

# Hiperpigmentação na Doença de Addison: Relato de Caso

Rafael Figueiredo Gatti<sup>1</sup>, Caroline Medeiros Prohmann<sup>1</sup>, Camila Araújo Dantas<sup>1</sup>, Lorena Barcelos e Silva<sup>1</sup>, Thalita Marçal Machado<sup>1</sup>, Fernanda Rodrigues de Oliveira Mattar<sup>2</sup>, João Roberto Antônio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Residente em Dermatologia/Resident of Dermatology, Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, Brasil

<sup>2</sup>Dermatologista/Dermatologist, Membro da SBD e Preceptora do Ambulatório de Dermatologia da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, Brasil

<sup>3</sup>Dermatologista/Dermatologist, Membro da SBD e Chefe do Ambulatório de Dermatologia e Professor Emérito da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, Brasil

**RESUMO** – A insuficiência adrenal primária ou doença de Addison é um raro distúrbio das glândulas supra-renais e representa uma condição de risco, já que seu diagnóstico é frequentemente não reconhecido nas fases iniciais da doença. Atualmente sua principal causa é a atrofia idiopática, mas pode decorrer devido a causas infecciosas, traumáticas e neoplásicas. Os sintomas da patologia incluem: astenia, náuseas, perda de peso, hipotensão arterial e hiperpigmentação. A hiperpigmentação cutânea e mucosa é o sinal mais característico da doença, porém pode estar presente em outros diagnósticos diferenciais, como: hemocromatose, doença renal crônica, hipertireoidismo, ocrnose, entre outras. Relatamos um caso de uma paciente que foi encaminhada para investigação de hiperpigmentação cutânea difusa e mucosa. A paciente ainda referia queixas de perda de peso, fadiga, anorexia, hipotensão e obstipação. Foram realizados diversos exames para investigação e realizado o diagnóstico de doença de Addison.

**PALAVRAS-CHAVE** – Doença de Addison; Hiperpigmentação.

## Hyperpigmentation in Addison's Disease: Case Report

**ABSTRACT** – The primary adrenal insufficiency or Addison's disease is a rare disorder of the adrenal glands and is a risk factor, since its diagnosis is often not recognized in the early stages of the disease. Currently, its main cause is idiopathic atrophy, but it can occur due to infectious, traumatic and neoplastic causes. Symptoms of the condition include: asthenia, weakness, nausea, weight loss, hypotension, and hyperpigmentation. The skin and mucosa hyperpigmentation is the most characteristic symptom of the disease, but may be present in other differential diagnoses, such as hemochromatosis, chronic kidney disease, hyperthyroidism, ocrnosis, among others. We report a case of a patient who was referred for investigation of diffuse cutaneous and mucosa hyperpigmentation. The patient also indicated complaints of weight loss, fatigue, anorexia, hypotension and constipation. Several tests were conducted to research and accomplished the diagnosis of Addison's disease.

**KEYWORDS** – Addison Disease; Hyperpigmentation.

### INTRODUÇÃO

Thomas Addison foi o primeiro a descrever o quadro clínico da insuficiência adrenal primária correlacionando-o com achados de autópsia de 11 pacientes em 1855.<sup>1</sup> Após essa descoberta foram anos de novos avanços tecnológicos que permitiram um melhor conhecimento da etiopatogenia, quadro clínico e tratamento da doença.

A doença de Addison (DA) ou insuficiência adrenal primária (IAP) é relativamente rara, com uma prevalência atual entre

0,45 a 11,7 casos por 100 000 habitantes.<sup>2-6</sup> No entanto na década de 70 a doença tinha uma prevalência 3 vezes menor do que atual, possivelmente reflexo de uma menor acurácia diagnóstica.<sup>2-6</sup>

A insuficiência adrenal primária pode ser causada por vários processos patológicos. Anteriormente, a causa mais frequente era tuberculose,<sup>7</sup> já nos dias atuais a adrenalite auto-imune é responsável por 65 a 84% dos casos. As demais causas são: hemorragias, neoplasias primárias ou metástases,

**Correspondência:** Rafael Figueiredo Gatti  
Rua Abdo Muanis, 1101 Bloco 1 Apto 31  
São José do Rio Preto – São Paulo. CEP: 15090-140  
**E-mail:** rafa\_gatti@hotmail.com

**Recebido/Received**  
17 Outubro/October 2016  
**Aceite/Accepted**  
16 Fevereiro/February 2017

## Caso Clínico

infecções (tuberculose, paracoccidiodomicose, histoplasmose, criptococose, coccidiodomicose, citomegalovirose), amiloidose, hemocromatose, adrenoleucodistrofia, secundária a medicamentos e hiperplasia adrenal congênita.

