

Hiperpigmentación generalizada. A propósito de un caso

Generalized hyperpigmentation. A propose of a case

Dr. Prudencio Soria Oviedo,^I Dra. Mable Morales Calderón,^I Dr. José Alberto Alfonso de León,^{II} Dra. María del Carmen Álvarez Escobar,^{II} Dra. Arnella Torres Álvarez^{II}

^I Policlínico Octavio de la Concepción. Alacranes, Unión de Reyes. Matanzas, Cuba.

^{II} Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Se presentó un caso de 63 años, femenina, que acude a consulta por historia de astenia, pérdida de peso e hipotensión de un año de evolución, añadiéndose en los últimos meses hiperpigmentación generalizada de piel y mucosas. Se interna en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández para estudio, donde se concluye como una enfermedad de Addison, con una respuesta satisfactoria al tratamiento específico.

Palabras clave: hiperpigmentación generalizada, enfermedad de Addison, terapia.

ABSTRACT

We present the case of a female patient, aged 63 years, assisting the consultation for asthenia, weight loss and hypotension a year of evolution, adding in the last months generalized hyperpigmentation of the skin and mucosae. She was admitted in the teaching Clinic-Surgical Hospital Faustino Pérez Hernández for study, where we arrived to the conclusion that it was Addison disease, showing a satisfactory answer to the specific treatment.

Key words: generalized hyperpigmentation, Addison disease, therapy.

INTRODUCCIÓN

La aparición de hiperpigmentación generalizada de la piel es una causa de consulta poco frecuente en el servicio de medicina interna. En ocasiones puede ser la primera manifestación de una enfermedad endocrinológica no descubierta hasta el momento, aunque en otros puede ser tardía su presentación. La diversidad de su etiología nos obliga a realizar un diagnóstico diferencial con entidades propias de la especialidad, que se presenten con hiperpigmentación generalizada, teniendo en cuenta los elementos clínicos aportados en cada caso.

La hiperpigmentación se divide en dos grupos: localizadas y generalizadas, la paciente pertenece al segundo grupo. En las formas difusas de hiperpigmentación, el oscurecimiento de la piel puede ser de igual intensidad en todo el cuerpo o acentuarse en zonas expuestas al sol. Las causas de hiperpigmentación difusa se pueden dividir en cuatro grupos: endocrinas, metabólicas, autoinmunitarias y por fármacos o metales.⁽¹⁾

Ante un cuadro de hiperpigmentación acompañada de astenia e hipotensión debe hacernos sospechar la enfermedad de Addison, la cual se produce por una destrucción de la corteza suprarrenal, donde las tres causas más comunes son la autoinmune en un 75 %, la infecciosa y la metastásica. Dicha destrucción ocurre generalmente de forma lenta, dando lugar a una instalación insidiosa de los síntomas.

La entidad fue descrita por primera vez en 1855 por Thomas Addison,⁽²⁾ enfermedad poco frecuente, estimándose una prevalencia de aproximadamente de 110 casos por millón de habitantes, con una incidencia de 5 a 6 casos por millón por año en los Estados Unidos, siendo de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.⁽³⁾ Constituye un verdadero reto para el clínico por su baja incidencia y lo inespecífico de sus síntomas y, en no pocas ocasiones, la ausencia de la triada clásica: hiperpigmentación, hipotensión e hiponatremia.

Como resultado de todo ello, se produce en muchas ocasiones un retraso del diagnóstico, comprometiéndose la calidad de vida del paciente y el riesgo añadido de verse expuesto a un evento grave como la crisis addisoniana, de ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento temprano.⁽⁴⁾

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 63 años de edad, fumadora inveterada, acude a consulta alarmada por un oscurecimiento generalizado de la piel, de un mes de evolución, acompañada de una historia de decaimiento cada vez más marcado e hipotensión, de un año de evolución.

APP: Gastritis crónica y hernia hiatal.

Hábitos tóxicos: Fumadora 6 cigarros/día.

Examen físico

Mucosas: húmedas e hipocoloreadas con lesiones melanóticas en la mucosa yugal.
Labios color marrón. ([Fig. 1](#))



Fig. 1. Lesiones melanóticas en mucosa yugal.

Piel con hiperpigmentación generalizada, acentuada en articulaciones y manos.
Uñas en vidrio de reloj. ([Fig. 2](#) y [fig. 3](#))



Fig. 2. Hiperpigmentación, con acentuación en pliegues.



Fig. 3. Hiperpigmentación acentuada en los pliegues de las rodillas.

Estado nutricional: talla, 1,56 metros; peso, 43 Kg; IMC, 17,9.

Aparato respiratorio: Murmullo vesicular disminuido globalmente, sin estertores.

