

Aspergilosis diseminada en un paciente con síndrome de Cushing.

Carlos Hugo Moreno Macías, M. D.¹ y Marco A. Nieto, M. D.²

RESUMEN

Se describe el tercer caso en la literatura médica de aspergilosis diseminada como complicación de un hipercortisonismo endógeno (síndrome de Cushing). La paciente, con un adenoma suprarrenal, hizo una estrongiloidiasis y tuvo una aspergilosis diseminada, que le causó la muerte.

Los pacientes con hipercortisonismo endógeno, síndrome de Cushing, presentan depresión de su sistema inmunitario¹ y, por tanto, están más predispuestos a las enfermedades oportunistas que aumentan su mortalidad.

A raíz de un adenoma suprarrenal en una enferma que murió por aspergilosis diseminada, se hizo una revisión de la literatura mundial por intermedio de la búsqueda con computador del Medlars, servicio OFA, y se encontraron hasta el momento sólo dos casos descritos². El presente es el tercer caso.

DESCRIPCION DEL CASO

Mujer mestiza de 44 años, que consulta al Hospital Universitario del Valle (HUV) en Cali, por debilidad y tos. Historia de amenorrea y edema generalizado de 3 meses de evolución. Una semana antes de su ingreso, tos y expectoración hemoptoica. Dos días antes, anorexia y diarrea.

Antecedentes personales. Negativos.

Antecedentes gineco-obstétricos. Grávida 2 P: 2, Cesáreas, 2.

Al examen de ingreso se encontró paciente tóxica, orientada, lúcida, coherente, con TA de 170/70, FC 112 x', FR 24 x'. Lo positivo: conjuntivas ictericas, galactorrea, facies cushingoides. Estertores basales bilaterales. Abdomen doloroso a la palpación superficial y profunda. Hígado a 7 cm del reborde costal derecho, doloroso. En el ano, hemorroides externas trombosadas. Tacto vaginal, flujo blanquecino escaso. Piel: rash cutáneo en el tronco y en los miembros superiores. PA de tórax: infiltrado nodular bilateral.

Glicemia: 388 mg/100 ml. Hemograma: hemoglobina, 10.3; hematocrito, 35%; leucocitos, 13 600; cayados, 10%; neutrófilos, 80%; linfocitos, 10%. Coprológico: larvas de **Strongyloides**.

Se ordena tratamiento con tiabendazol, 1.5 g; furosemda.

La paciente empeora su cuadro respiratorio y 9 días después presenta vómito, expectoración hemoptoica y al examen del esputo, se encuentran larvas rhabditiformes de **Strongyloides**. Se aumenta la dosis de tiabendazol a 1.5 g cada 12 horas por 7 días.

Examinada por el Servicio de Endocrinología, y ante los diagnósticos presuntivos de síndrome de Cushing y prolactinoma, se ordenan estudios de cortisol basal, 17 ceto-esteroides, 17 hidroxicorticoesteroides y prolactina.

Aunque la paciente presenta mejoría en su cuadro gastrointestinal, empeora desde el punto de vista general; se torna oligúrica, somnolienta, incoherente y muere 18 días después de su ingreso.

La radiografía de tórax tomada dos días antes de morir, mostraba un infiltrado intersticial y alveolar de distribución periférica.

Estudios endocrinológicos: T3, 154 (80-120) ng/100 ml; T4, 7.3 (5-11.5) µg/100 ml; TSH, 0.3 (0-5) µU/m; LH, 4.4 (1-5);

1. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Residente III, Departamento de Patología, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

17 ceto-esteroides, 4.87 (5-14); 17 hidrocorticoesteroides, 22.6; cortisol plasmático, 66.9 (5-20) unidades.

A la autopsia se encontró el cadáver de una mujer de raza mestiza, que presentaba enfermedad crónica, facies cushingoides e hirsutismo.

La glándula suprarrenal izquierda pesaba 38 g y tenía en su polo superior una tumoración esférica de 3.2 cm de diámetro, al corte de color amarillento, y la zona central hemorrágica. Histológicamente la tumoración estaba constituida por nidos y cordones de células grandes con citoplasma claro y ligero pleomorfismo nuclear.

En el aparato respiratorio se encontraron focos bronconeumónicos y zonas de hemorragia, con hifas de *Aspergillus*, lo mismo que en los vasos pulmonares donde había un trombo de fibrina que tenía hifas de ese mismo hongo.

Tanto en el cerebro como en el bazo, se encontraron zonas de infartos micóticos con hifas de *Aspergillus*. El hígado presentaba esteatosis de gota gruesa y en el páncreas, había hiperplasia de los islotes de Langerhans. No se encontraron larvas de *Strongyloides*.

Los diagnósticos finales son:

1. Adenoma suprarrenal izquierdo:
 - a. Síndrome de Cushing.
 - b. Historia de hiperglicemia.
2. Aspergilosis generalizada con compromiso en pulmones, cerebro y bazo.
 - a. Múltiples infartos hemorrágicos de pulmón.
 - b. Meningoencefalitis micótica.
3. Bronconeumonía hemorrágica (cultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*).
4. Historia de estrongiloidiasis.

