

Aspergilosis Invasiva Subaguda en Paciente con Hiperkortisolismo Endógeno

Subacute Invasive Aspergillosis in a Patient with Endogenous Hypercortisolism

Lambrño Castillo Darwin¹,
Rocha Arrieta María^{*2},
Fandiño Pelayo Liliana³,
Calva Mercado Juan¹,
López Iñiguez Álvaro¹,
Lambrño Castillo Javier⁴,
Mercado Arrieta David⁵ and
Hernández Arias Jeffrey⁶

Fecha de recepción: March 22, 2021, Fecha de aceptación: April 26, 2021, Fecha de publicación: May 03, 2021

Resumen

Las infecciones por hongos en pacientes con hiperkortisolismo es una de las complicaciones más graves en este grupo de pacientes. El exceso de esteroides endógenos predispone al hospedero a una disminución de la respuesta inmune innata y adaptativa favoreciendo la invasión tisular fúngica. En este reporte presentamos un caso de aspergilosis invasiva subaguda en un paciente con antecedentes de hiperkortisolismo dependiente de ACTH.

Palabras clave: Aspergilosis pulmonar invasiva; Síndrome de Cushing; Inmunosupresión

Abstract

The fungal infections in patients with hypercortisolism is one of the most serious complications. The presence of endogenous steroids excess predisposes the host to a decreased innate and adaptive immune response and favors tissue invasion by the fungus. In this report, we present a case of subacute invasive aspergillosis in a patient with history of ACTH dependent hypercortisolism.

Keywords: Invasive pulmonary aspergillosis; Cushing syndrome; Immunosuppression

- 1 Departamento de Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México
- 2 Departamento de Pediatría, Universidad de Cartagena, Colombia
- 3 Departamento de Anestesiología, Universidad Nacional Autónoma de México
- 4 Facultad de Medicina, Universidad de Sucre, Colombia
- 5 Facultad de Medicina, Universidad del Magdalena, Colombia
- 6 Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia

***Correspondencia:**
Rocha Arrieta María

✉ rochamariac201@gmail.com

Introducción

El hiperkortisolismo endógeno o Síndrome de Cushing endógeno (SC) es una entidad infrecuente, con una incidencia estimada de 0.7-2.4 casos por millón por año. En el SC el compromiso multisistémico es ocasionado por la sobreproducción crónica de glucocorticoides; dentro de las manifestaciones clínicas: obesidad central, hipertensión, alcalosis metabólica, hipopotasemia hiperglucemia, debilidad muscular, cara de luna llena, entre otras; dado que no hay un signo patognomónico para SC se debe tener un alto índice de sospecha y apoyarse en estudios complementarios [1].

El 80% de los casos endógenos SC son causados por exceso de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH del inglés Adrenocorticotropin hormone) secretado por adenomas hipofisarios, en este grupo denominado Síndrome de Cushing

ACTH dependiente un 20 % corresponden a producción ectópica de ACTH la mayoría obedecen a causas tumorales; principalmente a tumor de células pequeñas de pulmón, tumores carcinoides bronquiales (50%), en menor proporción tumores neuroendocrinos no pulmonares incluido el carcinóide tímico, pancreático y gastrointestinal [1]; determinar el foco productor de ACTH es crucial por que la resección del mismo revertiría el SC en un 80% [1]. Otra causa de SC endógeno es el ACTH independiente (20%) se debe a hipersecreción autónoma de cortisol por lesiones de la glándula suprarrenal principalmente adenoma, carcinoma adrenocortical y la hiperplasia suprarrenal macronodular primaria [2].

La hiperkortisolemia induce un estado de inmunodepresión que predispone al individuo a diversas infecciones bacterianas, virales y fúngicas; los glucocorticoides afectan la respuesta inmune

innata y adaptativa alterando la adherencia de los neutrófilos al endotelio disminuyendo la capacidad de degranulación y la acción fagocítica de estos; además regulan negativamente múltiples citocinas proinflamatorias [2,3]. Las infecciones fúngicas son comunes en la hipercortisolemia, sin embargo las presentaciones invasivas son infrecuentes [3,4]. El presente caso se trae con el fin de resaltar las manifestaciones subclínicas de la Aspergilosis pulmonar en el hipercortisolismo endógeno; el reconocimiento oportuno de este patógeno mejora el pronóstico en este tipo de pacientes.