Para que a insuficiência adrenal primária se manifeste, 90% do tecido funcional do córtex adrenal deve estar comprometido. Na forma crônica de instalação insidiosa, as manifestações clínicas iniciais das deficiências hormonais mineralocorticoide e glicocorticoide são mais subtis.

As manifestações clínicas da DA podem ser inespecíficas e os principais sintomas incluem: fadiga, fraqueza, anorexia, perda de peso, tontura, náusea e vômitos. O principal sintoma dermatológico é a hiperpigmentação cutânea e mucosa, ocasionada pela elevação da hormona estimuladora de melanócitos (MSH) com origem na pró-hormona da ACTH. A pigmentação tende a ser mais evidente em locais com fotoexposição, pregas corporais, cicatrizes e mucosa oral.

A investigação de insuficiência adrenal inclui realização de exames laboratoriais de rotina e testes específicos, como o doseamento de ACTH e cortisol. Concentrações diminuídas de cortisol plasmático (< 5 ug/dL) ou de suas formas livres (urinário ou salivar) associado a altas concentrações de ACTH (> 100 pg/mL) confirmam o diagnóstico de IAP, porém nalguns casos há necessidade de realizar teste de estímulo com ACTH, pois os valores basais de cortisol e ACTH não permitem a definição da reserva adrenal. O teste do ACTH exógeno consiste na injeção de endovenosa de 250 µg de ACTH com posterior doseamento de cortisol plasmático. Para investigação etiológica da DA, outros exames como doseamento de autoanticorpos adrenais, tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser úteis.<sup>8</sup>

O tratamento da IAP consiste na terapia de reposição de glicocorticoide e mineralocorticoide, com a administração de corticoterapia oral, sendo mais comum no Brasil o uso da prednisona na dose de 5 a 10 mg/dia em dose única, associada a reposição de flurohidrocortisona na dose de 0,05 a 0,15 mg/dia. Além das medicações, todo paciente deve ser orientado quanto ao risco de crise adrenal em vigência de infecção, trauma ou cirurgia. Em caso de infecções o paciente deve ser orientado a aumentar a dose do corticoide em duas a três vezes do habitual e para realização de cirurgias eletivas é recomendado utilizar hidrocortisona endovenosa na indução anestésica com redução progressiva até recuperação do paciente.<sup>8</sup>

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 33 anos, caucasiana, casada, trabalhadora de fábrica de cadeiras, natural e residente de Meridiano-SP foi atendida em primeira consulta no Ambulatório de Dermatologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto devido a queixa de "escurcimento da pele". A paciente relatava que a hiperpigmentação se iniciou há cerca de 3 anos, primeiramente na mucosa oral e posteriormente em todo o corpo. Associava ardência na pele, sem prurido ou dor, e desde há 6 meses anorexia e perda de peso (26 kg em 3 anos; peso prévio: 90 kg e atual: 64 kg), fadiga, náuseas, amenorreia, constipação e episódios de hipotensão postural. Relatava



Figura 1 - Hiperpigmentação difusa, mais intensa em nas pregas.

que desde o início dos sintomas já havia sido atendida em diversos serviços médicos, porém sem investigação adequada do quadro clínico.

Nos antecedentes pessoais não havia história de tuberculose, trauma, cirurgia ou demais comorbidades. Negava hábitos alcoólicos, uso de drogas ou de qualquer medicação. Na sua profissão estava exposta a produtos químicos como tinta e materiais de limpeza de metais. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame físico a paciente apresentava bom estado geral porém psicologicamente deprimida, a pressão arterial medida era de 90/60 mmHg e pulso de 90 batimentos por minuto. Não havia alterações no exame pulmonar, cardiovascular ou abdominal. Ao exame dermatológico observava-se hiperpigmentação acastanhada cutânea difusa, mais evidente nas áreas fotoexpostas e nas regiões de pregas e sujeitas a trauma (Fig.s 1-3), e hiperpigmentação mais localizada e pontuada na mucosa oral (Fig. 3). A mudança da coloração da pele, assim como a perda de peso, eram evidentes em comparação com fotos de 5 anos antes (Fig. 4).

