

Casos Clínicos

Clinical Cases

Doença de Addison em associação com tuberculose pulmonar – a propósito de um caso clínico

Addison's Disease associated with pulmonary tuberculosis – a clinical case report

Rui Silva*, Mariela Marques**, Isabel Fonseca***, José Ferrão§, M. H. Saldanha§§

Resumo

Os AA. apresentam um caso de um doente de 67 anos com queixas de astenia e anorexia intensas, emagrecimento e desenvolvimento recente de náuseas, vômitos e diarreia acompanhados de prostração acentuada, que se apresentava desidratado e hipotenso, com hiponatremia grave, hipocloremia e hipo-osmolalidade, bem como velocidade de sedimentação aumentada.

Este caso é apresentado pelo desafio diagnóstico que encerra e pela premência da necessidade de instituição de terapêutica de suporte de vida.

Na discussão é feita uma revisão sobre doença de Addison contextualizada no presente caso clínico e é abordada a singularidade da presença simultânea de tuberculose pulmonar.

Palavras chave: Doença de Addison, insuficiência suprarrenal primária, síndrome poliglandular auto-imune, tuberculose pulmonar.

Abstract

The authors present a case, of a 67 year-old male complaining of intense asthenia, anorexia and weight loss, who had recently developed nausea, vomiting, diarrhoea and prostration. Clinically he was dehydrated and hypotensive and blood analyses revealed serious hyponatraemia, hypochloreaemia and hypo-osmolality, as well as an increased erythrocyte sedimentation rate.

The reason for presenting this case is the diagnostic challenge it poses and the need for emergency life-saving therapy.

A revision is made in the discussion, concerning Addison's disease in the context of the present case, as well as the unusual simultaneous tuberculosis infection, which is discussed.

Key words: Addison's disease, Primary Adrenal Insufficiency, Autoimmune Polyglandular Syndrome, Pulmonary Tuberculosis.

Introdução

O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal tem um importante papel na capacidade do organismo responder em situações de *stress* como seja nas infecções, na hipotensão e nas cirurgias. A produção de hormona libertadora de corticotropina (CRH) e de vasopressina (ADH) pelo hipotálamo (em resposta, particularmente, a influências do sistema límbico) leva a adeno-hipófise a responder com a libertação

de corticotropina (ACTH). A ACTH vai agir sobre o córtex suprarrenal, levando à produção de cortisol, bem como de androgénios suprarrenais e aldosterona. O cortisol é de importância fundamental para o metabolismo dos hidratos de carbono e proteínas, tal como para o controlo do sistema imunitário. É também o cortisol que vai controlar a secreção de CRH, de ACTH e de ADH por retroacção negativa mediada pelos receptores de glicocorticóides.

A insuficiência suprarrenal primária resulta da destruição ou disfunção do córtex suprarrenal na sua totalidade^{1,2}.

A doença de Addison caracteriza-se por atingimento tanto da função glicocorticóide como da mineralocorticóide e torna-se clinicamente aparente quando 90% ou mais de ambos córtices suprarrenais se encontram disfuncionais ou destruídos².

Trata-se de uma afecção rara, com uma incidência de 39/1.000.000 na Grã-Bretanha e 60/1.000.000 nos EUA e na Dinamarca². A sua forma idiopática tende a ser mais comum nas crianças e mulheres². Sem

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Interna do Internato Complementar de Oncologia Médica

***Assistente Hospitalar de Medicina Interna

§Assistente Graduado de Medicina Interna

§§Professora Catedrática da Faculdade de Medicina de Coimbra

Directora do Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Serviço de Medicina I – Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 08.01.03

Aceite para publicação a 05.03.07

atingimento racial predominante, o escalão etário mais atingido é nos adultos entre 30-50 anos, podendo estar presente mais cedo, em indivíduos com síndromes poliglandulares auto-imunes, hiperplasia suprarrenal congénita, ou se o início se ficar a dever a uma perturbação do metabolismo dos ácidos gordos de cadeia longa².

