



Doença de Addison na infância

Maria Raquel Carvalho, Tânia Russo, Brígida Robalo, Carla Pereira, Maria de Lurdes Sampaio

Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento da Criança e da Família, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Resumo

A insuficiência supra-renal primária ou doença de Addison é uma patologia rara em idade pediátrica. O seu quadro clínico e a particularidade das diferentes etiologias tornam-na especialmente difícil de diagnosticar. Ilustra-se esta realidade fazendo uma revisão teórica, dedicando especial ênfase à forma de apresentação, à diversidade de manifestações clínicas e à importância do diagnóstico etiológico preciso.

Palavras-Chave: Insuficiência supra-renal primária, doença de Addison autoimune, adrenoleucodistrofia, hiperplasia congénita da supra-renal

Acta Pediatr Port 2012;43(5):210-4

Addison Disease in childhood

Abstract

Primary adrenocortical insufficiency or Addison's disease is a rare condition, specially in children. Its clinical features and some particular aspects of its various causes, make it particularly difficult to diagnose. We illustrate this fact by reviewing the literature, with special emphasis on the presentation, the diversity of clinical manifestations and the importance of an etiologic diagnosis.

Key words: Primary adrenal insufficiency, Addison disease, adrenoleucodystrophy, congenital adrenal hyperplasia

Acta Pediatr Port 2012;43(5):210-4

Introdução

A insuficiência supra-renal primária ou doença de Addison é uma patologia rara, com uma incidência estimada na população de 0,8 casos por 100000 habitantes¹. Na infância será ainda mais baixa, embora a sua verdadeira incidência não seja conhecida. Trata-se, contudo de uma patologia complexa e de etiologia diversa na qual a suspeita diagnóstica e o início atempado da terapêutica são fundamentais.

Recebido: 11.11.2011
Aceite: 27.09.2012

Fisiopatologia e etiologia

A insuficiência supra-renal primária ou doença de Addison é uma patologia caracterizada pelo défice de hormonas glicocorticóides, que ocorre em contexto de doença da supra-renal. Esta deve ser diferenciada da insuficiência supra-renal secundária (devida a alterações da hipófise) uma vez que a primeira pode cursar com défice de mineralocorticóides e a segunda não, porque a síntese de aldosterona não é dependente da estimulação hipofisária (pela ACTH). Esta diferença é importante no reconhecimento do quadro clínico, no seguimento dos doentes e na abordagem terapêutica.

A síntese de glicocorticóides (cortisol) e de mineralocorticóides (aldosterona) encontra-se comprometida de forma absoluta ou parcial por doença da supra-renal. A diminuição da secreção de glicocorticóides leva ao aumento da secreção de ACTH pela glândula hipofisária, por mecanismo de *feedback*.

O Quadro I resume as etiologias da doença de Addison. Na idade pediátrica, as causas mais comuns de hipocortisolismo são as síndromas de hiperplasia congénita da supra-renal. Outras causas, além de menos frequentes, são normalmente, de diagnóstico mais tardio. Especificamos algumas destas etiologias.

Doença de Addison autoimune

Em adultos, a doença de Addison autoimune é responsável por cerca de 70% dos casos de insuficiência supra-renal primária em países desenvolvidos². Na infância ela manifesta-se, em geral, no contexto do complexo autoimune de tipo 1 ou de tipo 2. Outras doenças ainda mais raras podem cursar com doença de Addison autoimune (síndrome de POEMS, Síndrome de Wolfram, Síndrome de Kearns-Sayre e outros).

Do ponto de vista fisiopatológico, há infiltração da glândula supra-renal por linfócitos, que destroem a glândula.