F.R: 18 x minuto.

Cardiovascular:

- ruidos cardíacos rítmicos, no soplos.
- Pulsos periféricos presentes y sincrónicos.
- T.A: 60/40 mmHg. No datos de ortostatismo.
- Resto del examen físico, sin alteraciones.

Exámenes complementarios

Hb: 8,5 mg/dl

Hto: 0,25

Leucograma: $8.1 \times 10^9/L$ conteo de reticulocitos 21×10^3 Plaquetas $235 \times 10^9/L$

Lámina periférica: plaquetas adecuadas, leucocitos adecuados, hipocromía, anisocitosis ligera, normocitosis

Acido Úrico 200 mmol/l

urea 7.2 mmol/l

glicemia 5.2 mmol/l

colesterol 5.4 mmol/l

triglicéridos 1.9 mmol/l

Creatinina 110 mmol/l

Ionograma calcio 2.28 mmol/l NA 141 mmol/l K3.2 mmol/l

Hierro sérico 14 mmol/l

Electrocardiograma: ritmo sinusal

Tórax: lesión calcificada en vértice de pulmón izquierdo. Área cardíaca normal, no alteraciones en partes blandas u óseas. Ultrasonido abdominal: hígado, vesícula, páncreas y riñones normales, no lesiones en la glándula suprarrenal.

Espuito BAAR: negativos.

Prueba de la Mantoux: lectura 4

TAC abdominal: no alteraciones en órganos abdominales incluido suprarrenales.

ID: enfermedad de Addison de etiología indeterminada.

DISCUSIÓN

La paciente acude a consulta alarmada por la textura oscura generalizada de su piel, y este elemento junto con su historia clínica nos invita a descartar una serie de entidades clínicas que pueden acompañarse de hiperpigmentación generalizada.

Metabólicas

Porfiria cutánea tardía: enfermedad caracterizada por una producción elevada de porfirina. En estos casos el oscurecimiento de la piel se observa en las zonas expuestas al sol y es un reflejo de las propiedades fotorreactivas de las porfirinas.⁽¹⁾

Hemocromatosis: enfermedad provocada por grandes depósitos de hierro en los tejidos parenquimatosos, dando lugar a manifestaciones de disfunción hepática, renal, gonadal e hiperpigmentación de la piel, donde el depósito de hierro estimula la producción de pigmento melánico y produce el clásico color bronceado o gris pizarra por el aumento de hemosiderina, la pigmentación suele ser más intensa en las zonas expuestas al sol.^(1,5,6) Descartada en el caso por ausencia de estas características.

Pelagra: en estos casos muestran una coloración marrón de la piel, sobre todo en las zonas expuestas al sol, como consecuencia del ácido nicotínico (niacina). En las

zonas con aumento de pigmentación se produce una descamación fina. Estas alteraciones se observan también en los pacientes con déficit de vitamina B6, tumores carcinoides funcionantes (aumento del consumo de niacina).⁽¹⁾

Enfermedad de Whipple: es provocada por una bacteria, *Tropherima whipplei*, caracterizándose por síntomas digestivos como diarrea, mala absorción, artralgia o artritis, pérdida de peso, adenopatías, y en el 50 % de los casos presentan hiperpigmentación generalizada,⁽⁷⁾ ausentes estos síntomas en la paciente.

Neoplasias

En los procesos malignos, la hiperpigmentación puede ser uno de los síntomas dermatológicos, producido por hiperproducción de hormona estimulante de los melanocitos o péptidos tipo MSH.⁽¹⁾

Neoplasia pulmonar: la paciente presenta factor de riesgo (fumadora), acompañado de síntomas muy frecuentes en enfermedades neoplásicas (astenia y anorexia), lesión calcificada en el ápice pulmonar izquierdo, con una hipotensión que pudiera justificarse por una metástasis suprarrenal, pero los estudios imagenológicos nos ayudaron a descartar esta posibilidad.

Melanoma metastático: estos pacientes pueden presentar una coloración azulada difusa permanente. Se discute si este color se debe a metástasis de células aisladas en la dermis o a un depósito generalizado de melanina como consecuencia de la gran concentración de precursores de melanina en la circulación, parece existir más datos a favor de la segunda hipótesis.⁽¹⁾ La paciente no presentaba lesiones compatibles con el melanoma.

Procesos autoinmunes

De las enfermedades autoinmunitarias que producen hiperpigmentación difusa, las más frecuentes son la cirrosis biliar y la esclerodermia, que en ocasiones se observan en el mismo paciente. La piel es de color rojo marrón oscuro, sobre todo en las zonas expuestas al sol. En la cirrosis biliar, la hiperpigmentación se acompaña de prurito, ictericia y xantomas,^(1,8) mientras que en la esclerodermia se acompaña de esclerosis de las extremidades, cara y con menos frecuencia, tronco. Otros datos clínicos de la esclerodermia son la presencia de telangectasias, fenómeno de Raynaud y úlceras distales.⁽¹⁾ Clínica sin consistencia para el caso expuesto.