Caso Clínico

Hombre de 27 años que acude a atención médica por antecedentes de pérdida de peso de 4 meses, debilidad muscular, plétora facial y aparición de estrías violáceas en abdomen y extremidades superiores. Un mes antes de la evaluación, desarrolló tos con esputo purulento, escalofríos, cambios de comportamiento y alucinaciones audiovisuales. Al examen físico de ingreso: temperatura 98,06°F (36,7°C), presión arterial 150/100 mmHg, pulso de 95 latidos por minuto, 18 respiraciones por minuto y la saturación de oxígeno del 91% con aire ambiente. El luce tranquilo, con cara de luna llena, joroba de búfalo, aumento de volumen en regiones supraclaviculares, obesidad toraco-abdominal y tórax con hipoventilación bibasal sin estertores. Laboratorios de ingreso ver **Tabla 1**.

El galactomanano en suero fue negativo. En la radiografía de tórax se evidenciaron áreas de cavitación pulmonar parahiliar derecha (**Figura 1**). El reporte de la Tomografía computarizada (TC) de tórax reveló áreas de consolidación, cavitaciones y zonas en vidrio deslustrado (**Figura 2**). En la resonancia magnética cerebral mostró la glándula pituitaria de tamaño conservado de morfología lobulada. Una TC de abdomen reveló engrosamiento de las glándulas suprarrenales. Se diagnosticó hipercortisolismo dependiente de ACTH sin evidencia de tumor hipofisario, o extra hipofisario, en junta médica se planificó adrenalectomía bilateral. El paciente es sometido a broncoscopia con lavado bronco alveolar (LBA). Obteniéndose cultivos con tres especies de *Aspergillus*: *flavus*, *terreus* y *fumigatus* (**Figuras 3-5**). El galactomanano de el LBA fue positivo >0,5; infecciones por otros microorganismos fueron descartadas, el gene xpert MTB fue negativo y no hubo crecimiento de otros patógenos en los medios de cultivo. Es establecido el diagnóstico de Aspergilosis pulmonar; indicando tratamiento con voriconazol intravenoso dos semanas antes de la cirugía. Posteriormente es realizada la adrenalectomía bilateral; después del procedimiento, todos los síntomas relacionados con el hipercortisolismo se resolvieron. El paciente completó 6 semanas de tratamiento con terapia intravenosa y se recomendó inicialmente 6 meses de tratamiento con voriconazol oral.

Tabla 1. Laboratorios de ingreso.

	Laboratorios de ingreso	Valor de referencia
Leucocitos x 10 ³	12,9	5,0 - 12,0
Hemoglobina gr/dl	13,6	13 - 15,7
Plaquetas K/ul	273	150-450
Proteína C reactiva mg/L	74	< 10
Creatinina sérica fue mg/L	0.74	0,6-1,2
Sodio mmol/L	149	135-145
Potasio mmol/L	3,6	3,5-4,5
pH	7,54	(7,35-7,45)
paCO ₂ mmHg (mmHg)	30	35-45
paO ₂ mmHg	90	80-100
HCO ₃ mmol/L	25,6	22,2-28
Cortisol sérico µg/dL	37,4	6,7-22,6
Cortisol libre en orina µg/24 h	1333	58-403
ACTH sérica pg/ml	150	10-100



Figura 1 Áreas de cavitación pulmonar parahiliar derecha.

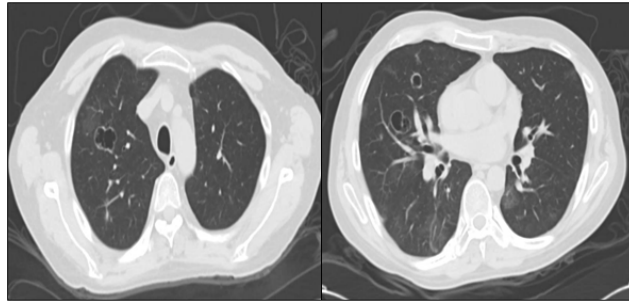


Figura 2 TC de tórax. Áreas de consolidación, vidrio esmerilado y cavitaciones.

