

Crisis addisoniana como primera manifestación de insuficiencia suprarrenal en paciente diagnosticado de cáncer de pulmón

A. MUÑOZ, J. OÑATE*, J. M. MAÑÉ, I. RUBIO, R. FERNÁNDEZ, J. R. BARCELÓ, G. LÓPEZ VIVANCO

*Servicio de Oncología Médica y *Servicio de Urgencias del Hospital de Cruces. Osakidetza/SVS. Barakaldo. Bizkaia.*

ADDISONIAN CRISIS AS INITIAL MANIFESTATION OF ADRENAL INSUFFICIENCY IN A PATIENT WITH LUNG CANCER

RESUMEN

La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison es, actualmente, una patología infrecuente que se ha descrito asociada a múltiples causas.

Presentamos el caso de un paciente de 50 años diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón con metástasis suprarrenales bilaterales en tratamiento quimioterápico con mitomicina, ifosfamida y cisplatino (MIC), que se diagnostica de insuficiencia suprarrenal a raíz de cuadro clínico compatible con crisis addisoniana florida.

Las manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal pueden pasar inadvertidas en muchas ocasiones, por ser inespecíficas y fácilmente enmascaradas por otras causas. Se ha descrito asociada a muy diversos tumores, sobre todo a linfomas no Hodgkin. Parece existir una discordancia entre el número de pacientes con destrucción metastásica adrenal bilateral y el número de casos de insuficiencia clínica descritos, lo que puede deberse a diversas causas. Una vez sospechada la confirmación diagnóstica y el tratamiento sustitutivo son relativamente sencillos. Se hace una revisión de las distintas etiologías de la enfermedad de Addison, haciendo especial hincapié en las relacionadas con enfermos neoplásicos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Addison. Adenocarcinoma de pulmón. Metástasis suprarrenales.

ABSTRACT

Adrenal insufficiency or Addison's disease is actually a rare illness associated with numerous pathologies. We describe the case of a fifty years old male with lung adenocarcinoma and metastasis in both adrenal glands, who was receiving chemotherapy with mitomicin, ifosfamide and cisplatin (MIC), and was diagnosed of adrenal insufficiency as a result of acute episode addisonian crisis.

Many times, the clinic symptoms of adrenal insufficiency can go unnoticed due to its low specificity and to mixing up with other syndromes. Hypoadrenalism has been described in association with many tumours, specially with non-Hodgkin's lymphoma. It seems that there is a discordance between the number of patients with bilateral metastatic adrenal destruction and the documented cases of clinic insufficiency. Once the adrenal failure is suspected, the diagnosis and hormone replacement treatment are really easy. Addison's disease etiologies are revised putting special emphasis on those related with cancer patients.

KEY WORDS: Addison's disease. Lung adenocarcinoma. Metastasis adrenal glands.

Muñoz A, Oñate J, Mañé JM, Rubio I, Fernández R, Barceló JR, López Vivanco G. Crisis Addisoniana como primera manifestación de insuficiencia suprarrenal en paciente diagnosticado de cáncer de pulmón. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 35-37.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia corticosuprarrenal primaria o enfermedad de Addison es una entidad rara que afecta a menos de 60 personas por millón de habitantes (1,2), al contrario que el déficit secundario por inhibición de la producción de hormona corticotropa hipofisaria (ACTH) (1,3), debido casi siempre a la supresión del tratamiento crónico con esteroides exógenos.

