

Enfermedad de Addison, anemia megaloblástica y artritis reumatoidea.

Presentación de un caso

HOSPITAL PROVINCIAL CLINICOQUIRURGICO DOCENTE DE SANCTI SPIRITUS

Dr Emilio Bustillo Solano, Dr. Jorge Bustillo Solano", Dr. Iván Bustillo Solano"', Dr. Rolando Camacho'
Dr. Jesús Valdés Dr. Francisco Riverol*

Bustillo Solano, E. y otros: *Enfermedad de Addison, anemia megaloblástica y artritis reumatoidea. Presentación de un caso.*

Se presenta una paciente de 41 años que padece de artritis reumatoidea e ingresa en el Hospital Provincial Clínicoquirúrgico de Sancti Spiritus por presentar astenia marcada, pérdida de peso de 41,2 kg c hipotensión postural. Durante su estancia en la sala se le diagnostica insuficiencia suprarrenal crónica primaria y anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂. Se hacen consideraciones etiológicas con respecto a estas entidades.

INTRODUCCION

El primer informe detallado de las manifestaciones clínicas de la hipofunción corticosuprarrenal lo realizó *Tilomas Addison*, en su clásica monografía, en 1855.¹ Años más tarde, en 1926, se señala la asociación de la enfermedad de Addison con la tiroiditis linfocítica crónica.²

Posteriormente, numerosos informes en la literatura médica han señalado que los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica idiopática (en áreas donde la tuberculosis activa está bien controlada) presentan otras enfermedades asociadas, las cuales hoy se conoce que son debidas a un desorden autoinmunitario.^{3,5}

Eisenbarth y Lebovitz' afirman que al menos la cuarta parte de los sujetos con una hipofunción endocrina, tienen asociadas otras enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas o no órgano-específicas, hecho que tiene un alto interés clínico y que nos obliga a mantener a dichos pacientes continuamente bajo una estrecha vigilancia.

*Especialista de I Grado en Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología.

**Especialista de I Grado en Nefrología. Jefe del Servicio de Nefrología.

***Residente de 1er año en Medicina Interna.

****Especialista de I Grado en Hematología. Jefe del Servicio de Hematología.

***** Especialista de I Grado en Medicina Interna.

***** Especialista de I Grado en Endocrinología.

Decidimos presentar un caso que tiene evidencias clínicas y humorales de padecer de un trastorno múltiple autoinmunitario y, además, realizar una breve revisión de la literatura médica al respecto.

Presentación del caso

J.G.R., historia clínica: 44041202431, de 41 años y del sexo femenino, ingresa en abril de 1985 en el Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente de Sancti Spiritus por presentar astenia marcada, hipotensión arterial, pérdida de peso de 41,2 kg, de un año de evolución, y anemia severa de 6,2 g %. Al examen físico tenía los siguientes signos positivos: palidez de piel y mucosas, con una ligera hiperpigmentación de la piel en zonas de exposición al sol; lengua lisa y sensible; extrema reducción del panículo adiposo, que nos hizo recordar la caquexia de las enfermedades malignas; hipotensión arterial en decúbito (85/50 mm Hg); limitación y moderado aumento de volumen de ambas articulaciones de las rodillas y tobillos. Además, presentaba una leve desviación cubital de los dedos de las manos y ligera deformidad con flexión de las articulaciones interfalángicas proximales (figuras 1 y 2).



Figura 1. Se presentan ambas manos, donde se observan signos osteoarticulares de la artritis reumatoidea, tales como: osteoporosis periarticular con disminución de las interlineas articulares proximales, presencia de pseudoquistes y subluxación de la última falange del primer dedo de la mano derecha.

El interrogatorio dirigido permitió obtener los siguientes datos de interés: tenía diagnosticada una artritis reumatoidea desde 19 años antes, por la cual, en el momento de su ingreso, ingería 6 g cada 24 horas, en dosis fraccionada, de ácido acetil salicílico y 75 mg cada 24 horas de indometacina. Llevó un tratamiento con dexametasona de 0,75 mg cada 24 horas y comenzó a padecer de cifras bajas de hemoglobina desde 1973 y 1977, respectivamente. Presentó ausencia de las menstruaciones a partir de 1984. Suspendió el tratamiento con glucocorticoides 4 meses antes de su ingreso. El cuadro clínico se le exacerba desde ese momento, presentando en ocasiones náuseas, vómitos y diarreas. Tuvo 3 ingresos anteriores en diferentes centros asistenciales a partir de 1979, donde egresaba siempre con el diagnóstico de enfermedad del colágeno.

