

## Enfermedad de Addison. Reporte de caso y revisión de la literatura

---

Julio Alexander Díaz<sup>1</sup>, Jorge Andrés García<sup>1</sup>, Ernesto García Ayala<sup>1</sup>.

### RESUMEN

**Justificación:** La crisis adrenal o insuficiencia adrenal aguda es vista con una frecuencia baja en los departamentos de urgencias, a pesar de lo anterior es de gran importancia porque trae consigo un desenlace generalmente fatal si no se reconoce y se trata en forma adecuada. **Objetivo:** El presente artículo describe un caso de enfermedad de Addison, y realiza una revisión de los aspectos relevantes en su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. **Caso Clínico:** Hombre de 53 años de edad, que consulto por náuseas, vómito y diarrea, en el examen físico se documento hipotensión sostenida con presiones sistólicas en el rango de 60 a 70 mmHg. Por lo cual se inicio hidratación intravenosa, sin embargo, el paciente persistió con una presión arterial de 70/42 mmHg. Los exámenes paraclínicos documentaron hipoglucemia, hiponatremia e hiperkalemia, por lo cual se hace la impresión diagnóstica de Enfermedad de Addison, iniciándose tratamiento con glucocorticoides con adecuada evolución. **Conclusiones:** Las crisis adrenales se deben sospechar en todo paciente con hipotensión refractaria al tratamiento con hidratación parenteral y/o empleo de catecolaminas, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente se realice la confirmación por exámenes de laboratorio, ya que, el pronóstico es bueno si se diagnostica y trata en forma adecuada. *Salud UIS 2008; 40: 45-51*

**Palabras Clave:** Insuficiencia suprarrenal, pruebas de función de la corteza suprarrenal, enfermedades de la corteza suprarrenal

### SUMMARY

**Background:** The adrenal crisis is infrequently in the emergency departments, but it has a generally fatal outcome if not it's recognized and it treats correctly. **Clinical case:** Masculine Patient of 53 years old, who consults by nausea, vomit and diarrhea, in the physical examination documents hypotension maintained with systolic pressures in to the 70 rank from 60 mmHg. Intravenous hydration begins, nevertheless the patient persists with an arterial pressure of 70/42, the Paraclinic examinations document hypoglycaemia, hyponatremia and hiperkalemia, thus is made impression diagnoses Addison's Disease, and beginning treatment with glucocorticoids with suitable evolution. **Conclusions:** Is due to remember that the adrenal crises are due to suspect in all patient with refractory hypotension to the treatment with parenteral hydration and/or use catecholamines, the treatment must begin immediately is made the confirmation by laboratory examinations, the prognosis is good if it is diagnosed and it treated in suitable form. *Salud UIS 2008; 40: 45-51*

**Key Words:** Adrenal insufficiency, adrenal cortex function tests, adrenal cortex diseases

---

1. Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional y Clínica de la Universidad Industrial de Santander, PatUIS  
**Correspondencia:** Julio Díaz, Calle 99 No 18-38, Bucaramanga Colombia, E-mail: pat\_uis@yahoo.com  
**Recibido:** Julio 7 de 2007 - **Aceptado:** Junio 27 de 2008

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 53 años, con náuseas, vómito y diarrea sin moco ni sangre en 10 episodios, de 3 días de evolución, por lo cual es trasladado al departamento de urgencias. Los familiares del paciente refieren que éste ha presentado recientemente fatiga e irritabilidad. En la revisión por sistemas informa tos en forma ocasional de 6 meses de evolución, sin producción de moco. Tiene antecedentes de apendicetomía y alergia a la penicilina, no refiera consumó de tóxicos (drogas, tabaco o alcohol). En el examen físico se documenta hipotensión con presiones sistólicas en el rango de 60 a 70 mmHg (Tabla 1). Con los anteriores datos se considera que el paciente cursa con una gastroenteritis viral. Por lo cual, se inicia hidratación intravenosa con 1 litro de solución salina normal. Sin embargo, el paciente continuó con una presión arterial de 70/42 mmHg y su frecuencia cardiaca se elevó a 126 LPM (Latidos por Minuto), sin presentar signos de falla cardiaca o edema pulmonar. Se tomó electrocardiograma, el cual mostró taquicardia sinusal; PR normal, QRS, QT y morfología de onda T normales. La radiografía de Tórax no reveló enfermedad cardio pulmonar aguda. Se tomaron laboratorios en sangre cuyos resultados son mostrados en la Tabla 2. El parcial de orina informó densidad de 1.021, nitritos, proteínas y glucosa negativos,