Antiguamente, la destrucción de las glándulas suprarrenales por tuberculosis (TBC) y otras enfermedades granulomatosas crónicas suponían la principal causa de déficit corticosuprarrenal primario. En la actualidad, la causa más frecuente (75%) es

la atrofia idiopática por fenómenos autoinmunes sobre la corteza suprarrenal, de forma aislada, o en el contexto de los síndromes de deficiencia poliendocrina tipo I y II, pasando la etiología TBC a un segundo plano (20%). Rara vez la enfermedad de Addison se debe a infecciones oportunistas, sobre todo asociadas a SIDA, hemorragias bilaterales, ablación quirúrgica, amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, adrenoleucodistrofia, adrenomielseuopatía, radioterapia abdominal, fármacos inhibidores enzimáticos, siendo los más frecuentes el ketoconazol, la aminoglutetimida y el mitotano, fármacos aceleradores del catabolismo esteroideo, como la rifampicina, la fenitoína o el fenobarbital, e infiltración metastásica bilateral (2,4).

Trabajo aceptado: 24 de Mayo de 1999

Correspondencia: A. Muñoz Llarena. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza/SVS. Plaza de Cruces, s/n. Barakaldo 48903. Bizkaia.

CASO APORTADO

Presentamos el caso de un varón de 50 años, jardinero de exteriores y fumador de 20 paquetes/año, diagnosticado de un adenocarcinoma de pulmón por punción transparietal de nódulo pulmonar solitario de 3 cm, con afectación metastásica suprarrenal bilateral, confirmada histológicamente por punción de ambas glándulas, que tenían un tamaño de 4 cm (Fig. 1). Por ello, había iniciado tratamiento con poliquimioterapia según esquema MIC (Mitomicina-C 6 mg/m² + Ifosfamida 3 g/m² + cisplatino 50 mg/m²) cada 21 días, con ondansetrón 8 mg y dexametasona 8 mg el día 1 como pauta antiemética, de los que había recibido 3 ciclos estando pendiente de TAC toraco-abdominal para evaluación de respuesta. Tanto en el momento de iniciar el tratamiento quimioterápico como en los controles previos a la administración de cada ciclo el paciente presentaba una analítica básica normal.



Fig. 1. Adenocarcinoma pulmón en LSD.

Acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por cuadro de 10 días de evolución de diarrea acuosa de 3-4 deposiciones/día, vómitos persistentes, anorexia y astenia importante sin fiebre ni dolor abdominal, que había comenzado dos días después de administración del tercer ciclo de quimioterapia. El paciente mantenía un aceptable nivel de conciencia a pesar de presentar una tensión arterial de 70/50 mm, con una frecuencia cardíaca de 108 pulsaciones por minuto y una temperatura axilar de 36,5 °C. A la exploración física destacaba hiperpigmentación cutánea que el paciente achacaba a su trabajo en exteriores. Los resultados de laboratorio eran: sodio 130 mEq/L, potasio 5,51 mEq/L, Urea 116 mg/dL, Osmolaridad 297,5 mOsm/kg, cloro 97,9 mg/dL, glucosa 107 mg/dL, creatinina 2,50 mg/dL, calcio 10,8 mg/dL, pH 7,35, PaCO₂ 31,4 mmHg, PaO₂ 98 mmHg, Bicarbonato 17,4 mmol/L con EB -6,40 mmol/L. Se inició tratamiento mediante reposición volumétrica con hidratación y expansores sin elevación de la tensión arterial, por lo que ante la sospecha clínica de insuficiencia suprarrenal se comenzó tratamiento con 100 mg de hidrocortisona intravenosa, normalizándose las cifras hasta 100/70 mmHg a las tres horas. Con tratamiento esteroideo y de soporte la sintomatología cedió en 24 horas, normalizando función renal y parámetros hidroelectrolíticos en dos días.

Los niveles de cortisol basal a las 8:00 a.m., extraídos previamente al inicio del tratamiento corticoideo, fueron de 2,3 microgr/dL (N: 6-24 microgr/dL). No se realizaron determinación de ACTH basal ni pruebas dinámicas. En TAC toracoabdominal se evidenció estabilización de enfermedad a nivel pulmonar con progresión suprarrenal bilateral, que presentaban un tamaño de 6 cm con áreas de necrosis (Fig. 2).