A crise Addisoniana aguda pode resultar na morte, se não for prontamente diagnosticada e tratada. Este tipo de crise pode surgir *de novo*, caso da hemorragia suprarrenal bilateral, ou como agudização de uma situação crónica sub ou não medicada².

A causa mais comum da Doença de Addison é a adrenalite auto-imune³, em que se verifica uma destruição lenta do córtex suprarrenal por linfócitos citotóxicos e que se associa, por vezes, com a doença tiroideia auto-imune e outras síndromes poliglandulares auto-imunes (PGA).

Caso clínico

Doente do sexo masculino, com 67 anos de idade, caucasiano, topógrafo reformado, natural e residente em Coimbra, recorreu ao Serviço de Urgência (S.U.) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C) por apresentar náuseas, vómitos e diarreia com cinco dias de evolução. Apresentava também queixas de prostração acentuada, astenia e anorexia intensas. Estava medicado há dois dias, pelo seu médico assistente, com metoclopramida e loperamida, sem qualquer melhoria.

O exame objectivo realizado no Serviço de Urgência (S.U.) demonstrava um doente letárgico, pouco colaborante, ainda que consciente e orientado temporo-espacialmente. As mucosas estavam normalmente coradas, mas a pele apresentava sinais de desidratação. O exame neurológico sumário não mostrava anomalias, para além de lentificação psicomotora. Hemodinamicamente estável, apresentava valores de tensão arterial de 110-70 mmHg, em decúbito dorsal, e pulso radial rítmico, com 84 pulsações por minuto. Estava apirético (temperatura axilar de 35,8°C) e tinha glicemia capilar de 79 mg/dl. A auscultação cardíaco-pulmonar não mostrava quaisquer anomalias, tal como o exame abdominal. Não apresentava edemas periféricos.

Os exames complementares de diagnóstico realizados inicialmente foram a radiografia do tórax, que era normal, o electrocardiograma, que também era normal, e o estudo analítico do sangue. Neste último

QUADRO I

Valores séricos de bioquímica e hemograma no dia do internamento

Designação	Resultado	Valores N
Bioquímica		
Az. Ureico	15	5-23 mg/dl
Creatinina	1,1	< 1,3 mg/dl
Glicose	119	60-120 mg/dl
Na+	101	135-145 mmo/l
K+	5,0	3,5-5,3 mmo/l
Cl-	72	97-107 mmo/l
Ca2+	8,9	8,4-10,4 mg/dl
Osmolalidade	208,8	260-302 mosm/kg
Prot. Totais	6,7	6,2-8,1 g/dl
Albumina	3,6	3,5-5 g/dl
PCR	2,7	< 1 mg/dl
Billir. Total	0,9	0-1,0 mg/dl
Billir. Directa	0,3	0-0,3 mg/dl
TGO	36	10-42 U/l
TGP	34	10-40 U/l
γ-GT	17	11-49 U/l
Fosf. Alc.	105	39-117 U/l
Creat. Kinase	328	23-203 U/l
LDH	323	230-460 U/l
Hemograma		
Glóbulos V.	5,0	3,8-5,8 T/l
Hemoglob.	14,5	11,5-16,5 g/dl
Hematócrito	39,5	37-47 %
VGM	79	76-96 fl
Leucócitos	7,2	4,0-11,0 G/l
Plaquetas	278	150-400 G/l
Protromb.	88%	100%

havia a salientar a presença de uma hiponatremia grave, com valor de 101 mmo/l, caliemia normal, cloremia baixa (72 mmol/l) e osmolalidade sérica muito baixa, de 208,8 mosm/Kg. As proteínas totais encontravam-se normais, mas próximas do limite in-

QUADRO II

Doseamento de hormonas tiroideias e de auto-anticorpos contra tecido tiroideu

Designação	Doseamento	Valores normais
TSH	3,2 µUI/ml	N (0,3 - 3 µUI/ml)
T4 L	0,7 ng / %	N (0,6 - 1,8 ng/%)
T3 L	105 pg / %	N (220 - 550 pg/%)
Acs anti-microsossomais	2467 UI/ml	> 130 positivo
Acs anti-tiroglobulina	890 UI/ml	> 200 positivo

ferior da normalidade (6,7 g/dl), tal como a albumina (3,6 g/dl). As provas de função renal e hepática eram normais, tal como o hemograma, o leucograma e as provas de coagulação. A proteína C reactiva tinha um valor de 2,7 mg/dl.