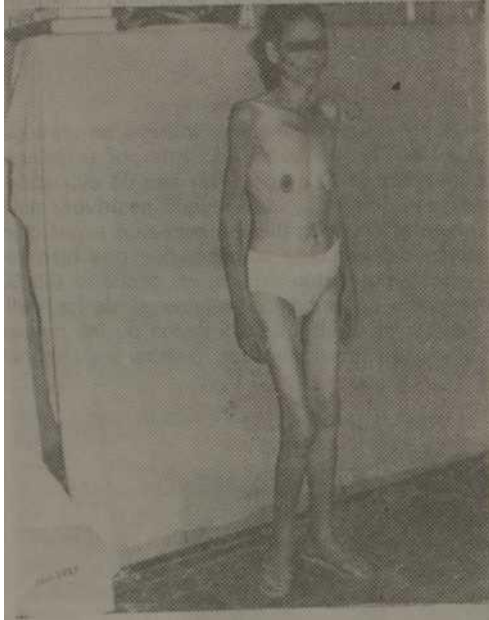


Figura 2. Obsérvese la gran disminución del pániculo adiposo así como la hiperpigmentación de la piel en zonas de exposición al sol. Además, algunos signos articulares en manos, rodillas y tobillos.

Inicialmente se le realizan por urgencia, los siguientes exámenes de laboratorio: hemoglobina: 6,2 g %; hematócrito: 20 vol %; leucograma: leucocitos 5 875 x mm^3 (polisegmentados 55 y 45 % de linfocitos); ionograma: sodio 126 mE/L; potasio 5,1 mE/L; el resto normal, urea: 19 mg %; glicemia: 52 mg % y creatinina: 0,83 mg %.

Por su cuadro clínico y algunos elementos positivos hallados en dichas investigaciones, se le realiza una prueba de sobrecarga de agua y una estimulación prolongada con hormona pituitaria adrenocorticotrópica (ACTH), cuyos resultados son los que se muestran a continuación: prueba de sobrecarga de agua;⁷ líquido que debe ingerir: 776 mL (peso corporal 38,8 kg): diuresis nocturna: 400 mL; diuresis total: 125 mL: estimulación prolongada con ACTH (5 días ingiriendo 0,1 mg de 9-alfafluorhidrocortisona);⁷ 17-hidroxycorticoides en orina de 24 horas; basal: 0,9 mg %; posestimulación: 0,8 mg %.

Las radiologías de tórax, cráneo y selectiva de silla turca fueron normales. No presentó calcificaciones en la proyección de ambas suprarrenales en el ultrasonido abdominal.

Con estos resultados se confirmó la impresión diagnóstica de un fallo primario de la glándula suprarrenal; se inició una terapéutica sustitutiva con cortisona (37,5 mg cada 24 horas) y se le ajustó la dieta (reforzada con sal). Posteriormente, para lograr estabilizar la tensión arterial, se comenzó a administrar mineralocorticoides (DOCA, 15 mg/15 días, dividido en 3 subdosis).

Dadas las cifras tan bajas de hemoglobina, se le realizaron diferentes investigaciones, cuyos resultados se señalan a continuación: recuento de reticulocitos: 0,4 %; volumen corpuscular medio: 99 μ^3 ; hemoglobina corpuscular media: 33 %; hierro sérico: 104 μg %; recuento de plaquetas: 1900 000 x mm^3 ; prueba de Coombs directa e indirecta: negativas; proteínas totales: 5,7 g %; sangre oculta en heces fecales (3 muestras): negativas; bilirrubina total: 1,4 mg %, (indirecta 1,0 mg % y directa 0,4 mg %); vitamina B₁₂: 105 pg/mL; ácido fólico: 4,4 ng/mL. El estudio radiográfico de colon por enema, tránsito intestinal y estómago y duodeno, fue normal. El gastroquimiograma presentó anaclorhidria, tanto para el residuo gástrico como para el período digestivo. No fue posible realizarle la prueba de histamina por no tolerarla la paciente. La endoscopia mostró una mucosa gástrica pálida, atrófica; se corroboró el diagnóstico con el estudio histológico de la biopsia. En la médula ósea existía una marcada hiperplasia de la serie eritrocítica que se consideró como un déficit de vitamina B₁₂, ácido fólico o ambos.