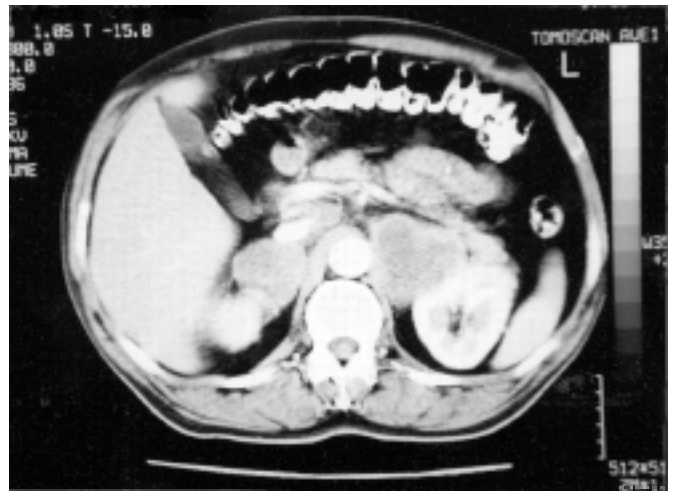


Fig. 2. Metástasis suprarrenales bilaterales.

DISCUSIÓN

Clínicamente, la insuficiencia suprarrenal cursa con astenia, pérdida ponderal, hiperpigmentación, náuseas y vómitos, hipotensión, dolor abdominal, apetencia por alimentos salados, diarrea y síncope (2,3). Los datos de laboratorio más llamativos son hiponatremia, hiperpotasemia, hipercalcemia e hipoglucemia (2,4).

Estos síntomas y hallazgos analíticos pueden pasar fácilmente inadvertidos en el contexto de pacientes con cáncer metastásico, sobre todo si están recibiendo tratamiento citotático (5). Habitualmente, la sintomatología se instaura de forma progresiva, pero en ocasiones pueden debutar como una crisis addisoniana florida, casi siempre en pacientes con fallo glandular crónico sometido a un agente estresante (1,6). El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal debe hacerse mediante determinaciones basales de cortisol y ACTH y, en caso de dudas, con el test de estimulación con cosintropina intravenosa. Niveles basales de cortisol (entre las 8:00 y 9:00 a.m.) menores de 3 microgramos por decilitro son diagnósticos de insuficiencia suprarrenal, pudiendo obviarse la realización de pruebas dinámicas de estimulación (1,7). Una vez demostrada la hipofunción suprarrenal debe intentar filiarse etiológicamente, para lo cual resulta muy útil la TAC abdominal (8,9), y en casos seleccionados la RM, seguidos de punción transparietal si fuera necesario.

La afectación metastásica de las glándulas suprarrenales es relativamente frecuente, y no es raro que se encuentren afectadas de modo bilateral. Aún así, revisando la literatura, se constata que la aparición de insuficiencia suprarrenal por invasión metastásica bilateral es poco frecuente, siendo la mayor serie que hemos encontrado de 13 pacientes (10). Se han descrito casos asociados a linfomas no Hodgkin (11,12) y Hodgkin (13), carcinoma broncogénico (14), seminoma (15), carcinoma transicional de vejiga (16), cáncer pancreático (17), colo-rectal (18), gástrico (19,20), esofágico (20) y renal (21). La descripción de crisis addisoniana como debut de fallo suprarrenal por esta etiología es prácticamente anecdótica (6,12,22,23).

Probablemente, el reducido número de casos de enfermedad de Addison en relación al número de enfermos con ambas

suprarrenales afectas se deba a tres causas: primero, la baja sospecha diagnóstica por solapamiento de síntomas con los propios del cáncer o los secundarios a toxicidad de tratamiento (5); segundo, por la necesidad de que estén destruidas más del 90% del parénquima glandular para que la hipofunción sea clínicamente evidente (6), tercero, por el extendido uso de los corticoides como tratamiento sintomático del cáncer y como parte de los esquemas de antiemesis, que pueden enmascarar un hipocorticismismo (24). Tanto es así, que en un estudio llevado a cabo por Redman et al. (25) con quince pacientes con infiltración suprarrenal bilateral, se demostró analíticamente hipofunción en el 33% de los casos, por lo que algunos autores recomiendan iniciar tratamiento sustitutivo corticoideo tan pronto como se haga el diagnóstico de metástasis suprarrenales, independientemente de su tamaño (11,26).