con cetonas positivo. Se continuó la reanimación con fluidos cambiando la fórmula de hidratación por DAD 5%. A pesar de la administración de tres litros de solución isotónica, el paciente continuó en igual estado, su presión arterial sistólica se encontró alrededor de 70 mmHg, y su frecuencia cardiaca alrededor de 120 LPM. Se insertó un catéter venoso central para iniciar infusión con dopamina. La presión arterial no respondió a la infusión de dopamina, a 15 mg/kg/min. Por lo cual, se inicia la administración de esteroides intravenosos (dexametasona 4mg IV cada 6 horas) por presunta insuficiencia adrenal aguda. El paciente responde adecuadamente a la terapia instaurada, con remisión de los síntomas; 5 días después se le da egreso y se confirma el diagnóstico con una prueba de estimulación corta con ACTH. Luego de 3 meses se toma una tomografía axial computarizada de la columna lumbar y torácica, la cual evidencia signos compatibles con tuberculosis ósea y hernia discal por lo cual intervienen quirúrgicamente encontrando múltiples lesiones, se realiza curetaje biopsia las cuales en el estudio histopatológico evidencian la presencia de una reacción granulomatosa crónica con múltiples células multinucleadas y necrosis de caseificación, documentando además la presencia de numerosos bacilos ácido alcohol resistentes con la coloración de ZN (Ziehl Nielsen), realizando el diagnóstico de tuberculosis generalizada. Actualmente, el paciente se encuentra recibiendo tratamiento antimicobacteriano.

Tabla 1. Examen Físico

<b>Signos Vitales</b>	T 38.3C, Presión Arterial 78/50, FC 124, R 18, O <sub>2</sub> saturación 97% con cánula nasal
<b>General</b>	Letárgico, en regular estado, postrado en cama, con náusea, vómito y diarrea
<b>Cabeza</b>	Pupilas isocóricas, normoreactivas, escleras anictéricas, movimientos extraoculares intactos, no evidencia de exoftalmos
<b>Cuello</b>	Móvil, no se aprecian masas
<b>Tórax</b>	Con murmullo vesicular normal sin ruidos sobreagregados.
<b>Cardiovascular</b>	taquicardia, no soplos notables
<b>Abdomen</b>	Blando, no distendido, dolor difuso moderado sin signo de rebote, sonidos intestinales hiperactivos. Depositiones líquidas, test de guayaco positivo.
<b>Extremidades</b>	no edema, pulsos distales palpables de buena intensidad
<b>Otros</b>	Piel: no rash o otras lesiones, morena con áreas con grado variable de pigmentación no dependientes de exposición solar. (Ver Figuras 1-3)

Tabla 2. Resultados de laboratorio

Prueba de Laboratorio	Valor	Valor Normal	Unidades
Leucocitos	14.8	4-10	K/mL
Hct	35	36-48 (Mujeres) 40-54 (Hombres)	%
Plaquetas	465	150-450	K/mL
MCV	85	80-95	fl or mm <sup>3</sup>
Na	124	134-142	meq/L
K	5.8	3.5-5.0	meq/L
CL	95	98-108	meq/L
HCO <sub>3</sub>	16	18-27	meq/L
BUN	50	9-25	mg/dL
Cr	1.8	0.8-1.3	mg/dL
Glu	58	60-100 (fasting)	mg/dL
Ca	8.2	8.6-10.3	mg/dL
Mg	2.1	1.8-2.5	mg/dL
Phos	8.0	2.4-5.0	mg/dL