Foi iniciada, de imediato, a correcção da hiponatremia, e o doente foi internado no serviço de Medicina I para esclarecimento etiológico.

Foi aprofundada a colheita da história clínica do doente, que revelou que este mantinha, desde há cerca de cinco dias, náuseas, vômitos alimentares e diarreia, com uma média de seis dejectões diárias de consistência líquida. O doente e familiares referiam emagrecimento progressivo (não quantificado) e com tempo de evolução indeterminado. Desde há um ano vinha a queixar-se de diminuição da libido e impotência sexual e, segundo o doente, há já algum tempo se sentia “deprimido” e com deterioração progressiva da acuidade visual.

Nos seus antecedentes pessoais constava história de diverticulose intestinal, bem como colecistectomia por litíase biliar. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Nos seus hábitos não havia nada a salientar, sendo de referir que o doente não tomava qualquer medicação de forma crónica, com a excepção de Bromazepam em SOS.

O exame objectivo, no internamento, mostrou-se quase sobreponível ao realizado no S.U. No entanto, verificou-se que o doente apresentava hiperpigmentação da mucosa jugal (palato) e que não tolerava o levante da cama, demonstrando hipotensão postural.

Estas alterações ao exame objectivo e os sinais de desidratação, num contexto de osmolalidade baixa e hiponatremia, conduziram à formulação da hipótese de diagnóstico de insuficiência suprarrenal.

O estudo analítico complementar (após medicação inicial) mostrou recuperação gradual dos parâmetros hidroelectrolíticos, com especial relevo para a natriúria. Evidenciou ainda uma velocidade de sedimentação (V.S.) elevada, com valor de 62 mm à 1ª hora e o ionograma urinário apresentava valores normais de sódio, potássio e osmolalidade, com cloro aumentado (218 mmol/dia).

Foi realizada prova de estimulação com corticotropina (ACTH) (*Quadro III*), que resultou em valores muito elevados de ACTH e baixos de cortisol, tanto antes como depois da estimulação. Os doseamentos aleatórios de cortisol urinário e de ACTH sérico, mostraram valores, respectivamente, de (6,9 µg/dia) (N 20-100 µg/dia) e (995 pg/ml) (N <80 pg/ml), confirmando que se tratava de uma insuficiência suprarrenal primária. A aldosterona sérica era indeseável. Com o diagnóstico de Doença de Addison, a investigação complementar prosseguiu no sentido do esclarecimento da sua etiologia.

A ecografia abdominal não mostrou quaisquer alterações. A TC toraco-abdominal permitiu observar, a nível da suprarrenal direita uma lesão nodular sólida com 3,8 x 1,8 cm realçada após administração de contraste, traduzindo lesão tumoral. Não se verificaram outras alterações, nomeadamente não se observaram adenopatias torácicas nem abdominais, nem havia atingimento da suprarrenal contralateral. À referida lesão foi feita biópsia sob controlo de TC, o que permitiu ao anatomopatologista afirmar que se tratava de tecido adiposo maduro e fibrose e que não existiam quaisquer aspectos compatíveis com neoplasia ou doença granulomatosa, tanto mais que a pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes no material de biópsia foi negativa.

A prova de Mantoux mostrou endureção de ± 20 mm de maior diâmetro, às 48 horas.

O doseamento sérico da adenosina desaminase era de 12,7 U/L.

O valor da T3 livre era baixo (105 pg/%) (N 220-550 pg/%), a T4 livre era normal (0,7 ng/%) (N 0,6-1,8 ng/%) e a tirotropina (TSH) estava discretamente aumentada (3,2 µUI/ml) (N 0,3-3 µUI/ml). Os anticorpos antimicrosossomais e antitiroglobulina eram fortemente positivos.