En el ámbito de la Oncología no sólo se han descrito casos de insuficiencia suprarrenal debidos a infiltración adrenal sino también secundarios a tratamientos farmacológicos con acetato de megestrol (27), suramina (28), interleucina-6 (29), inter-

leucina-2 (30) y 5-fluorouracilo (31), a tratamiento radioterápico abdominal y a maniobras invasivas como la quimioembolización hepática (32).

En resumen, la enfermedad de Addison debe contemplarse dentro del diagnóstico diferencial de todo síndrome general en pacientes con cáncer, sobre todo si tienen afectación metastásica suprarrenal y existe un antecedente estresante. Una precoz confirmación de esta entidad, probablemente infradiagnosticada, puede prevenir su debut clínico como crisis addisoniana evitando así el mal pronóstico que conlleva. El tratamiento esteroideo sustitutivo con dosis bajas de hidrocortisona, asociando o no mineralocorticoides, es sencillo y consigue un buen control sintomático ofreciendo una mejoría sustancial de la calidad de vida. Queda aún por determinar la verdadera incidencia de insuficiencia suprarrenal por metástasis adrenales y la necesidad o no de iniciar tratamiento sustitutivo en el momento del diagnóstico de éstas, independientemente de la existencia de síntomas o de la confirmación bioquímica.