## ESTRATEGIA DE REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda en MedLine (1964-2006) usando los términos “Addison Disease” y “Adrenal Insufficiency”, se seleccionaron sólo informes de casos originales, omitiendo revisiones y otro tipo de literatura secundaria. Adicionalmente se revisó parte de la literatura excluida para la búsqueda inicial, así como de otras provenientes de libros y otro tipo de publicaciones como informes de comité, considerados relevantes para la discusión del tema.

## INTRODUCCIÓN

Las glándulas adrenales fueron descritas inicialmente por Eustaquius en 1714, pero su función no fue conocida por muchos años; los primeros estudios sobre la función de estas glándulas se realizaron en el siglo XVIII en la Academia de Ciencias de Bordeaux<sup>1</sup>, la primera descripción de esta enfermedad fue realizada por el médico inglés Thomas Addison en 1855, con éste trabajo se inició el estudio de la endocrinología<sup>2</sup>. La enfermedad de Addison o insuficiencia adrenal puede presentarse de forma asintomática entre las crisis, por lo cual pasa desapercibida por mucho tiempo<sup>3</sup>, es relativamente rara en países occidentales, con una prevalencia de 120 casos por millón de habitantes<sup>4</sup>. Los pacientes generalmente han consultado previamente en múltiples ocasiones antes del diagnóstico, esto es debido a la baja sospecha de su presentación, o también, porque simula muchas enfermedades totalmente diferentes como trastornos psiquiátricos o gastrointestinales<sup>3,4</sup>.

En la insuficiencia adrenal, la glándula adrenal es incapaz de producir los suficientes mineralocorticoides y glucocorticoides, ocasionando una deficiencia de cortisol y aldosterona clínicamente evidente<sup>1,3</sup>. Esta puede ser primaria, secundaria o terciaria, dependiendo de si el proceso nosológico se inicia en la glándula adrenal, en la hipófisis o en el hipotálamo respectivamente<sup>3,5</sup>.

El eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) es un importante regulador de las respuestas de estrés en los humanos<sup>6</sup>. El hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (HRC) en respuesta a bajos niveles de cortisol sistémico y ante señales de estrés. También los altos niveles de cortisol generan una contraregulación negativa en el hipotálamo<sup>5</sup>. La glándula pituitaria libera la corticotropina (ACTH) en respuesta a niveles elevados de HRC. La corteza adrenal produce corticosteroides, que incluyen los glucocorticoides (el más importante el cortisol), los mineralocorticoides (el más importante la aldosterona) y hormonas sexuales (andrógenos primarios). La médula adrenal produce catecolaminas. Es de notar que sólo los glucocorticoides tienen control directo en el eje HPA<sup>6</sup>.

Los glucocorticoides son producidos en la zona fasciculada de la corteza adrenal, y los receptores de los glucocorticoides se encuentran en el citoplasma de todos los tipos de células<sup>5,6</sup>. Los glucocorticoides y el cortisol en particular, son esenciales para numerosas funciones homeostáticas<sup>3</sup>, incluyendo el metabolismo de los carbohidratos (que causa un incremento en la concentración de glucosa sérica), lípidos y proteínas; síntesis de catecolaminas; modulación de la síntesis, regulación y respuesta de receptores beta adrenérgicos; respuesta a la actividad inmune y respuesta a la lesión; mantenimiento de la integridad cardiovascular, la contractibilidad y del tono vascular; mantenimiento de la permeabilidad vascular y la integridad endotelial

Cuando se está ante la presencia de estrés como el ocasionado por procedimientos quirúrgicos, infección, deshidratación o trauma, la ACTH y el cortisol se aumentan dramáticamente incrementando el consumo metabólico del cuerpo<sup>5</sup>.