Os exames complementares de diagnóstico revelaram: cortisol (manhã): 0,59 mg/dL (normal: 6,2 -19,4) e ACTH: 2000 pg/mL (normal: 7-63) e elevação ligeira também da TSH (5,86 para um normal inferior a 4,2 mUI/L), mas com valores normais de T4 livre. Não foram avaliados os anticorpos anti-21-hidroxilase, mas foram positivos os anticorpos anti-nucleares (1:320) e negativos os antitiroideos (anti-TPO 12,25 UI/mL para um normal <34 UI/mL). Não eram evidentes alterações no hemograma, na bioquímica do sangue, coagulação sanguínea, proteína C reactiva (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (VHS) ou serologia para os vírus da hepatite B e C e VIH. A tomografia computadorizada de abdomen e tórax, não revelaram anormalidades, e as glândulas adrenais foram visualizadas sem alterações. O teste tuberculínico (PPD) foi negativo (0 mm). A biópsia incisional de pele a nível de glúteo, evidenciou leve acantose irregular e hiperpigmentação da camada basal (Fig. 5), derme de com discreto infiltrado linfocitário perivascular. A pesquisa de material amiloide por técnica de coloração pelo vermelho do Congo foi negativa.

Com os dados clínicos associado com auxílio dos exames

## Caso Clínico



**Figura 2** - Hiperpigmentação mais evidente em áreas de atrito.

foi possível chegar ao diagnóstico de insuficiência adrenal primária e foi iniciado o tratamento com prednisona 5 mg uma vez ao dia, associado com fludrocortisona 0,10 mg uma vez ao dia. Com início do tratamento houve melhora de todos os sintomas, porém ainda persistia alguma hiperpigmentação após 6 meses de tratamento. Atualmente a paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial mensal no ambulatório de Dermatologia e de Endocrinologia.



**Figura 3** - Hiperpigmentação das áreas fotoexpostas e da mucosa oral, mais pontuada e localizada.

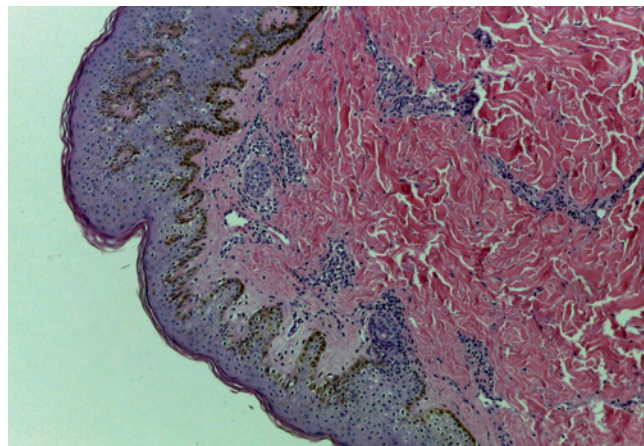


**Figura 4** - A esquerda foto da paciente há cerca de 5 anos. A direita foto atual, com hiperpigmentação difusa e perda de peso importante.

### DISCUSSÃO

A inespecificidade dos sinais e sintomas da insuficiência adrenal crônica é responsável pelo diagnóstico tardio dessa entidade. Relatamos um caso em que estavam presentes os sintomas clássicos de doença de Addison, mas ainda assim houve um retardo no diagnóstico de 3 anos com acompanhamento médico em diferentes especialidade e serviços.

Um estudo americano recente<sup>9</sup> descreve a prevalência dos principais sinais e sintomas na DA, são eles: anorexia (100%), fadiga (100%), hiperpigmentação (94%), sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, constipação ou diarreia) (92%), hipotensão arterial (90%). Já uma referência brasileira, publicada em 2004<sup>8</sup> demonstra algumas diferenças na prevalência de manifestações clínicas da DA em 44 pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP: hiperpigmentação mucocutânea (80%), perda de peso (78%), fraqueza/astenia/fadiga (78%), vômitos (65%), náusea (61%), anorexia (61%), tontura



**Figura 5** - Hiperpigmentação da camada basal e acantose discreta e irregular (H&E 40x).

## Caso Clínico

(56,5%), diminuição do libido/ rarefação de pelos na mulher (46%), hipotensão postural (30%), avidez por sal (8,7%) e diarreia (6,5%). É notável que a paciente do caso relatado era portadora de vários dos sinais e sintomas descritos nos 2 estudos.