Con dichos valores y el resultado del medulograma, se le diagnostica una anemia por déficit de vitamina B₁₂. El tratamiento sustitutivo se le inicia con una dosis de 100 µg (3 veces por semana) y se logra respuesta reticulocitaria al segundo día (recuento de reticulocitos 1,7 %) y una máxima respuesta al décimo (recuento de reticulocitos 7,9 %).

Para completar el estudio de la paciente, se le realizó además una inmunoelectroforesis, donde encontraron cifras de IgG normales, IgM moderadamente aumentadas e IgA ligeramente disminuidas. Los niveles plasmáticos de autoanticuerpos antinuclear y antidoble cadena ADN, fueron negativos. Los inmunocomplejos circulantes fueron analizados mediante la determinación de: PEG_{100n}: 0,059 e inhibición roseta EAC: 55,5 %.

La función tiroidea fue explorada mediante la determinación del yodo unido a proteína (PBI) (5,5 µg %) y la captación de ¹³¹I (32 %/24 horas), cuyos resultados se hallaban dentro del rango de la normalidad. No obstante, los anticuerpos antitiroglobulina (método TRC) presentaban aglutinación en una dilución de 1/1 000.

No se pudo determinar, por no estar montada la técnica adecuada, los valores de anticuerpos específicos para las células parietales de la mucosa gástrica, factor intrínseco y componente microsomal de las células de la corteza suprarrenal.

La evolución de la paciente ha sido satisfactoria (figura 3). Su peso corporal en estos momentos (noviembre de 1985) es de 72 kg y las cifras de hemoglobina se han normalizado (12,1 g %). Se mantiene con tratamiento sustitutivo a dosis de mantenimiento tanto para su anemia megaloblástica como para la enfermedad de Addison, con vitamina B₁₂, y cortisona, respectivamente. Además, ingiere ácido acetil salicílico e indometacina a una dosis idéntica a la señalada anteriormente (fecha de ingreso). El seguimiento en consulta especializada se efectúa cada 3 meses. No existen evidencias clínicas, hasta el momento, de otra hipofunción endocrina.



Figura 3. *Facie de la paciente en noviembre de 1985.*

DISCUSION

Las investigaciones realizadas a nuestra paciente, que padece de artritis reumatoidea, demostraron una insuficiencia suprarrenal crónica primaria y una anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂.

A pesar de que la paciente recibió por largo tiempo tratamiento con glucocorticoides (12 años), la glándula suprarrenal no mostró ninguna respuesta cuando se le realizó la estimulación prolongada con ACTH, por lo que se excluye la atrofia suprarrenal por uso continuado de dexametasona.

*Pinchera y Fenzi*³ afirman que la hipofunción de la corteza suprarrenal idiopática, en regiones donde la tuberculosis haya sido controlada, representa la causa más frecuente. Se han detectado anticuerpos suprarrenales en el plasma de individuos con enfermedad de Addison idiopática, lo cual no ocurre en aquéllos en los que la hipofunción suprarrenal es secundaria a una tuberculosis.⁸

A pesar de que no se pudieron determinar anticuerpos suprarrenales, la no evidencia clínica de tuberculosis o de otra enfermedad que pudiera justificar la hipofunción suprarrenal,⁷ nos permite plantear como posible causa una enfermedad de Addison idiopática, que en la actualidad se reconoce de un origen autoinmunitario.⁹

La vitamina B₁₂, elemento indispensable para la eritropoyesis, se encontraba baja en el caso estudiado. Múltiples son las causas de anemia megaloblástica debida a un déficit de esta vitamina.¹⁰ Clínicamente podemos descartarla por no haber ninguna condición clínica o situación que pueda favorecer a una ingestión, a una utilización inadecuada o a ambas, así como una excreción, necesidad y/o destrucción aumentada de la vitamina B₁₂.