Los mineralocorticoides son producidos en la zona glomerular de la corteza adrenal. Son opuestos a los glucocorticoides (sobre el control del eje HPA), los mineralocorticoides (llámese aldosterona) son estimulados primariamente por el sistema Renina-Angiotensina - Aldosterona (RAA)<sup>6</sup>. El estímulo del sistema RAA incluye el estado de bajo volumen, la hiponatremia y la hiperkalemia<sup>3,5</sup>. La aldosterona trae consigo los siguientes efectos fisiológicos, aumento en la retención renal de sodio, con incremento en la concentración de sodio sérico, ocasionando también retención de agua, dando como resultado final el incremento en el volumen hídrico corporal total, y aumento en la excreción renal de potasio.

### Etiología

La etiología de la insuficiencia adrenal es variada. La causa más común de insuficiencia adrenal primaria en países desarrollados es la insuficiencia adrenal autoinmune, donde causa el 70 al 90% de todos los casos<sup>3,5</sup>. Esto puede ocurrir en forma aislada o en combinación con otros desordenes autoinmunes, por ejemplo, el síndrome autoinmune poliglandular tipo II (el trastorno poliglandular más frecuente), la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes mellitus tipo I, los cuales suelen coexistir con la insuficiencia adrenal<sup>7,8</sup>. En países en vías de desarrollo, como Colombia, son de especial importancia las infecciones encabezadas por la tuberculosis seguida por la histoplasmosis, paracoccidiomicosis, VIH/SIDA, y sífilis, las cuales ocasionan el mayor porcentaje de esta patología en estos países.

Otras causas de insuficiencia adrenal primaria son:

Enfermedad neoplásica maligna metastásica (de pulmón, mama, gástrica, colon y hematolinfóide)

Hemorragia adrenal o infarto (por ejemplo en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen en meningococemia, infección por pseudomonas, síndrome antifosfolípido y terapia anticoagulante) es este caso se presentan signos de

insuficiencia adrenal en combinación con dolor abdominal o lumbar y descenso en el hematocrito.

En contraste, la insuficiencia adrenal secundaria y terciaria es causada por la falla en producir ACTH por Pituitaria y HRC por el hipotálamo respectivamente<sup>9,10,11</sup>. Es importante anotar que los pacientes con insuficiencia adrenal secundaria y terciaria raramente experimentan crisis adrenales completas, porque sus glándulas pueden producir aldosterona, con control del eje RAA<sup>5</sup>. Son numerosas las causas de insuficiencia adrenal secundaria (por ejemplo, trastornos de la pituitaria que ocasionan un descenso en la producción de ACTH). La causa más común es el uso crónico de altas dosis de glucocorticoides (por ejemplo la prednisona), su circulación elimina la necesidad de la producción de ACTH, y la glándula pituitaria cesa su producción. En ausencia de la producción y estimulación de ACTH, la zona fasciculada rápidamente se atrofia y pierde la habilidad de producir cortisol<sup>3</sup>. La recuperación puede durar hasta un año, y no existe consenso sobre la dosis y la duración del tratamiento para la supresión<sup>3,5</sup>. Los pacientes que toman esteroides exógenos y son expuestos a un periodo de estrés, pueden no tener un nivel apropiado de cortisol y experimentar una insuficiencia suprarrenal aguda<sup>10</sup>. Es necesario mencionar, que estos pacientes cursan con hipotensión profunda por depleción del volumen intravascular, debido a la producción ineficaz de aldosterona<sup>12</sup>. Además, en estos pacientes la hiponatremia puede ocurrir por los altos niveles circulantes de ADH, la cual es normalmente suprimida por el cortisol. Por último, la hiperpigmentación cutánea no está presente en la insuficiencia adrenal secundaria, porque la ACTH no presenta altos niveles<sup>5,12</sup>.