No caso descrito, o diagnóstico foi realizado através da observação clínica e da sintomatologia associado à presença de níveis baixos de cortisol sérico e ACTH muito elevada, sendo dispensada a realização do teste de estimulação com ACTH que é um exame dispendioso. A biópsia cutânea foi realizada para auxílio diagnóstico e teve como resultado uma hiperpigmentação da camada basal, corroborando a patologia. O mecanismo da hiperpigmentação é explicado pela deficiência de cortisol que resulta em um aumento de produção do pró-hormona pró-opiomelanocortina (POMC) que é convertida nas hormonas ativas ACTH e MSH (hormona estimuladora de melanócitos), esta última responsável por um aumento da síntese de melanina, que se localiza principalmente na camada basal da epiderme.

Os principais diagnósticos diferenciais em dermatologia, as doenças que cursam com hiperpigmentação difusa da pele, como hemocromatose, hipertireoidismo, ocronose, argiria, hiperpigmentação pós inflamatória, síndrome de Nelson e doença renal crônica, foram investigadas e excluídas com a realização dos exames complementares.

Apesar dos inúmeros avanços nos últimos 161 anos desde a descoberta da DA, há várias questões que continuam sem resposta, como a necessidade e a maneira de se realizar um estudo intensivo para determinar a etiologia do hipocortisolismo. A atrofia idiopática é a causa mais comum de IAP e para o diagnóstico dessa etiologia sugere-se o doseamento de auto-anticorpos adrenais (quando disponíveis, como por exemplo: anti-21-hidroxilase), antinucleares (FAN) e antitireoidianos<sup>10</sup> para auxílio, porém o diagnóstico deve ser confirmado por imagiologia, que apresentaria alterações como calcificações e diminuição do volume adrenal bilateral. No referido caso, foi realizada a investigação etiológica através da dosagens de auto-anticorpos (antinúcleo e antitireoidianos, não houve disponibilidade de anticorpos adrenais), provas inflamatórias e infecciosas e exames de imagens. Não foram observados sinais de causas infecciosas: hemograma sem leucocitose, VHS e PCR normais e tomografia computadorizada de tórax sem evidências de infecção fúngica ou tuberculose. Houve positividade de anticorpos antinúcleo (FAN: 1/320 padrão nucleolar) e o exame de tomografia computadorizada de abdomen visualizou as glândulas adrenais sem alterações. Diante de tais exames, os autores consideraram que a provável causa do hipocortisolismo seja a atrofia idiopática, já que a epidemiologia e positividade para autoanticorpos corroboram essa etiologia e foi realizada a exclusão de causas infecciosas.

O tratamento da IAP consiste na reposição hormonal de glicocorticoides e mineralocorticoides. As manifestações clínicas tendem a resolver em um curto período de tempo, com exceção da hiperpigmentação que pode perdurar por semanas a meses.<sup>11</sup>

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

**Protecção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of human and animal subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## REFERÊNCIAS

1. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. *Med Classics*. 1937; 2:244-93.
2. Stuart-Mason A, Meade TW, Lee JAH, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet*. 1968; 2:744-7.
3. Nerup J. Addison's disease – a review of some clinical, pathological and immunological features. *Dan Med Bull*. 1974; 21:201-17.
4. Kong MF, Jeffcoat W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol*. 1994;41:757-61.
5. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997; 73:286-8.
6. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1762.
7. Federman DD. The adrenal. *Sci Am Med*. 1995; 1-18.
8. Silva C, Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, Alvarenga DB, et al. Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004; 48:724-38.
9. Michels A, Michels N. Addison Disease: Early Detection and Treatment Principles. *Am Fam Physician*. 2014; 89:563-8.
10. Silva RC, Faical S, Laureti S, Falorni A, Dib SA, Kater CE. Detection of adrenocortical autoantibodies in Addison's disease with peroxidase-labelled protein A technique. *Braz J Med Biol Res*. 1998; 31(9):1141-48.
11. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998.p- 517-664.