La paciente presenta una gastritis atrófica crónica, enfermedad que puede provocar una absorción inadecuada de la vitamina B₁₂. En determinados sujetos, la atrofia gástrica puede obedecer a un proceso autoinmunitario y casi siempre se detectan anticuerpos circulantes a células parietales gástricas.¹⁰ *Irvine y Barnes*¹¹ informaron que en 174 pacientes con enfermedad de Addison idiopática, el 5,7 % tenía asociada una anemia megaloblástica por mala absorción de vitamina B₁₂ y, además, al 9,2 % del total de la muestra, se le detectó anticuerpos para el factor intrínseco.

La anemia megaloblástica en esta paciente, independientemente de que no se determinaron los anticuerpos específicos, pudiera ser la expresión de una atrofia gástrica autoinmune.

Nuestros criterios del origen común, es decir, de un desbalance múltiple autoinmunitario en esta paciente, están apoyados por los niveles encontrados de anticuerpos antitiroglobulina, uno de los anticuerpos órgano-específicos, que pueden estar incrementados en estos sujetos.¹² Aunque también anticuerpos no órgano-específicos, han sido detectados aumentados en el plasma de los casos con desorden múltiple autoinmunitario, no obstante, los niveles de los anticuerpos antidoble cadena ADN y anti-nuclear fueron negativos.

La artritis reumatoidea, enfermedad de causa autoinmune,¹³ es una condición clínica que puede estar presente en los casos con desbalance múltiple autoinmunitario.

Además, el fallo ovárico también puede estar asociado en estos pacientes. Es frecuente que aparezcan, en los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica idiopática, niveles plasmáticos de anticuerpos que reaccionan con las células productoras de esferoides de la teca interna y del cuerpo lúteo.³ La ausencia aún de la menstruación, a pesar de haber recuperado su peso habitual, es un elemento que se debe considerar y que pudiera reforzar nuestros planteamientos.

*Ammann y Hong*⁴ han encontrado asociación de la deficiencia de IgA con la enfermedad de Addison, tiroiditis, anemia perniciosa y hepatitis crónica activa. Otros autores señalan que la IgG, en una gran mayoría de los casos con desorden múltiple autoinmunitario, presenta valores normales.¹⁵

En la inmunolectroforesis de la paciente, la IgG era normal y se observaba una ligera disminución de la IgA.

Los inmunocomplejos circulantes constituyen otra alteración de la autoinmunidad humoral, que en diferentes enfermedades autoinmunitarias se han encontrado aumentados. ¿Cuál sería la significación patogénica de estos inmunocomplejos? Su papel no ha sido aclarado totalmente, pero es probable que representen un indicador del proceso inmunológico que culmina con la destrucción de la célula del órgano diana.¹⁶ La inhibición de roseta EAC, que se encontraba aumentada en la enferma, es un factor sérico que inhibe la capacidad de formar rosetas de los linfocitos. La naturaleza del factor (s) inhibidor aún queda por ser aclarada, pero es probable que los inmunocomplejos pudieran cumplimentar este efecto inhibidor.¹⁶ Este hecho refuerza nuestros planteamientos de que el origen de las enfermedades en el caso analizado pudiera ser un desorden autoinmunitario.

En resumen podemos señalar que a la paciente estudiada se le asocian 3 enfermedades, las cuales posiblemente tengan en común un origen autoinmunitario.

Agradecimiento

Agradecemos a) Laboratorio de Anemia Nutricional, Inmunoquímica e Inmunología del Instituto Nacional de Hematología, la ayuda prestada en la realización de algunas investigaciones.

SUMMARY

Bustillo Solano, E. et al.: *Addison's disease, megaloblastic anemia, and rheumatoid arthritis. Report of a case.*

A 41 year-old patient with rheumatoid arthritis is presented. He is admitted to Sancti Spiritus Provincial Medical Surgical Hospital for marked asthenia, 41.2 kg of body weight lost, and postural hypotension. During the hospital stay, chronic primary adrenal failure and megaloblastic anemia for vitamin B₁₂ deficit are diagnosed. Etiologic considerations on these entities are made.