Os anticorpos anti-suprarrenal não foram doseados por impossibilidade técnica do laboratório.

Foram ainda feitas colheitas de expectoração, para exame directo e cultura de bacilos ácido-álcool resis-

tentes, cujo resultado foi aguardado em ambulatório.

Em termos terapêuticos foi medicado inicialmente com soro fisiológico a 0,9% e furosemida, tendo feito posteriormente, após resultados de doseamentos hormonais, hidrocortisona e fludrocortisona, verificando-se melhoria clínica e laboratorial significativas.

Já em Consulta Externa obtiveram-se os resultados da cultura da expectoração, que mostraram crescimento de *M. tuberculosis*, pelo que foi iniciada terapêutica tuberculostática.

Completo seis meses de terapêutica tuberculostática no Serviço de Luta Anti-Tuberculosa, tendo-se verificado a cura da tuberculose pulmonar, e actualmente frequente a Consulta Externa, com parâmetros clínicos e analíticos que indicam a estabilização da Doença de Addison.

Discussão

Tratava-se de um doente com um quadro clínico relativamente inespecífico (astenia, anorexia, náuseas/vómitos, diarreia, mal-estar geral e depressão), cujo exame físico evidenciava desidratação, hiperpigmentação da mucosa jugal e hipotensão ortostática, num contexto laboratorial de desequilíbrio hidroelectrolítico grave, nomeadamente com uma hiponatremia hipotónica, com provas de função renal e hepática normais. As causas habituais de tal desequilíbrio devem-se a situações de depleção de volume circulante, que seriam pouco prováveis neste caso: embora o doente tivesse apresentado vómitos e diarreia, estes haviam surgido apenas cinco dias antes, o que considerámos insuficiente para a instalação de um desequilíbrio hidroelectrolítico tão grave.

Em presença desta hiponatremia hipotónica, poderíamos considerar a síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (S.I.A.D.H.). No entanto, esta hipótese pôde ser seguramente afastada porque cursa geralmente com o estado de euvolemia, que não existia neste doente já que demonstrava sinais de hipotensão ortostática.

Restavam as perturbações hormonais como hipótese de diagnóstico mais provável. O hipotiroidismo poderia cursar com alguma sintomatologia semelhante à apresentada pelo doente, nomeadamente quanto à presença de astenia, fadiga, alterações ponderais, de-

QUADRO III

Prova de estimulação com 250 µg ACTH (i.m.) com doseamentos de ACTH e Cortisol plasmáticos basais, aos 30' e 60'

Valores séricos	Basais	30'	60'	Valores normais
Cortisol	5,8 µg/dl	6,1 µg/dl	4,3 µg/dl	5 - 25 µg/dl
ACTH	1036 pg/ml	1051 pg/ml	1049 pg/ml	9 - 52 pg/ml

pressão, bem como hiponatremia no estudo analítico, mas, neste caso, os doseamentos revelavam T3 livre baixa, com T4 livre normal e apenas com um ligeiro aumento de TSH, este último valor muito inferior ao considerado diagnóstico de hipotiroidismo.⁵

Para diagnóstico diferencial foi realizada a prova de estimulação com A.C.T.H. que foi positiva. Também havia doseamentos (aleatórios) de cortisol urinário baixos, tal como valores de corticotropina (A.C.T.H.) muito elevados, que nos confirmaram estar na presença de uma insuficiência suprarrenal primária (Doença de Addison). Como esta patologia se associa frequentemente com doença tiroideia auto-imune,⁶ foram doseados os autoanticorpos (antimicrosossomais e antitiroglobulina) que eram fortemente positivos.