A síndrome poliglandular de tipo 1 é uma doença autossómica recessiva e caracteriza-se por doença de Addison, candidíase

Correspondência:
Maria Raquel Carvalho
mariaraquelcarvalho.hsm@gmail.com

mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo, alopecia, hipogonadismo primário, distrofia ungueal e do esmalte dentário e vitiligo. A síndrome poliglandular de tipo 2 (ou síndrome de Schmidt) é uma doença que compreende a existência de doença de Addison, doença tiroideia autoimune e diabetes mellitus. Esta manifesta-se, em geral, em crianças mais velhas ou adolescentes³. Para o diagnóstico destas síndromas não é necessário que estejam presentes todas as suas componentes, mas é importante identificá-las para estarmos alerta para o aparecimento de outras manifestações.

Quadro I. Causas de doença de Addison

Causas congénitas	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia congénita da supra-renal • Doença de Addison autoimune • Adrenoleucodistrofia • Síndromas de resistência à ACTH • Doenças infiltrativas (incluindo amiloidose, hemocromatose) • Hipoplasia supra-renal • Défice familiar de glicocorticóides • Defeitos na esteroidogénese (incluindo mitocondriopatias, síndrome Smith-Lemli Opitz)
Causas adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Addison autoimune esporádica • Causas infecciosas (tuberculose, VIH, CMV...) • Hemorragia (incluindo síndrome de Waterhouse-Friderischen) • Status pós adrenalectomia bilateral • Iatrogenia • Doença metastática da supra-renal

É também muito importante a distinção com a doença de Addison autoimune esporádica que ocorre, sobretudo, em adultos.

Hiperplasia congénita da supra-renal

Trata-se de um conjunto de síndromas hereditárias causadas por défice parcial ou total de uma determinada enzima participante na via de síntese dos corticoesteróides. Por bloqueio enzimático, as substâncias precursoras são desviadas para a via de síntese dos androgénios. A figura ilustra as vias de síntese hormonal do córtex supra-renal e as enzimas envolvidas.

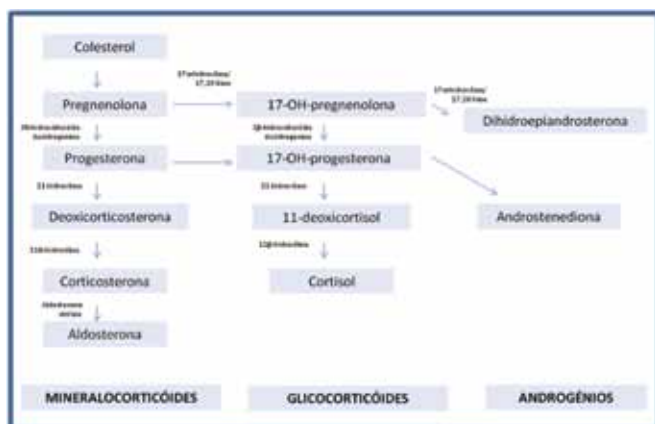


Figura 1. Vias de síntese hormonal do córtex supra-renal (Adaptado de ref. 18)

A forma e a percentagem de défice enzimático condicionam o quadro e a gravidade das manifestações clínicas, podendo ir desde as formas tardias que se manifestam na adolescência por quadros de oligomenorreia ou hirsutismo, até às formas mais graves, perdedoras de sal, que se manifestam desde o

nascimento e que, se não forem rapidamente identificadas e tratadas, são fatais.

O défice enzimático mais frequente é o défice de 21-hidroxiase (mais de 90% dos casos)⁴. Outras enzimas potencialmente envolvidas são: 11β-hidroxiase, 17 α-hidroxiase, 3β-hidroxiesteroide desidrogenase e aldosterona sintase.