Síndrome POEMS: Es un síndrome paraneoplásico secundario a una discrasia de células plasmáticas, cuyas principales características son: polineuropatía, organomegalia-hígado, bazo-ganglios linfáticos, endocrinopatías, ginecomastia e impotencia-proteína M, y alteraciones cutáneas, que consisten en hiperpigmentación, engrosamiento cutáneo, hipertrichosis y angiomas.⁽⁹⁾

Fármacos o metales

La hiperpigmentación difusa debida a fármacos o metales, puede ser consecuencia a algunos de los siguientes mecanismos: inducción de la formación de pigmento melánico, formación de complejos del fármaco o sus metabolitos con la melanina y depósitos del fármaco en la dermis. La clorpromacina a altas dosis y por largos períodos de tiempo, puede provocar en el paciente un color azul-grisáceo en zonas expuestas al sol y en conjuntiva.⁽¹⁾ Otro ejemplo es la amiodarona con uso creciente en la actualidad, puede provocar una coloración marrón azul grisácea en la piel expuesta al sol por depósito del fármaco y sus metabolitos en la piel.⁽¹⁰⁾

Asimismo, los metales como la plata y el oro, pueden provocar dicha hiperpigmentación sobre todo en las zonas expuestas al sol.⁽¹⁾

Endocrinopatías

Las endocrinopatías que pueden producir hiperpigmentación son: enfermedad de Addison, síndrome de Nelson y síndrome de ACTH ectópica. En estos casos la hiperpigmentación es difusa, acentuada en mucosas, cicatrices, zonas de roce y pliegues palmares,⁽¹⁾ características presentes en nuestra paciente.

Síndrome de Nelson: es un síndrome que aparece después de una suprarrenalectomía bilateral en pacientes afectados de enfermedad de Cushing.⁽¹¹⁾

Síndrome de ACTH ectópica: se ha demostrado que una amplia variedad de tumores pueden producir ACTH biológicamente activa donde en el 50 % de los casos se trata de carcinomas pulmonares de células pequeñas,⁽¹¹⁾ no demostrada esta etiología neoplásica en nuestra paciente.

Enfermedad de Addison: en nuestro caso tiene gran peso esta entidad por su clínica y ser descartadas el resto de las entidades endocrinológicas. La paciente llevaba alrededor de 1 año con astenia marcada, hipotensión y pérdida de peso, depresión, síntomas justificados por el déficit de glucocorticoides.^(12,13) Este cuadro se instaló de forma insidiosa, añadiéndose en el último mes antes del ingreso la hiperpigmentación generalizada de la piel y mucosas que motivo una consulta especializada, la demora en el diagnóstico lo justifica la infrecuencia de esta enfermedad y lo inespecífico de estos síntomas.

Ante la sospecha clínica se debe proceder a la confirmación bioquímica, dosificando la ACTH y cortisol, aumentada y disminuida respectivamente, técnica no disponibles en la provincia de Matanzas.

En cuanto a la etiología. En los países del primer mundo la causa principal es la destrucción autoinmunitaria por autoanticuerpos contra la glándula suprarrenal, ya sea aislada o asociada a un síndrome autoinmunitario multiglandular.^(1,4,14) En países en vías de desarrollo, la causa principal sigue siendo la infecciosa, específicamente por M. tuberculosis.⁽¹⁵⁾ En el caso que se presenta era tentadora esta etiología por la presencia de una lesión fibrótica en ápice pulmonar izquierdo, pero las pruebas realizadas fueron negativas (esputo BAAR, Prueba de Mantoux). En los hallazgos radiológicos de la suprarrenales, se puede encontrar en la TAC aumento o disminución del tamaño de esta glándula, masas unilaterales, infiltración granulomatosa, calcificación focal o difusa en 50 % que es directamente proporcional a la duración de la enfermedad,⁽¹⁵⁾ sin embargo, la TAC de nuestro caso no arrojó alteraciones, descartándose además las causas tumorales. Una gran proporción de pacientes con enfermedad de Addison-hasta un tercio- no llegan a tener un diagnóstico etiológico.⁽¹¹⁾

El tratamiento debe ser con sustitución hormonal específica que incluye una combinación de glucocorticoides y mineralocorticoides.^(5,13) La hidrocortisona es la base del tratamiento, con dosis de 15 a 30 mg/día. El tratamiento con acetato de fludrocortisona reemplaza el componente mineralocorticoide, lográndose la retención de sodio. La dosis recomendada oscila entre 0,05 a 0,3 mg/día o cada tercer día, vía oral. En los casos leves, puede ser adecuado la hidrocortisona sola.

