressure 90/60 mmHg supine and 80/50 mmHg sitting;

he could not stand on account of severe postural dizziness;

- all other systems were essentially normal;
- funduscopy revealed a normal fundus.

Laboratory testing revealed: leukocytosis with monocytosis, absence of inflammatory syndrome, normal levels of total and conjugated bilirubin, TGP, TGO, total proteins, LDH, CK, creatinine and uric acid. Of note are glucose 54 mg/dl (normal range 70-110), urea 58.3 mg/dl (normal range 20-50), sodium 108 mmol/L (normal range 136-145), potassium 6.1 mmol/L (normal range 3.5-5.1), chloride 77 mmol/L (normal range 97-111). Further testing showed increased urine sodium and decreased urine potassium. The plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) was elevated at 2.000 pg/ml (normal range 3-66) and plasma cortisol level was less than 1 μg/dl. Further endocrine testing showed an elevated thyroid-stimulating hormone level of 27.2 μIU/mL (normal 0.5-4.5), and a prolactin level of 51.72 ng/ml (normal 2.64-13.13).

Dehydroepiandrosterone (DHE-A), follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels were all within normal limits. Electrocardiogram, encephalogram and abdominal ultrasound were normal.

The patient was diagnosed with primary acute adrenal insufficiency (adrenal crisis). Stress-dose steroids (hydrocortisone 100 mg intravenously in bolus and the every 8 hours) and volume resuscitation with saline solution was initiated and endocrinological control was obtained. In addition to corticosteroid and fluid replacement, a mineralocorticoid (fludrocortisone), parenteral glucose and antibiotic were prescribed, according to treatment protocol. Over several days, the sodium level corrected to normal and the patient and the patient's status was much improved. The patient was subsequently discharged home on oral prednisone and fludrocortisone with endocrinology follow-up. Patient and relatives were instructed regarding the importance of careful attention to health and fluid intake and to double maintenance doses when ill until medical attention is obtained.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Primary adrenal insufficiency, or Addison's disease, is an uncommon disease that can be life threatening if overlooked. Significant delays in diagnosis are common because the main presenting symptoms (such as fatigue, anorexia, and weight loss) are nonspecific. Once adrenal insufficiency is suspected, the diagnostic work-up is well established. After the diagnosis is made, glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy can relieve symptoms and be life-saving. Physician awareness of this disease is vital to ensure prompt diagnosis and treatment.

Some studies suggest that primary adrenal insufficiency in the pediatric population is most commonly attributed to congenital adrenal hyperplasia, which occurs in about 1 in 15,000 births (1). When first described by Addison, tuberculosis was by far the most common etiology of adrenal insufficiency. Today, tuberculosis remains a major cause of adrenal insufficiency in the developing world with adrenal involvement occurring in 5% of patients with active tuberculosis. In industrialized countries, however, autoimmune destruction of the adrenal gland accounts for 80% to 90% of cases of primary adrenal insufficiency (2,3). Autoimmune Addison's disease is often associated with other autoimmune diseases, most frequently with autoimmune thyroid disease, pernicious anemia, and diabetes mellitus

(4). In fact, in approximately 60% of these cases, autoimmune Addison's disease occurs as part of an autoimmune polyendocrine syndrome (APS), with a female preponderance (5). Autoimmune polyendocrine syndrome type II is the most common polyendocrine syndrome and comprises autoimmune adrenal insufficiency (100%) and autoimmune thyroid disease (69%). Type 1 diabetes mellitus (52%), primary gonadal failure (4%), vitiligo (5%), and autoimmune gastritis can also be seen as part of APS type II (4,5). Other causes of primary adrenal insufficiency are rare in developed countries, but include various infections, genetic disorders, bilateral adrenal hemorrhage, infiltrating diseases or metastasis, or drug-induced.

In our case, if in a first step, we could think, because of the elevated TSH and prolactin, at adrenal insufficiency as a part of an autoimmune polyendocrine syndrome, normalization immediately after starting glucocorticoid and mineralocorticoid replacement had excluded the diagnosis.