Adrenoleucodistrofia

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma doença muito rara, de transmissão ligada ao X. A sua prevalência é de 1:20000⁵ e é a causa mais frequente de doença de Addison em crianças do sexo masculino com menos de 7 anos⁶. É consequência de um defeito no gene ABCD1, localizado no braço longo do cromossoma X, que codifica uma proteína responsável pelo transporte dos ácidos gordos de cadeia muito longa para dentro dos peroxisomas para serem degradados^{7,8}. Caracteriza-se, portanto, pela reduzida beta-oxidação de ácidos gordos nos peroxisomas, o que leva à acumulação de ácidos gordos saturados de cadeia muito longa no plasma e em vários tecidos, nomeadamente nas supra-renais e no sistema nervoso central. A adrenomieloneuropatia (AMN) refere-se ao quadro neurológico desta patologia, que é devida à desmielinização do Sistema Nervoso Central. A forma cerebral é a mais grave e a que leva à morte⁹. Caracteriza-se, do ponto de vista imagiológico, pela progressiva desmielinização da substância branca.

Sendo uma doença de transmissão ligada ao X, são os homens que manifestam a doença. Na maioria dos casos, as mulheres são apenas portadoras e, embora algumas possam ter défices neurológicos ligeiros⁹, raramente têm insuficiência supra-renal¹¹.

O espectro de manifestações clínicas é muito amplo: a forma mais comum é a cerebral, manifestada na infância com um quadro de paraparesia espástica progressiva, alterações psiquiátricas e demência. No entanto, existem formas que vão desde o estado de portador assintomático, até ao doente com manifestação apenas na idade adulta, passando por doentes com insuficiência supra-renal isolada¹² e doentes com quadro de AMN, sem nunca desenvolverem a forma cerebral da doença.

O quadro neurológico raramente se manifesta antes dos três anos de idade e não há casos descritos com envolvimento cerebral após os 45 anos⁹. Sabe-se que 70% dos homens com esta patologia manifestam insuficiência supra-renal⁹.

Quando a mutação é identificada numa criança ou num adulto, não é possível prever qual a evolução clínica que a doença terá. Não são conhecidos os factores genéticos ou ambientais que ajudem nessa previsão, embora se postule que ambos interajam e contribuam para o seu desenvolvimento⁹. Inclusivamente na mesma família, a variabilidade fenotípica pode ser muito grande¹³.

O diagnóstico é estabelecido pelo doseamento de ácidos gordos de cadeia muito longa e confirmado pelo estudo genético. Esta hipótese diagnóstica tem de ser investigada em qualquer criança do sexo masculino que se apresente com insuficiência supra-renal primária. Do ponto de vista endocrinológico, a terapêutica consiste na substituição hormonal. Contudo, a progressão do quadro neurológico não é influenciada por esta terapêutica¹⁴ e, até à data, não há opções satisfatórias para as manifestações neurológicas desta doença⁹.

Causas infecciosas e síndrome de Waterhouse-Friderischen

A nível global, as doenças infecciosas constituem a principal causa de insuficiência supra-renal – tuberculose, infecções fúngicas (histoplasmose, criptococos), infecção por citomegalovírus, infecção por VIH. Sabe-se que cerca de 10% dos doentes com SIDA têm algum grau de hipocortisolismo, quando testados com a prova de ACTH¹⁵.

A síndrome de *Waterhouse-Friderischen* refere-se à hemorragia das supra-renais consequente à sepsis por *meningococcos* e que leva à sua destruição.

Manifestações clínicas

A insuficiência supra-renal pode manifestar-se de forma gradual ou de forma súbita numa situação de *stress*. A crise *Addisoniana* ou insuficiência supra-renal aguda constitui uma emergência médica que pode levar à morte, se não for prontamente identificada e tratada.

Parte das manifestações clínicas da insuficiência supra-renal primária são comuns a todas as patologias descritas, dado que são consequência do défice de glicocorticóides e/ou de mineralocorticóides.