En el caso expuesto, se comenzó tratamiento de reemplazo con prednisona a dosis de 20 mg/día. Para simular la secreción circadiana de los glucocorticoides se administró 2/3 de la dosis en la mañana y 1/3 por la tarde,^(5,13,16) lográndose una

reversión del cuadro. Hasta el momento no ha sido necesario el uso de fludrocortisona.

La dosis de glucocorticoides debe aumentarse ante situaciones como traumatismos, infecciones, cirugía, procedimientos diagnósticos complicados u otras formas de estrés.^(5,13)

La enfermedad de Addison debe sospecharse y descartarse en todos los pacientes con hiperpigmentación cutánea difusa progresiva. Tiene una baja incidencia y prevalencia, con una sintomatología inespecífica que dificulta su diagnóstico precoz, comprometiéndose la calidad de vida del paciente. Se produce una respuesta favorable al tratamiento sustitutivo con esteroides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci AS, Kasper DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Interamericana; 2008.
2. Pearse JMS. Thomas Addison (1793-1860). *J R Soc Med* [Internet]. 2004;97(6):297-300. Citado en PubMed; PMID: 15173338.
3. Arit W, Allolio B. Adrenal Insufficiency. *Lancet*. 2003; 361: 1881-93.
4. Rojo Enríquez A, Méndez J, Díaz Borjón A. Enfermedad de Addison. Un reto diagnóstico. *Acta Médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2009 [citado 6 Feb 2013];7(2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2009/am092g.pdf>
5. Goldman L, Schafer AI. Adrenal Cortex [CD ROOM]. Chapter 234. *Goldman's Cecil Medicine* 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
6. Ruiz Delgado GJ. Hemocromatosis hereditaria: informe de un caso y breve revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* [Internet]. 2005 [citado 06 Mar 2013];21:156-60. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2005/mim052f.pdf>
7. Florence F, Puécha X, Raoult D. Whipple disease: review article. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 [citado 8 Mar 2013];356:55-65. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra062477>
8. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary Biliary Cirrhosis. Review Article. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 [citado 8 Mar 2013];353:1261-73. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043898>
9. Chandía M, Salomone C, Bertín P, González S. Síndrome de POEMS con lesión lítica aislada y hemangiomas glomeruloides. Caso clínico. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2009 [citado 8 Mar 2013];137(5):680-84. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000500013&script=sci_arttext
10. Wiper A, Roberts DH, Schmitt M. Amiodarone-induced skin pigmentation: Q-switched laser therapy, an effective treatment option. *Heart*. 2007 Jan;93(1):15. Citado en PubMed; PMID: 1861347.

11. Farreras. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: Medicina Interna. 14 ed. Barcelona: Editorial Harcourt; 2000.
12. Rakel RE, Bope ET. Adrenocortical Insufficiency [CD ROOM]. Chapter 154. Conn's Current Therapy. 60th ed. Saunders: Elsevier; 2008.
13. Vicente Peña E, Rodríguez Porto AL, Sánchez Zulueta E, Quintana López L, Riverón González JM, Ledo Grogúes D. Diagnóstico y tratamiento en medicina interna. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 429-31.
14. Santiago A, Ximena A, Danza Á, Pisabarro R. Enfermedad de Addison como presentación de un síndrome pluriglandular autoinmune tipo 2. Arch Med Int [Internet]. 2011 [citado 11 Mar 2013];33(3). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S0250-38162011000300003&script=sci_arttext&tIng=pt
15. García Romero MT, Roberto A, Arellano Bernal RH, Rull Rodrigo JA. Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con Hiperpigmentación cutánea, ungueal y de mucosas. Med Int Mex [Internet]. 2010 [citado 11 Mar 2013];26(3):281-5. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2010/mim103n.pdf>
16. Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. Ther Adv Endocrinol Metab. 2010;1(3):129-38. Citado en PubMed; PMID: 23148157.

Recibido: 11 de marzo de 2013.

Aprobado: 24 de abril de 2013.

Prudencio Soria Oviedo. Policlínico Octavio de la Concepción. Maceo No. 55, Alacranes, Unión de Reyes. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: rafael.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Soria Oviedo P, Morales Calderón M, Alfonso de León JA, Álvarez Escobar MC, Torres Álvarez A. Hiperpigmentación generalizada. A propósito de un caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2013 May-Jun [citado: fecha de acceso];35(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol3%202013/tema09.htm>