RÉSUMÉ

Bustillo Solano, E. et al.: *Maladie d'Addison, anémie mégalo-blastique et arthrite rhumatol- de. A propos d'un cas.*

On présente une patient âgée de 41 ans qui a de l'arthrite rhumatoïde et es-t admise á l'Hôpital Provincial Clínico Chirurgical de Sancti Spiritus par présentation d'asténie marquée, perte de poids de 41,2 kg et hypotension posturale. Pendant son séjour dans la salle on le diagnostique insuffisance suprarenale chronique primaire et anémie mégalo-blastique par déficit de vitamine B₁₂. On fait des considérations étiologiques par rapport á ces maladies.

BIBLIOGRAFIA

1. *Amaro, S.*: Breve historia de la Endocrinología. Ciudad de La Habana, Ed. Científico- Técnica, 1975. Pp. 143-147.
2. *Schmidt, M. B.*: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Addison. *En: De Groot, L. J.*: Endocrinología. T. 2/1. Ciudad de La Habana, Ed. Científico-Técnica, 1983. Pp. 1608-1620.
3. *Pinchera, A.*: Enfermedades endocrinas autoinmunes. *En: De Groot, L. J.*: Endocrinología. T. 3/1. Ciudad de La Habana. Ed. Científico-Técnica, 1983. Pp. 2774-2794.
4. *Trence, D. L.; J. E. Morley*: Polyglandular autoimmune syndrome. *Am J Med* 77(1): 107-116, July, 1984.
5. *Volpé, R.*: The pathogenesis of Graves' disease: An overview. *Clin Endocrinol Metabol* 7(1): 3-29, Mar., 1979.
6. *Eisenbarth, C. S.; H. E. Lebovitz*: *In: Trence, D. L.; J. E. Morley*: Polyglandular autoimmune syndrome. *Am J Med* 77(1): 107-116, July 1984.
7. *Mateo de Acosta, O.*: Normas de diagnóstico y tratamiento en Endocrinología y Metabolismo. Actualidad en Endocrinología. Ciudad de La Habana, Ed. CNICM. Serie Información Temática 5(4): 64-71, 97-113, 1981.
8. *Alavez, E.*: Inmunología y trastornos endocrinos. *Rev Cub Med* 21(4): 374-387, jul-ag., 1982.
9. *Nelson, D.*: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Addison. *En: De Groot, L. J.*: Endocrinología. T. 2/1. Ciudad de La Habana, Ed. Científico-Técnica, 1983. Pp. 1608-1620.
10. *Herbert, V.*: Anemias megaloblásticas. *En: Beeson, P. B.; W. McDermott; J. B. Wynga- arden*: Tratado de Medicina Interna de Cecil. T. 2 Vol 1. Ciudad de La Habana, Ed. Pueblo y Educación, 1984. Pp. 2063-2076.
11. *Irvine, W. J.; E. W. Barnes*: Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metabol* 1(2): 549-554, Mar., 1972.
12. *Volpé, R.*: The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function, with special emphasis on autoimmune thyroid disease. *Ann Intern Med* 87(1): 86-89, Jan., 1977.
13. *Zraifler, N. J.*: Pathogenesis of the joint disease of rheumatoid arthritis. *Am J Med (Suppl.)* 75(GA): 9-15, Dec., 1983.
14. *Ammann, A. J.; R. Hong*: Selective IgA deficiency. *Medicine* 50(3): 223-236, May, 1971.
15. *Wilson, P. W. et al.*: Disordered immune function in patients with polyglandular failu- re. *J Clin Endocrinol Metab* 52(2): 284-285, Feb., 1981.
16. *Andreani, D. y otros*: Inmunocomplejos y células K en la patogenia de la diabetes insullnoindependiente (Tipo I). *J Clin Endocrinol Metab* 1(1): 41-42, ene., 1982.

Recibido: 14 de febrero de 1986. Aprobado: 17 de abril de 1986.
Dr. *Emilio Bustillo Solano*. Independencia No. 173 Sur, municipio Sancti Spiritus, Sancti Spiritus, Cuba.