A astenia, apesar de muito inespecífica, é um sintoma cardinal estando presente em virtualmente 100% dos doentes, ao qual se associam progressivamente anorexia, perda ponderal, sintomatologia sugestiva de hipotensão ortostática, mialgia, dor abdominal e vômitos intermitentes. Cerca de 20% dos doentes com insuficiência supra-renal primária manifesta apetência por sal¹⁶. O quadro agudo caracteriza-se por astenia extrema (muitas vezes com alteração do estado de consciência), hipotensão, hipoglicémia, náuseas, vômitos e desidratação que podem evoluir para choque. Um aspecto típico e específico da forma primária de insuficiência supra-renal é a hiperpigmen-

tação cutânea, sobretudo das áreas expostas ao sol, cicatrizes, axilas, mamilos e mucosas (bucal, vulvar, vaginal e anal). Esta deve-se à hiperestimulação do receptor da melanocortina-1 pela ACTH hipofisária¹⁷.

Do ponto de vista laboratorial destacamos a hiponatremia, presente em cerca de 90% dos casos, com ou sem hipercaliémia. Menos comuns são a anemia normocítica, neutropenia, eosinofilia e linfocitose relativa¹⁸.

Algumas manifestações são específicas consoante a etiologia, como por exemplo o vitiligo nalguns casos de doença de Addison autoimune ou o hiperandrogenismo nas síndromas de hiperplasia congénita da supra-renal.

Diagnóstico

Além do quadro clínico descrito e de alguns achados laboratoriais corroborarem esta hipótese diagnóstica, o diagnóstico definitivo baseia-se em doseamentos hormonais.

A natureza pulsátil da secreção de cortisol, bem como o facto da cortisolémia basal e do cortisol urinário de 24h se podem encontrar ainda nos limites da normalidade em doentes com formas parciais de doença de *Addison*, faz com que estes doseamentos não sirvam para estabelecer o diagnóstico. Contudo, um valor de cortisol sérico ocasional superior a 14,5 µg/dL exclui o diagnóstico¹⁹.

Devemos, portanto, socorrer-nos de testes dinâmicos. O teste de ACTH consiste na administração endovenosa ou intramuscular de 250 µg (no lactente 250 microg/m²) de tetracosatido (ACTH sintético), com doseamento de cortisolémia aos 0, aos 30 e aos 60 minutos. O valor normal de pico de cortisol varia consoante a idade do indivíduo (Quadro II). Este teste é útil, sobretudo, nas formas parciais de insuficiência supra-renal. Se o valor máximo atingido for inferior, ter-se-á que distinguir a forma primária de insuficiência supra-renal da secundária. Para isso é importante o doseamento de ACTH, que se encontrará elevado na doença de *Addison*²⁰. Na insuficiência supra-renal primária, poderemos também encontrar valores elevados de renina e baixos de aldosterona.

Quadro II. Valores normais de cortisolémia por grupo etário (adaptado de ref. 22)

Idade	Basal	Após estimulação com ACTH
1-12 meses	3-23 µg/dL	32-60 µg/dL
1-5 anos	6-25 µg/dL	22-40 µg/dL
6-12 anos	3-15 µg/dL	17-18 µg/dL
Estádios de Tanner II-III		
Raparigas	4-16 µg/dL	16-32 µg/dL
Rapazes	4-13 µg/dL	15-45 µg/dL
Estádios de Tanner IV-V		
Raparigas	6-15 µg/dL	18-35 µg/dL
Rapazes	5-15 µg/dL	18-27 µg/dL

Em caso de suspeita de crise *addisoniana*, dever-se-á iniciar terapêutica, mesmo antes da confirmação diagnóstica

(vide Terapêutica). Contudo, deverá ser colhido plasma para doseamento de cortisol e ACTH antes da administração de hidrocortisona.

Após estabelecido o diagnóstico de doença de Addison, há que encetar a marcha diagnóstica no sentido de esclarecer a sua etiologia. A história clínica (incluindo história familiar e de consanguinidade parental) e o exame objectivo da criança, são também aqui fundamentais. Os estudos mais importantes serão: o doseamento de anticorpos anti-supra-renal que, se positivo, pode estabelecer a natureza autoimune da patologia e levar à procura de doenças auto-imunes associadas; o doseamento de 17-OH-progesterona na suspeita de hiperplasia congénita da supra-renal ou o doseamento de ácidos gordos de cadeia muito longa na suspeita de ALD, que levarão ao estudo genético respectivo. Os exames de imagem, nomeadamente a TAC ou a RM abdominais, podem evidenciar a presença de calcificações da supra-renal (sugerindo natureza infecciosa), de hipoplasia da glândula ou fazer suspeitar de doenças infiltrativas^{20,21}.