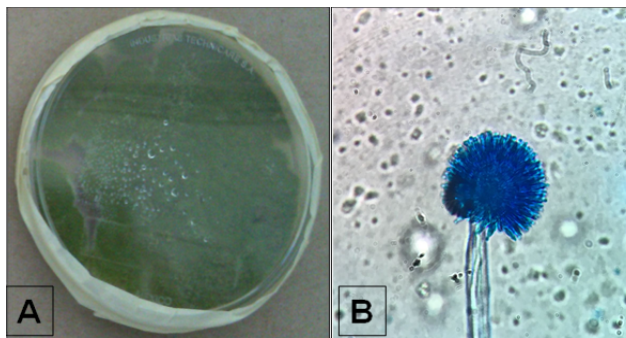


Figura 3 Identificación de *Aspergillus flavus*. A. cultivo de LBA agar de Saburaud B. Tinción de lactofenol con azul de algodón, 40X.

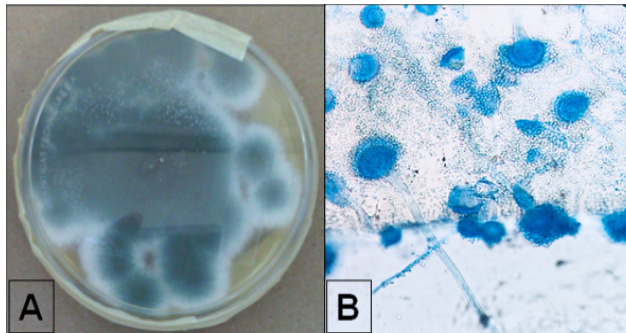


Figura 4 Identificación de *Aspergillus fumigatus*. A. cultivo de LBA agar de Saburaud B. Tinción de lactofenol con azul de algodón, 40X.

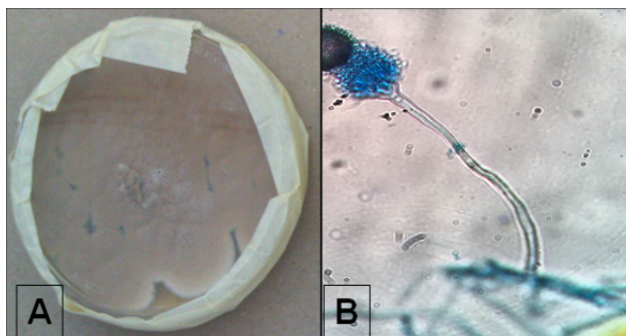


Figura 5 Identificación *Aspergillus terreus*. A. cultivo de LBA agar de Saburaud B. Tinción de lactofenol con azul de algodón, 40X.

Discusión

El hipercortisolismo endógeno ACTH dependiente es una entidad infrecuente, que afecta principalmente a mujeres en edad media, con una relación Mujer/Hombre 3:1 [1]; sin embargo en los varones puede manifestarse en la adolescencia o iniciando la vida adulta como este caso [1,5]; respecto a la sintomatología en el sexo masculino tiende a presentar una clínica más florida con mayor compromiso multisistémico y peor pronóstico [5]. Aunque las diferentes formas de presentación en ambos sexos es motivo de controversias se han propuesto los siguientes argumentos: diferentes relación entre los corticosteroides, el eje gonadotrópico y distintas concentraciones séricas de globulinas fijadoras de esteroides [5].