Unless a patient presents with acute adrenal crisis, the diagnosis of adrenal insufficiency is often delayed. The most common problem in missed diagnosis is lack of clinical suspicion mainly because the signs and symptoms are nonspecific (6). In some reports, up to 50% of patients have signs and symptoms of Addison's disease for more than one year before the diagnosis is established (7). Furthermore, a survey of patients with the disease revealed that 60% had sought medical attention from two or more physicians before the correct diagnosis was even considered (8).

The most obvious feature seen in primary adrenal insufficiency is skin pigmentation. The pigmentation is seen in sun-exposed areas, recent rather than old scars, axillae, nipples, palmar creases, pressure points, and in mucous membranes (buccal, vaginal, vulval, anal). The symptoms of Addison disease are: weakness, tiredness, fatigue (100%), anorexia (100%), gastrointestinal symptoms (92%): nausea, vomiting, constipation, abdominal pain, diarrhea, salt craving (16%), postural dizziness (12%), muscle or joint pains (6-13%). The signs seen in Addison disease are weight loss (100%), hyperpigmentation (94%), hypotension (88-94%), vitiligo (10-20%) and auricular calcification (5%). In patients with chronic adrenal insufficiency, many laboratory abnormalities are common. Hyponatremia (88%), hyperkalemia (64%), hypercalcemia (6%), azotemia (55%), anemia (40%) and eosinophilia (17%) are typical (9).

The diagnosis of primary adrenal insufficiency is verified by combined measurement of early

morning (between 8 and 9 a.m.) serum cortisol (low) and plasma ACTH (high) levels.

Addison's disease can often mimic a gastrointestinal disorder (with abdominal cramps, persistent nausea and vomiting, or diarrhea) or a psychiatric disease. Patients are sometimes misdiagnosed as having depression or anorexia nervosa.

The complications of Addison's disease include adrenal crisis (with hypotension leading to shock and even death), side effects of glucocorticoid and mineralocorticoid therapy.

In regards to the long-term management of Addison's disease, patient education about the preven-

tion and management of adrenal crisis is imperative. All patients with adrenal insufficiency should carry a card with information about current therapy and recommendations for treatment in emergency situations. A warning bracelet or necklace is also recommended. In case of fever, infection, diarrhea will double / triple dose of prednisone. In case of vomiting, hypotension (BP < 100 mmHg), surgery will be given 100 mg iv bolus HHC then 100 mg every 8 hours, saline and glucose 5%.

In conclusion Addison's disease is a disease easy to diagnose and treat if we think about it, but unrecognized and untreated can be life threatening.

REFERENCES

1. **Rebecca Perry, Oufae Kecha, Jean Paquette, Celine Huot, Guy Van Vilet and Cheri Deal** – Primary Adrenal Insufficiency in Children: Twenty Years Experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal-<http://jcem.endojournals.org/content/90/6/3243.full>
2. **Arlt W., Allolio B.** – Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003 May 31; 361(9372):1881-1893
3. **Løvås K., Husebye E.S.** – Addison's disease. *Lancet*. 2005 Jun 11; 365(9476):2058-2061
4. **Martín Martorell P., Roep B.O., Smit J.W.** – Autoimmunity in Addison's disease. *Neth J Med*. 2002 Aug; 60(7):269-75. Review. Erratum in: *Neth J Med*. 2002 Oct;60(9):378. Martorell PM [corrected to Martín Martorell P].
5. **Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A.** – Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004, May 13; 350(20):2068-2079. Review
6. **Dorin R.I., Qualls C.R., Crapo L.M.** – Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003 Aug 5;139(3):194-204. Review. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2004 Feb 17;140(4):315
7. **Zelissen P.M.** – Addison patients in the Netherlands: medical report of the survey. The Hague: Dutch Addison Society, 1994
8. **Ten S., New M., Maclaren N.** – Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul; 86(7):2909-2022. Review
9. Williams textbook of Endocrinology, 11th edition, Ed. Saunders, 2007; 471:485