Terapêutica

A terapêutica consiste na substituição hormonal. As doses são substancialmente diferentes consoante se trate de crise *addisoniana* ou terapêutica crónica.

• Na crise *addisoniana*²³

1) **Administração de corticóide:** administração imediata de hidrocortisona na dose de 2 mg/kg ou 60 mg/m², até um máximo de 100 mg por via endovenosa. Apenas a via endovenosa deve ser utilizada neste contexto pois a hidrocortisona intramuscular só apresenta efeito terapêutico horas depois da sua administração. A hidrocortisona é o corticosteróide de eleição nesta circunstância porque, em doses altas, tem actividade glicocorticóide e mineralocorticóide. Deve manter-se administração de hidrocortisona em dose de stress – 50mg/m², consoante a evolução. Após estabilização, passa-se a dose de manutenção (vide “terapêutica crónica”)

2) **Hidratação:** administração de fluidos - 20mL/kg de cloreto de sódio a 0,9% na primeira hora e, em seguida, de acordo com as necessidades

3) **Correcção das alterações hidroelectrolíticas:**

Hiponatremia: administração de cloreto de sódio a 0,9% nos volumes de reposição habituais para a idade e o peso da criança. Só em caso de hiponatremia grave (com convulsão) deve ser administrado cloreto de sódio em concentração superior – a 3%.

Hipercaliémia: na maioria dos casos de crise *addisoniana* a hipercaliémia é ligeira e corrigível apenas com a hidratação. Se houver tradução electrocardiográfica da hipercaliémia deve ser feita a sua correcção específica recorrendo às seguintes opções:

a) gluconato de cálcio a 10% a correr a 0,5mL/kg endovenoso durante 2-5 minutos

b) bicarbonato de sódio a 7,5% , 2-3 mL/kg durante 30-60 minutos

A administração de insulina para correcção de hipercaliémia na doença de *Addison* não deve ser a primeira opção, uma vez que esta situação cursa com hipoglicémia

4) **Correcção da hipoglicémia:** tipicamente, a criança tem vômitos quando em crise *addisoniana*, pelo que a correcção da glicémia deverá ser feita com administração de glucose endovenosa – dextrose a 10% em água 1mL/kg, em bólus.

5) Se co-existir défice de hormona tiroideia, é fundamental administrar primeiro a hidrocortisona (ou equivalente) e só posteriormente a hormona tiroideia. A substituição hormonal na ordem inversa pode desencadear crise *addisoniana*.

• Terapêutica crónica²⁴

Preconiza-se a utilização de hidrocortisona em dose fisiológica (12-14 mg/m²), oralmente, dividida em 3 administrações diárias. É importante evitar a sobredosagem de corticosteróides, uma vez que esta comprometerá o crescimento.

Nalguns casos, é necessário complementar com a toma de mineralocorticóide (9 α fluorohidrocortisona), cuja dose varia entre 0,05 e 1,5 mg/dia. A aferição da dose adequada de glicocorticóide e de mineralocorticóide é feita pela clínica da criança, vigilância de crescimento, avaliação laboratorial com ionograma e, eventualmente, doseamentos de aldosterona e renina. Em crianças mais pequenas poderá ser necessário acrescentar sal à sua dieta.

Em caso de febre elevada ou outra **intercorrência médica ou cirúrgica**, deverá ser ajustada a dose de corticóide, no sentido de prevenir uma crise *addisoniana*. Este ajuste significa duplicar a dose habitual de hidrocortisona até resolução clínica da situação, bem como manter uma adequada hidratação da criança.