Otras causas de insuficiencia adrenal secundaria incluyen:

Panhipopituitarismo (por ejemplo, tumores de pituitaria, craneofaringiomas); infecciones (como la TBC o histoplasmosis), trauma, enfermedades infiltrativas (como la sarcoidosis) y el infarto (como el síndrome de Sheehan posparto, además de la hemorragia como la apoplejía pituitaria).

La deficiencia aislada de ACTH, es rara, usualmente presente en naturaleza autoinmune.

La insuficiencia adrenal terciaria es rara y resulta de un proceso que afecta el hipotálamo, como el trauma, la infección, la radioterapia, o las enfermedades infiltrativas<sup>3,5,12</sup>.

### Manifestaciones Clínicas

Los síntomas de la insuficiencia adrenal crónica (la deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides) son numerosos, y varían en un amplio rango de acciones fisiológicas<sup>13</sup>. Los pacientes pueden exhibir muchos de los siguientes síntomas:

Generales: depresión crónica, fatiga, malestar, anorexia, pérdida de peso, baja respuesta contra las enfermedades, mialgias y artralgias.

Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal.

Cardiovasculares: lipotimia, síncope (mediado por la depleción del volumen por la deficiencia de aldosterona y por la disminución en la expresión de receptores de catecolaminas secundarios a la deficiencia de cortisol).

Dis-balance electrolítico: 1. Hiponatremia (por la pérdida renal secundaria a la deficiencia de aldosterona y a la inapropiada secreción de ADH por la deficiencia de cortisol); 2. Hiperkalemia (por la deficiencia de aldosterona)

Hipoglucemia: usualmente ocurre sólo durante periodos de estrés (resultado de la deficiencia de cortisol disminuyendo la gluconeogénesis e inhibiendo la actividad periférica de la insulina)

Hiperpigmentación: por la excesiva concentración de ACTH (en respuesta al bajo nivel de producción de cortisol) lo cual estimula la actividad de los melanocitos, que se manifiesta con pigmentación pardo oscura, especialmente en áreas expuestas a la luz o sujetas a presión o fricción (Figura 1).

Disfunción sexual: disminución del vello púbico y axilar, además de la pérdida de la libido (principalmente en mujeres, en quienes la principal fuente de andrógenos son las adrenales), y amenorrea (ocasionada por la pérdida de peso y una falla ovárica autoinmune).

Los síntomas de la insuficiencia adrenal aguda, o crisis adrenal, incluyen todos los de la insuficiencia adrenal crónica, además de los siguientes<sup>3,5</sup>:

Shock, frecuentemente profundo y resistente a la administración de fluidos y vasopresores si no se emplea la sustitución con esteroides

Hipoglucemia significativa, hiponatremia e hiperkalemia

Presencia de una condición desencadenante que provoque la crisis adrenal. Los cuales incluyen la infección/sepsis, la deshidratación, la cirugía, o el trauma. (es raro para los pacientes con insuficiencia adrenal crónica desarrolle una crisis adrenal sin un factor desencadenante).

Fiebre (puede ser idiopática o estar relacionada con una infección desencadenante)

Clínicamente, los pacientes con insuficiencia adrenal secundaria y terciaria no experimentan hipotensión profunda, hiperkalemia e hiponatremia, que son vistas principalmente en los pacientes con insuficiencia adrenal primaria que presentan una crisis adrenal<sup>10</sup>.



**Figura 1.** Imagen de la cara y extremidades del paciente, en donde se observa la marcada hiperpigmentación facial, en la mucosa oral y en la piel palmar.

## Diagnóstico

En el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal pueden ser utilizadas múltiples pruebas<sup>5,13</sup>, entre ellas la prueba de estimulación corta con ACTH, es la prueba inicial, ésta es realizada con la administración de 0,25 mg de cosytropin (ACTH sintética) intravenosa y la medición posterior de los niveles de cortisol sérico a los 30 y 60 minutos. La función adrenal normal es determinada con la medida de niveles de cortisol de 18-20mcg/dl, valores menores a este sugiere la presencia de insuficiencia adrenal<sup>14</sup>.