Este paciente debutó con la mayoría de datos semiológicos del SC; aunque son pocas las ocasiones en que se presentan signos y síntomas tan marcados por lo que ante la sospecha se deben indicar test de tamizaje entre los que se encuentran: medición del cortisol libre urinario en 24 horas, prueba de supresión con dexametasona 1 mg y cortisol en saliva nocturno. En este caso se realizó cortisol libre urinario el cual tiene una buena sensibilidad (95%) y especificidad (98%), pero se sugiere que se debe tomar de 2 a 3 ocasiones para tener un mejor rendimiento de la prueba [1], en cuanto al cortisol sérico a las 11 pm valora la integridad del ritmo circadiano que en la mayoría de casos del SC se pierde; algunos informes reportan que 2 valores mayores de 7,8 µg/dL tiene una especificidad del 100% [6]; una vez realizadas estas pruebas la medición de ACTH permite la clasificación y junto con las imágenes se logra localizar el sitio anatómico causante de la hipercortisolemia para posterior abordaje; en este caso SC ACTH dependiente requirió adrenalectomía bilateral.

En el SC independiente del tipo (endógeno o exógeno) tiene una alta mortalidad principalmente por causas cardiovasculares e infecciosas éstas últimas con una prevalencia de 21-51% [7]. Las infecciones fúngicas son frecuentes y los principales agentes causales son: *Pneumocystis jirovecii*, *Candida spp*, *Cryptococcus spp* y *Aspergillus spp*.

El *Aspergillus spp* es un hongo ampliamente distribuido; su hábitat: el suelo, la materia orgánica en descomposición, ductos de ventilación y plantas. Las esporas inhaladas atacan principalmente al pulmón en huéspedes inmunocomprometidos o con lesión pulmonar previa [8]. La aspergilosis pulmonar se ha clasificado en 3 grandes grupos: aspergilosis alérgica broncopulmonar, aspergilosis pulmonar crónica (APC) y la aspergilosis pulmonar invasiva (API) siendo esta última la forma más agresiva con rápida invasión fúngica al tejido pulmonar; clínica y radiológicamente es indistinguible de una neumonía bacteriana, pero en un número importante de casos progresa a angioinvasión con trombosis, hemorragia pulmonar y diseminación hematogena con una mortalidad mayor del 50% [9].

En este reporte el paciente desarrolló una aspergilosis invasiva subaguda (AISA), previamente denominada como aspergilosis pulmonar necrotizante crónica o semi-invasiva, se considera una forma moderada de IPA aunque hace parte del grupo de CPA por el curso clínico más larvado y a diferencia de la IPA la invasión

por hifas del parénquima pulmonar es localizada, sin extensión a otros órganos [10,11].

En el contexto de SC hay poco estudios sobre la prevalencia de las infecciones fúngicas invasivas así como el tiempo de exposición necesario para ser considerado un factor de riesgo, por lo que se considera necesario el desarrollo de más estudios dirigido a ello [7,12,13]. Por otro lado los niveles séricos de glucocorticoides que predisponen a aspergilosis invasiva es amplia [4] hay reportes de hipercortisolismo exógeno en individuos postrasplantados de médula ósea tratados con prednisolona o el equivalente de metilprednisolona a dosis de 1.9 mg/kg/día tenían un riesgo del 5% para adquirir aspergilosis invasiva que se duplicaba y triplicaba con dosis de 1.9 to 3.0 mg/kg/día y >3 mg/kg/día respectivamente [14].

Los hallazgos clínicos de la AISA tienen un inicio insidioso (1 a 3 meses); la tos es el síntoma más frecuente aunque se han descrito el esputo mucopurulento, disnea, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna [9]; estas manifestaciones inespecíficas pueden enmascarse con otras patologías concomitantes especialmente en el hipercortisolismo; la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides hace que la aspergilosis subaguda invasiva sea un reto para el clínico, al igual que el resto de pacientes no neutropénicos con aspergilosis pulmonar se ha evidenciado errores en el diagnóstico y enfoque terapéutico lo cual se refleja en un incremento de la mortalidad (74-90% vs. 60-66% en individuos neutropénicos)[7,15,16].