As crianças com doença de Addison e os seus pais têm que estar alerta e aprender a reconhecer os sinais precoces do quadro de insuficiência supra-renal aguda. Se iniciarem quadro de vômitos deverão dirigir-se imediatamente ao Serviço de Urgência, no sentido de serem submetidos a terapêutica endovenosa, nomeadamente administração de hidrocortisona e hidratação.

Conclusões

É importante pensar no diagnóstico de doença de Addison perante uma criança com clínica tão inespecífica quanto cansaço e adinamia mantidos, sobretudo quando associados a episódios recorrentes de vômitos. Por outro lado, o diagnóstico etiológico preciso é fundamental: no quadro de etiologia autoimune as crianças têm que ser seguidas não apenas para controlo da doença mas também para vigilância do desenvolvimento eventual de outras doenças autoimunes; na adrenoleucodistrofia ligada ao X, a vigilância de doença neurológica e o rastreio familiar são fundamentais; em casos de hiperplasia congénita da supra-renal tem que ser controlada a hipersecreção de androgénios.

Consideramos que as crianças com doença de Addison devem ser seguidas em consulta específica de Endocrinologia pediátrica. Contudo, é fundamental que qualquer clínico que lide com doentes em idade pediátrica, conheça e saiba reconhecer esta patologia.

Referências

- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Eng J Med* 1996; 335: 1206-12.
- Carey RM. The changing clinical Spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1103-5.
- 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.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-91.
- Moser HW Raymond GV, Dubey P.. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA* 2005; 294: 3131-4.
- Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P.. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 470-4.
- Jia Z, Pei Z, Li Y, Wei L, Smith KD, Watkins PA. X-linked adrenoleukodystrophy: role of very long acyl-CoA synthetases. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 117-27.
- Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet* 2005; 67: 107-33.
- Berger J, Pujol A, Aubourg P, Forss-Petter S. Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol* 2010; 20: 845-56.
- Restuccia D, Di Lazzaro V, Valeriani M, Oliviero A, Le Pera D, Colosimo C, et al. Neurophysiologic abnormalities in adrenoleukodystrophy carriers. Evidence of different degrees of central nervous system involvement. *Brain* 1997; 120: 1139-48.
- El-Deiry, Naidu S, Blevins LS, Ladenson PW. Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 856-60.
- Benzman L, Moser HW. Incidence of X linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Genet* 1998; 76: 415-9.
- Gosalakkal J, Balky AP. Intra familial phenotypical variations in adrenoleukodystrophy. *Neurology India* 2010; 58: 109-11. doi: 10.4103/0028-3886.60418.
- Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS. X-linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000; 31: 227-39.
- Piedrola G, Casado JL, López E, Moreno A, Perez-Elías MJ, García-Robles R. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 97-101.
- Carroll T B et al. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan's *Basic & Clinical Endocrinology*, 9th Ed. 285-327.
- Wilson T et al. Adrenal insufficiency in childhood. In: *Manual of endocrinology and metabolism*, 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins 2002: 188-95.
- William F Young, Jr. The adrenal cortex, In: *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders-Elsevier 2008; 11th ed 445-503.
- Hagg E Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 221-6.
- Gardner DG et al. Disorders of adrenocortical insufficiency. In: Greenspan's *Basic & clinical endocrinology*, 8th ed. McGraw Hill 2007: 367-78.
- Longui CA. Insuficiência adrenal primária na infância. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 739-45.
- Styne DM. Laboratory values for pediatric endocrinology. In: *Pediatric Endocrinology*. Lippincott Williams and Wilkins 2004: 314-375.
- Styne DM. Guide to pediatric endocrine emergencies. In: *Pediatric Endocrinology*. Lippincott Williams and Wilkins 2004: 295-6.
- Styne DM. Disorders of the adrenal gland. In: *Pediatric Endocrinology*. Lippincott Williams and Wilkins 2004: 196-206.