Otras pruebas que también se incluyen son:

Prueba de estimación de 2 días con ACTH: es usada para distinguir la insuficiencia adrenal primaria de la secundaria y de causas terciarias<sup>9,13</sup>. Es realizada con la administración de una infusión continua de ACTH durante 48 horas, y la realización de niveles séricos de cortisol seriados. Este método es usado en casos de insuficiencia adrenal secundaria o terciaria, ya que la glándula adrenal necesita una estimulación prolongada para reiniciar la producción de cortisol. En la insuficiencia adrenal primaria, la administración prolongada de ACTH no tiene efecto. En la insuficiencia adrenal secundaria y terciaria, la producción de cortisol reinicia en algún punto durante la extensa infusión de ACTH<sup>3,13</sup>.

La prueba de estimulación con HRC: es usada para distinguir entre insuficiencia adrenal secundaria y terciaria<sup>15</sup>. La HRC es administrada y los niveles séricos de cortisol son medidos. En casos de insuficiencia adrenal terciaria, la HRC exógena produce un incremento en el nivel de cortisol sérico. En la insuficiencia adrenal secundaria, la HRC no tiene ningún efecto<sup>16</sup>.

Un nivel de cortisol al azar: este no provee información suficiente que permita establecer el diagnóstico o causa de la insuficiencia adrenal<sup>13</sup>, ya que los niveles de cortisol fluctúan durante el día. Además, los pacientes pueden tener niveles normales pero presentar una respuesta inadecuada al estrés.

Otras pruebas: Existen muchas otras pruebas que son usadas para determinar la causa de la insuficiencia adrenal<sup>16</sup>. Estas incluyen TAC o RNM para evaluar la presencia de masas o hemorragia en las adrenales o la pituitaria; biopsias adrenales, y pruebas serológicas para trastornos autoinmunes<sup>17,18</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia adrenal varía dependiendo del tipo de enfermedad que presente<sup>19</sup>. En el manejo de la crisis adrenal se debe tener siempre en mente que es una emergencia médica verdadera, sin dejar de pensar que la administración de esteroides pueden afectar las pruebas diagnósticas.

En el caso de una crisis adrenal aguda la Dexametasona, 4mg IV cada 6 horas es la mejor opción, es un potente

glucocorticoide de larga acción, preferido en el tratamiento de la crisis adrenal en pacientes con sospecha clínica de insuficiencia adrenal<sup>20</sup>. Es preferible a la hidrocortisona por que la dexametasona no interfiere con las mediciones de cortisol, que son requeridos para confirmar el diagnóstico de insuficiencia adrenal. En los pacientes en que se conoce la presencia de insuficiencia adrenal, la hidrocortisona es una buena opción<sup>5,12</sup>. Sorprendentemente, el reemplazo de mineralocorticoides no es requerido en el tratamiento de la crisis adrenal aguda. Existen muchos factores que apoyan esto:

1. El reemplazo de sodio puede ser realizado con la infusión de solución salina
2. El reemplazo de cortisol produce un descenso de ADH y previene la retención de agua libre, lo cual ayuda a disminuir la hiponatremia.
3. Los efectos mineralocorticoides de retención de sodio ayudan a disminuir la hiponatremia.

Otra opción terapéutica es la Hidrocortisona, 100 mg IV cada 8 horas; sin embargo, puede interferir con las determinaciones séricas de cortisol que se realizan en el futuro cercano<sup>3</sup>. Algunos de estos pacientes pueden no tener un diagnóstico confirmado de insuficiencia adrenal, por lo cual es mejor usar otra medicación.

En caso de una insuficiencia renal crónica sin crisis aguda, la Fludrocortisona, 0.1-0.2 mg cada día, es el tratamiento de elección, éste es un mineral o corticoide usado en el tratamiento diario de la insuficiencia adrenal crónica<sup>20</sup>.

