

Hipocortisolismo hipofisario por sobrecarga férrica en un paciente con Anemia de Blackfan-Diamond

Pituitary hypocortisolism due to iron overload in a patient with Blackfan-Diamond anemia

Olaia Díaz Trastoy, Nuria Vázquez Temprano, Paula Sánchez Sobrino

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

ABSTRACT

Iron overload in the context of a Blackfan-Diamond anemia is a extremely uncommon cause of central adrenal insufficiency. We report a patient with Blackfan-Diamond anemia diagnosis during his childhood. Ten years later, as a consequence of iron overload caused by repeated transfusions, he developed central hypocortisolism. Blackfan-Diamond anemia is a hereditary syndrome characterized by erythroid aplasia, predisposition to hematologic and solid organ malignancies and congenital abnormalities.

Endocrine complications of Blackfan-Diamond anemia are reported in the literature and highly variable. Hypocortisolism is considered as an uncommon complication (0.7-4 %). Therefore, in a patient with repeated transfusions, we must considerer in a possible ACTH deficiency in the context of hemochromatosis due to iron overload.

Keywords: Blackfan-Diamond anemia, hypocortisolism, iron overload, adrenocortical insufficiency

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia adrenal se clasifica en primaria y secundaria. La insuficiencia adrenal secundaria (IAS) se caracteriza por una hipofunción del eje adrenal debida a un déficit de secreción de corticotropina (ACTH) o de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la consecuente liberación insuficiente de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. La causa más frecuente es la suspensión de un tratamiento prolongado con corticoides, pudiendo desencadenar una crisis adrenal, cuadro potencialmente mortal. Las causas de insuficiencia adrenal secundaria en la infancia pueden ser congénitas (generalmente en el contexto de déficits múltiples de hormonas hipofisarias) o adquiridas, generalmente por lesiones intracraneales¹.

CASO CLÍNICO

Varón de 15 años diagnosticado a los 5 meses de edad de Anemia de Blackfan-Diamond (DBA). Como manifestaciones propias de la enfermedad presentaba: paladar ojival, paladar hendido y pulgares trifalángicos. Además, padecía una epilepsia parcial de la infancia. Tras el diagnóstico de la DBA se inició tratamiento con prednisona con buena respuesta y descenso progresivo de dosis hasta una cifra de mantenimiento de 2,5 mg/día, obteniendo valores estables de Hb entre 9-11 g/dl. A los 8 años presentó un cuadro de anemización grave sin respuesta al aumento de corticoides, iniciándose régimen transfusional con frecuencia mensual y con tratamiento quelante de hierro concomitante: deferasirox 250 mg diarios. El tratamiento corticoideo se suspendió dos años después.

A los 8 años es remitido a Consultas de Endocrinología por talla baja (talla 125 cm, percentil inferior a 3) que inicialmente se relacionó con la gravedad de la patología de base, descartándose déficit de GH mediante el test de clonidina (contraindicación de test de hipoglucemia por la epilepsia). Tanto la anemia de Blackfan-Diamond como el tratamiento esteroideo crónico justificaban la talla baja. La resonancia magnética (RM) cerebral excluyó patología intracranial.

RESUMEN

Las causas de insuficiencia adrenal de origen central son múltiples, siendo la sobrecarga férrica en el seno de una anemia de Blackfan-Diamond extremadamente infrecuente. Se presenta el caso de un paciente de 15 años diagnosticado de anemia de Blackfan-Diamond en la infancia que desarrolla hipocortisolismo de origen central como consecuencia de la sobrecarga férrica por transfusiones de repetición como tratamiento de soporte de la anemia. La anemia de Blackfan-Diamond es un síndrome hereditario caracterizado por una aplasia eritroide que conlleva un recuento reducido de glóbulos rojos, anomalías congénitas y predisposición a neoplasias hematológicas y de órganos sólidos. La prevalencia de las complicaciones endocrinas reportadas en la literatura secundarias a esta patología es muy variable siendo el hipocortisolismo muy poco frecuente (0,7-4 %). Por ello, ante un paciente con transfusiones de repetición, debemos tener en cuenta el posible déficit de ACTH en el contexto de una hemocromatosis por sobrecarga férrica.

Palabras clave: anemia Blackfan-Diamond, hipocortisolismo, sobrecarga férrica, insuficiencia adrenal

A los 14 años comenzó con clínica de astenia, somnolencia e hipotensión arterial. No se objetivó hiperpigmentación. Se solicitó cortisol basal (8:00 am), obteniéndose un valor de 4,4 mcg/dL (5-25) con una ACTH inapropiadamente normal, descartándose interferencias farmacológicas (suspensión de glucocorticoides 5 años antes, en 2014). El resto de los datos de laboratorio eran normales (tabla 1). Ante las cifras de cortisol basal indeterminadas se realizó test dinámico (estímulo con 250 mcg de ACTH recombinante) que confirmó la presencia de hipocortisolismo. Los valores de ferritina eran muy elevados (>800 ng/ml) y la cuantificación estimada de hierro intrahepático por resonancia magnética nuclear fue de 231.631771 micromol Fe/g lo que indicaba alta sobrecarga. Estos datos confirmaron nuestra sospecha de déficit de ACTH debido a sobrecarga férrica por transfusiones de repetición.