Bibliografía

- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-12.
- Werbel SS, Ober KP. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1993; 22: 303-27.
- Williams GH, Dluhy RG. Enfermedades de la corteza suprarrenal. En: Isselbacher KI, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL ed. *Principios de Medicina Interna*. 13ª ed. Interamericana-McGraw-Hill, 1994: 2251-77.
- Astorga Jiménez R, Silva Manzano H. Insuficiencia adrenocortical. Hipoaldosteronismo. Concepto, etiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Medicine* 1997; 7 (46): 2005-10.
- Gamelin E, Beldent V, Rousset MC, Rieux D, Rohmer V, Ifrah N et al. Non-Hodgkin's Lymphoma presenting with primary adrenal insufficiency: a disease with an underestimated frequency? *Cancer* 1992; 69: 2333-36.
- Kung AWC, Pun KK, Lam K, Wang C, Leung CY. Addisonian crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer* 1990; 65: 177-79.
- Gavilán Villarejo I, Ortego Rojo J, Escobar Jiménez L, Aguilar Diosdado M. Empleo de glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal. Manejo clínico de la insuficiencia suprarrenal iatrogena. *Medicine* 1997; 7 (60): 2761-70.
- Efremidis SC, Harsoulis F, Douma S, Zafiriadou E, Zamboulis C, Kouri A. Adrenal insufficiency with enlarged adrenals. *Abdom Imaging* 1996; 21: 168-71.
- Sahún de la Vega M, Villabona Artero C, Montana Mías E, Fernández Real JM, Soler Ramón J. La importancia de la tomografía axial computarizada en el diagnóstico etiológico de la enfermedad de Addison. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 177-80.
- Mor F, Lahav M, Kipper E, Wysesbeek AJ. Addison's disease due to metastasis to the adrenal glands. *Postgrad Med J* 1985; 61: 637-9.
- Levy NT, Young WF Jr, Habermann TM, Strickler JG, Carney JA, Stanson AW. Adrenal insufficiency as a manifestation of disseminated non-Hodgkin's Lymphoma. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72 (9): 818-22.
- Serrano S, Tejedor L, García B, Hallal H, Polo JA, Alguacil G. Addisonian crisis as presenting feature of bilateral primary adrenal Lymphoma. *Cancer* 1993; 71: 4040-3.
- Feinmann C, Gillet R, Irving MH. Hodgkin's disease presenting with hypoadrenalism. *Br Med J* 1976; 2: 455-6.
- Guzzini F, Cozzi C, Cortese F, Gasparini P, Neri V, Pace L. Adrenal failure due to bilateral metastases of relapsing lung carcinoma. Report of two cases. *Tumori* 1989; 75: 634-36.
- Heuson JC. Addison's disease secondary to occult metastatic seminoma. Infraction of the adrenals as probable mechanism of their destruction. *Cancer* 1966; 19: 1754-59.
- Kennedy RL, Ball RY, Dixon AK, Simon AT. Metastatic transitional cell carcinoma of the bladder causing Addison's disease. *J Urol* 1987; 137: 986-8.
- Lardinois CK, Zeng CL, Marshall MK. Acute adrenal insufficiency in association with pancreatic carcinoma. *Arch Fam Med* 1993; 2: 1194-7.
- Omoigui NA, Cave WT Jr, Chang AY. Adrenal insufficiency. A rare initial sign of metastatic colon carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 470-4.
- Hasan RI, Yonan NA, Lawson RA. Adrenal insufficiency due to bilateral metastases from oat-cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 336-7.
- Cedermark BJ, Blumenson LE, Pickren JW, Elias EG. The significance of metastases to the adrenal gland from carcinoma of the stomach and esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 41-8.
- Goffman TE, Schechter GP, McKeen EA, Mariani-Constantini R, Schein PS. Renal cell carcinoma causing a selective mineralocorticoid insufficiency. *J Urol* 1982; 128:370-1.
- Chung HT, Wong KL, Liang RH, Loke SL, Liu HW, Tso WK et al. Non-Hodgkin's Lymphoma as a cause of hypoadrenalism. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 605-7.
- Sone H, Okuda Y, Nakamura Y, Asano M, Kawakami Y, Kawai K, Yamashita K. Primary adrenal Lymphoma presenting as addisonian crisis. Pitfalls in the diagnosis of bilateral adrenal swelling. *Horm Metab Res* 1996; 28: 116.
- Fuentes Jiménez FJ, Reyes Reyes F, Torres Serrano F, Blanco Negro M, Jiménez Pérez JA. Crisis de Addison como manifestación inicial de tumor suprarrenal metastásico bilateral. *An Med Intern* 1995; 12: 619-20.
- Redman BG, Pazdur R, Zingas AP, Lored R. Prospective evaluation of adrenal insufficiency in patients with adrenal metastasis. *Cancer* 1987; 60: 103-7.
- Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, Williams EK, Morris DG, Hoffman AR. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. *Cancer* 1984; 54: 552-7.
- Subramanian S, Goker H, Kanji A, Sweeney H. Clinical adrenal insufficiency in patients receiving megestrol therapy. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1008-11.
- Kobayashi K, Weiss RE, Vogelzang NJ, Vokes EE, Janisch L, Ratain MJ. Mineralocorticoid insufficiency due to suramin therapy. *Cancer* 1996; 78: 2411-20.
- Chung U, Tanaka Y, Fujita T. Association of interleukin-6 and hypoadrenalism in patients with cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 473.
- Vandermolen LA, Smith JW 2nd, Longo DL, Steis RG, Kremers P, Szol M. Adrenal insufficiency and interleukin-2 therapy. *Ann Intern Med* 1989 15; 111: 185.
- Harris LN, Ragaz J. Ventricular arrhythmia and adrenal insufficiency after fluorouracil: new side effects of an old drug. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 326-8.
- Redd DC, Soulen MC, Crooks GW. Bilateral adrenal hemorrhage resulting in acute adrenal insufficiency as an unusual complication of hepatic arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 271-4.