Además del tratamiento con glucocorticoides siempre se debe recordar que además se necesitan otras medidas terapéuticas:

Resucitación con fluidos como DAD 5%, para corregir la hipovolemia, hipoglucemia y hiponatremia.

Determinar la concentración sérica de potasio y tratar la hiperkalemia si esta presente.

Buscar una causa desencadenante de la crisis adrenal (infección, infarto, trauma, deshidratación, etc).

Proveer de cuidados de soporte agresivo (ventilación, antibióticos, vasopresores, etc.), si son necesarios.

## CONCLUSIONES

En conclusión, después de un vistazo a este fascinante caso y realizar una discusión extensa sobre la insuficiencia adrenal, las crisis adrenales se deben sospechar en todo paciente con hipotensión refractaria al tratamiento con hidratación parenteral y/o empleo de catecolaminas, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente se realice la confirmación por exámenes de laboratorio, el pronóstico es bueno si se diagnostica y trata en forma adecuada.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este reporte de caso recibió la autorización del paciente estudiado.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no presentar ningun conflicto de interes.

## REFERENCIAS

1. Lovas K, Husebye ES. Addison's disease. *Lancet*. 2005;365(9476):2058-61.
2. Jeffcoate W, Thomas Addison: one of the three "Giants" of Guy's Hospital. *Lancet*. 2005;365(9476):1989-90 Ten, S., New, M., Maclaren, N. Addison's disease 2001.
3. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:2909-2922.
4. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997. 73(859):286-8.
5. Oelkers, W. Current concepts: adrenal insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 1996; 335:1206-1212.
6. Lin L, Achermann JC. The adrenal. *Horm Res*. 2004;62(3):22-9.
7. Hellmig S, Stuber E, Folsch U, Kosmahl M. Complications of an Addisonian crisis. *Gut*. 2004;53(9):1219, 1234.
8. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, Fougner KJ, Lima K, Knappskog PM, Husebye ES. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):595-603.
9. Granger C. Addison's disease. Secondary adrenal failure in critically ill patients is underrecognized. *BMJ*. 1996;17:313(7054):426-7.
10. Smith JC, Siddique H, Corral RJ. Misinterpretation of serum cortisol in a patient with hyponatraemia. *BMJ*. 2004;24:328(7433):215-6.
11. Muir A, Maclaren NK. Autoimmune diseases of the adrenal glands, parathyroid glands, gonads, and hypothalamic-pituitary axis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991; 20(3):619-44.
12. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(4):767-75
13. Alemparte Pardavila E, Martinez Melgar JL, Pineiro Sande N, Castellano Canda P, Rodriguez Garcia JC. Addison's disease: the challenge of an early diagnosis *An Med Interna*. 2005;22(7):332-4.
14. Laureti S, Candeloro P, Aglietti MC, Giordano R, Arvat E, Ghigo E, Santeusano F, Falorni A. Dehydroepiandrosterone, 17alpha-hydroxyprogesterone and aldosterone responses

- to the low-dose (1 micro g) ACTH test in subjects with preclinical adrenal autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):677-83
15. Robinson S, Grossman A. Addison's disease should be diagnosed biochemically. *BMJ*. 2001;7:323(7303):51.
  16. Rosalki SB. Biochemical testing of adrenocortical function. *Int J Clin Pract*. 1998;52(3):189-91.
  17. Halperin Rabinovich I. Diagnosis of Addison's disease. Clinical aspects, radiology, analysis, and biopsy. All for one or one for all?. *Med Clin (Barc)*. 1993; g101(4): 132-5.
  18. Kann P, Hengstermann C, Heussel CP, Bittinger F, Engelbach M, Beyer J. Endosonography of the adrenal glands: normal size--pathological findings. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106(2):123-9.
  19. Lamberts, S.W., Bruining, H.A., de Jong, F.H. Drug therapy: corticosteroid therapy in severe illness. *The New England Journal of Medicine* 1997;337:1285-92.
  20. Coursin, D.B., Wood, K.E. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-240.