DISCUSIÓN

Las causas de insuficiencia adrenal de origen central son múltiples siendo la sobrecarga férrica en el seno de una DBA extremadamente infrecuente. La DBA es un síndrome hereditario raro caracterizado por una aplasia eritroide congénita que lleva a un recuento reducido de glóbulos rojos, anomalías congénitas y una predisposición a neoplasias hematológicas y de órganos sólidos, a menudo en edades mucho más jóvenes que las observadas en la población general². Su incidencia está entre 1/100,000-1/200,000 y es uniforme en todas las etnias y en ambos sexos. El tratamiento generalmente implica una terapia con glucocorticoides a largo plazo a la dosis mínima requerida para mantener niveles aceptables de hemoglobina. La duración del tratamiento es variable y poco predecible, ya que algunos pacientes desarrollan refractariedad a los glucocorticoides y otros remisión eventual². Un 40 % es dependiente de transfusiones periódicas que se administran cada 3-4 semanas.

Tabla 1. Datos de laboratorio más relevantes

Determinaciones de laboratorio	Paciente	Valores de referencia
ACTH (pg/mL)	23,09	9-52
Cortisol basal (mcg/dL)	5,5	5-25
Cortisol tras ACTH (pg/mL)	14,8	>18
FSH (mU/mL)	7,8	1,27-19,26
LH (mU/mL)	2,8	1,24-8,62
Testosterona (ng/mL)	2,85	1,75-7,81
GH (pg/mL)	0,8	0-5
IGF-I (ng/mL)	239,8	102-520
TSH (μU/mL)	1,82	0,34-5,6
Ferritina	901	20-250
Hb (g/dL)	7,2	13-16
Glucosa (mg/dL)	91	75-110

Curiosamente, alrededor del 20 % de los pacientes entran en remisión, sin requerir ni glucocorticoides ni transfusiones durante más de 6 meses. El trasplante de precursores hematopoyéticos se considera en pacientes seleccionados³. Las complicaciones endocrinas aparecen en más de la mitad de los pacientes y la mayoría se relacionan con el uso crónico de glucocorticoides o las transfusiones recurrentes y la sobrecarga de hierro secundaria a las mismas³, especialmente en ausencia de una terapia quelante adecuada⁵. La prevalencia de las complicaciones endocrinas reportadas en la literatura es muy variable: talla baja 36-68 %, hipogonadismo 18-72 %, pubertad retrasada 43-77 %, amenorrea 40-54 %, osteoporosis 36-81 %, diabetes mellitus 5-15 %, hipotiroidismo 6-50 %, hipoparatiroidismo 3-10 % e hipocortisolismo 0,7-4 %⁵. La insuficiencia adrenal por exceso de hierro puede ser primaria (afectación de las glándulas adrenales) o secundaria (afectación hipofisaria). A nivel hipofisario el hierro preferiblemente se deposita en las células gonadotrópicas y lactotrópicas, pero solo en una minoría de células tirotrópicas, corticotrópicas o somatotrópicas⁶. En una serie de 25 pacientes con anemia aplásica con hemocromatosis asociada a transfusión, 22 pacientes tenían al menos una anomalía endocrina y 12 tenían más de una⁶. Por ello, debemos tener en cuenta el posible déficit de ACTH en aquellos pacientes con hemocromatosis por sobrecarga férrica debida a transfusiones repetidas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Blanca Verdía Barbará la corrección de la traducción del resumen.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio no ha recibido financiación externa.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a las características del estudio no ha sido necesario solicitar consentimiento del Comité Ético.

GLOSARIO

ACTH: hormona adrenocorticotropa

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

DBA: Anemia de Blackfan – Diamond

GH: hormona de crecimiento

Hb: hemoglobina

IgG: inmunoglobulina G

RM: resonancia magnética

BIBLIOGRAFÍA

- Patti G, Guzzetti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:425-44.
- Muir C, Dodds A, Samaras K. Mid-life extra-haematopoietic manifestations of Diamond–Blackfan anaemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017: 16-0141.
- Lahoti A, Harris YT, Speiser PW, Atsidaftos E et al. Endocrine Dysfunction in Diamond-Blackfan Anemia (DBA): A Report from the DBA Registry (DBAR). *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(2):306–312.
- Mascarenhas M, Rawnsley V, Balen A. Iron overload directly affecting the ovaries in a patient with Diamond–Blackfan anaemia: a case report. *Hum Fertil (Camb).* 2018;21(4):294-8.
- Ong CK, Lim SL, Tan WC, Ong EE et al. Endocrine complications in transfusion dependent thalassaemia in Penang Hospital. *Med J Malaysia.* 2008;63(2):109-12.
- Kim MK, Lee JW, Baek KH, Song KH et al. Endocrinopathies in transfusion-associated iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):271-7.