Tratando-se de uma Doença de Addison, faltava determinar a sua etiologia neste doente. Conforme referido na introdução, esta patologia é de etiologia auto-imune na grande maioria das situações, segundo os dados epidemiológicos mais recentes. Este último facto não foi possível comprovar no nosso doente, por falta de meios para determinação dos anticorpos anti-21-hidroxilase esteróide e anticórtex suprarrenal.⁶ Foram, no entanto, excluídas outras causas prováveis para a insuficiência suprarrenal (tendo também em conta que a velocidade de sedimentação e a proteína C reactiva se encontravam aumentadas), pelo que o doente realizou ecografia abdominal, que era normal, e TC toraco-abdominal que revelou a presença do nódulo já descrito a nível da suprarrenal direita e caracterizado histologicamente, não havendo qualquer outro tipo de atingimento das suprarrenais, nomeadamente em termos de alterações das dimensões ou da sua estrutura. Na hipótese de haver relação com doenças como a tuberculose ou histoplasmose, o que se iria encontrar na TC seria um aumento bilateral das suprarrenais, assim como calcificações em ambas as glândulas.² Já nos casos em que a etiologia da insuficiência suprarrenal é auto-imune, os achados na TC

são habitualmente de atrofia bilateral das glândulas.

A biopsia do nódulo suprarrenal detectado foi inconclusiva, pelo que foi interpretado como um *incidentaloma*. Estes achados estão presentes em cerca de 1 a 4% de todas as TC abdominais⁸ mas, na sua maioria, são não funcionantes (85%). Quando secretores, são responsáveis pela Síndrome de Cushing (9,2%), Feocromocitoma (4,2%) ou Aldosteronoma (1,6%),⁷ todos os quais não se enquadram na situação clínica em apreço. Porque o nódulo encontrado tinha uma dimensão <6 cm e porque não se provou ser de origem suprarrenal, tal como não se provou ser de origem metastática, não se encontrou indicação para a sua excisão.⁸

Foi efectuada uma prova tuberculínica ao doente, que se revelou fortemente positiva e, mais tarde, a cultura da expectoração foi positiva para o *M. tuberculosis*. Como não havia evidência desta infecção em mais nenhuma localização, foi assumido que ela existia em associação com a insuficiência suprarrenal, sem se poder estabelecer, com segurança, uma relação causal da primeira sobre a segunda.

O doente fez tratamento com tuberculostáticos, tendo havido uma boa evolução clínica. Foi efectuada terapêutica de substituição com hidrocortisona nas doses habituais. ■

Bibliografia

1. Oelkers W. Current Concepts. "Adrenal Insufficiency". N Engl J Med 1996;335: 1206-1212.
2. Odeke S, Nagelberg S. "Addison Disease". eMedicine Journal 2001; 2: 5 (www.emedicine.com/med/topic42.htm).
3. Svetlana Tem, Maria New, Noel Maclaren. "Clinical Review-Addison's Disease 2001". J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2909-2922.
4. Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Current Medical Diagnosis and Treatment 39th Ed, Lange/ McGraw Hill 2000:1129.
5. Jameson J, Weetman A. Disorders of the Thyroid gland. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D et al eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Ed. New York: McGraw-Hill. 2001:2060-2084.
6. Stefano Laureti, Patrick Aubourg et al. "Etiological Diagnosis of Primary Adrenal Insufficiency Using an Original Flowchart of Immune and Biochemical Markers". J Clin Endocrinol Metab 1998; 9: 3163-3168.
7. Sunita C. Baxi. "Type II Autoimmune Polyglandular Syndrome: Case Report and Review of Literature". The Endocrinologist 2001; 11:94-97.
8. Cook David M, Loriaux Lynn D. "The Incidental Adrenal Mass". American Journal of Medicine 1996; 101:88-94.
9. O. González-Albarrán, R. Garcia Robles. "Insuficiencia Suprarrenal Primaria". Medicine 2000; 8: 1141-1147.
10. Cohen N, Gilbert R, Wirth A et al. "Atrial natriuretic peptide and plasma renin levels in assessment of mineralocorticoid replacement in Addison's disease". J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1411-1415.
11. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al. "Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction.". Endoc Rev 2002; 23:327-364.