El diagnóstico de AISA se precisa con el antecedente clínico de moderada inmunosupresión, variables hallazgos imagenológicos: cavitaciones, nodulación, consolidación; aunque la prueba de oro es la biopsia pulmonar abierta o percutánea demostrando la presencia de invasión tisular, que permite diferenciarlo de otras formas aspergilosis crónica pulmonar especialmente la aspergilosis pulmonar crónica cavitada (APCC) [8,9]; no obstante no son entidades aisladas una APCC puede convertirse en AISA y viceversa. Por otro lado no en todos los casos es posible realizar biopsia pulmonar debido a la condición crítica de algunos pacientes y el riesgo de complicaciones por lo que es necesario otros criterios diagnósticos como el estudio citológico y microbiológico del lavado broncoalveolar y la detección del galactomanano sérico o en el LBA [11].

En este caso la consideración diagnóstica se hizo teniendo en cuenta la clínica sumado a las cavitaciones presentes en la radiografía y la TC de tórax, la identificación *Aspergillus spp* tomado por LBA permitiendo identificar 3 especies y el galactomanano positivo en el LBA.

En cuanto a los procesos que predisponen infección por *Aspergillus spp* involucran la interacción entre huésped y hospedero; se ha demostrado que los linfocitos T CD4, los neutrófilos con la producción de especies reactivas de oxígeno por el sistema NADPH oxidasa atacan el crecimiento del *Aspergillus* dichas funciones alteradas en el SC [7,8]. Por otro lado estudios in-vitro han reportado que niveles elevados de cortisol altera la biología de *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus* con un aumento de 30- 40% de la tasa de crecimiento en presencia de dosis farmacológicas de hidrocortisona [4].

La determinación del galactomanano sérico ha generado controversias recientes, principalmente por que en pacientes no neutropénicos aún no ha sido validado el punto de corte; además no es frecuente encontrar este antígeno elevado en suero, sin embargo en el LBA el galactomanano ha demostrado tener mejor rendimiento con una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 76,3% con el punto de corte de $\geq 0,5$ [17].

En cuanto al manejo el antimicótico endovenoso está indicado en pacientes con enfermedad progresiva, la respuesta a la terapia antifúngica es generalmente lenta, aunque la mayoría de los pacientes que responden lo han hecho a los 6 meses, por lo que inicialmente se recomienda un tratamiento con triazol oral mínimo de 4 a 6 meses [11]. Este paciente completó 6 semanas de tratamiento con terapia intravenosa y se recomendó 6 meses de tratamiento con voriconazol oral.

Referencias

1. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, et al. (2017) Cushing syndrome: Diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 209: 19-32.
2. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomigni M, et al. (2013) Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 369: 2115-2125.
3. Kontoyiannis DP, Bodey GP (2002) Invasive aspergillosis in 2002: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21: 161-172.
4. Chen Cardenas SM, Colovic K, Nicol TL, Maleki Z, Krug E (2019) Disseminated invasive aspergillosis in a patient with adrenocortical carcinoma. *AACE Clin Case Rep* 5: e233-e237.
5. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M (2014) Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Front Neuroendocrinol* 35: 42-57.
6. Gutiérrez RJ, Latorre SG, Campuzano MG (2009) Síndrome de Cushing. *Medicina & Laboratorio* 15: 411-430.
7. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, et al. (2016) Complications of cushing's syndrome: State of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4: 611-629.
8. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R (2020) Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 41: 80-98.
9. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO (2018) The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 141: 121-131.
10. Gao Y, Soubani A (2019) Advances in the diagnosis and management of pulmonary aspergillosis. *Adv Respir Med* 87: 231-243.
11. Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, et al. (2016) European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 47: 45-68.
12. Klein NC, Go CH, Cunha BA (2001) Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am* 15: 423-432.
13. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK (2000) Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 42-47.
14. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L (2002) Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 100: 4358-4366.
15. Tejada MI, Salso S, Barberán J (2016) Aspergilosis pulmonar en pacientes no neutropénicos Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Rev Esp Quimioter* 29: 56-58.
16. Kosmidis C, Denning DW (2015) The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 70: 270-277.
17. Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K, Kurita N, Soeda S, et al. (2013) The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 107: 1094-1100.