COMENTARIO

Se trata de una paciente con un adenoma suprarrenal, cuya causa de muerte fue una sobreinfección por aspergilosis diseminada. Durante su permanencia en el HUV presentó una estrongiloidiasis masiva que respondió al tratamiento con tiabendazol.

El síndrome de Cushing es la forma clínica más frecuente de tres desórdenes que dan lugar a hipercortisonismo³. La demostración de una producción excesiva y sostenida de cortisol, es esencial para el diagnóstico⁴. Se ha observado en el síndrome de Cushing⁵: obesidad, 97% de los casos; hirsutismo, 73%; hipertensión, 84%; amenorrea, oligomenorrea (impotencia en el hombre), 86% y síntomas mentales mayores y menores hasta en 67% de los enfermos.

Se ha demostrado⁶ que los corticosteroides, al inhibir la fagocitosis por los macrófagos tisulares, bloquean el material oxomizado y no oxomizado. Debido a que la relación monocitos-macrófagos juega un papel esencial en la inducción y regulación de la respuesta inmune, la modulación de estas células podría tener profundos efectos sobre el sistema inmune. En verdad, esta función de los monocitos parece ser sensible en forma particular a los glucocorticoides.

Se conoce también que estas sustancias tienen profundos efectos sobre las funciones mediadas por los linfocitos T. Los glucocorticoides entonces, interfieren cada fase de la inflamación y de la reactividad inmunológica.

En los pacientes inmunosuprimidos por esteroides⁷, las infecciones con gérmenes oportunistas son mucho más comunes y casi siempre fatales. Esta paciente, síndrome de Cushing, con hipercortisonismo secundario, murió por aspergilosis diseminada.

Las causas más frecuentes de muerte en el síndrome de Cushing son, en primera instancia, la infección, le siguen la falla cardíaca, los accidentes cerebrovasculares y la uremia.

Los pacientes sometidos a terapia con esteroides tienen una gran predisposición a infecciones por hongos que invaden los tejidos. En ratones que estaban recibiendo esteroides y fueron expuestos a aerosoles que contenían *Aspergillus flavus*, se desarrolló aspergilosis pulmonar fatal. Se conocen algunos trabajos^{8,9} que han llamado la atención sobre la relación que hay entre la terapia con corticosteroides y la infección por hongos. En una serie de pacientes que murieron con aspergilosis diseminada, 87% estaban recibiendo corticosteroides¹⁰. Esta paciente es el tercer caso descrito en la literatura médica, donde el hipercortisonismo era endógeno, secundario a un adenoma suprarrenal.

En un paciente inmunosuprimido que presenta fiebre e infiltrados pulmonares, esta complicación es una de las más comunes y serias¹¹. La mortalidad es muy alta, 40% a 50%. Cuando el infiltrado es focal se debe pensar en aspergilosis. El diagnóstico de aspergilosis ante mortem sin biopsia o aspiración pulmonar, es difícil, pues el paciente produce poco esputo. Sólo en 10% de los casos se puede cultivar del esputo y los resultados falsos positivos son posibles por contaminación del laboratorio u orofaringe.

Los hemocultivos en forma muy rara son positivos¹⁰, aun en aspergilosis diseminada. Las pruebas serológicas no sirven. Se investigan pruebas de radioinmunoensayo que demuestran el antígeno circulante en aspergilosis invasiva. Los cultivos de secreción nasal son más fáciles de obtener y en un estudio¹², 55% de los casos demostrados con aspergilosis diseminada tenían cultivos positivos.

Entre las causas inmediatas de muerte en pacientes con aspergilosis diseminada, se ha encontrado hemorragias intracerebrales con trombosis e infartos por *Aspergillus*, abscesos cerebrales, neumonía bilateral difusa e infartos pulmonares bilaterales masivos con invasión vascular por el hongo.

SUMMARY

A woman with an adrenal adenoma had a systemic aspergilosis which was the cause of death. In the world medical literature this is the third case of aspergilosis complicating Cushing's syndrome.

REFERENCIAS

1. Plotz, C. M., Knowlton, A. S. y Ragan, C.: The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 13: 597-614, 1952.
2. Walsh, T. J. y Mendelsohn, G.: Invasive aspergilosis complicating

- Cushing's syndrome. **Arch Intern Med** **141**: 1227-1228, 1981.
3. Gold, E.: The Cushing's syndrome: changing views of diagnosis and treatment. **Ann Intern Med** **90**: 829-844, 1982.
 4. Úrbanc, R.C.: Cushing's disease —18 year's experience. **Medicine** **60**: 14-24, 1981.
 5. Giombetti, R., Jack, W. C., Hagstrom, N., Stephaniel, L., Young, M. y New, M. I.: Cushing's syndrome in infancy. **Am J Dis Child** **122**: 264-266, 1971.
 6. Kehrl, J. F. y Fauci, A.: The clinical use of glucocorticoids. **Ann Allergy** **50**: 2-10, 1983.
 7. Sidransky, H. y Pearl, M. A.: Pulmonary fungus infections associated with steroid and antibiotic therapy. **Dis Chest** **39**: 630-642, 1961.
 8. Sidransky, H. y Friedman, L.: The effect of cortisone and antibiotic agents on experimental pulmonary aspergillosis. **Am J Pathol** **35**: 169-179, 1959.
 9. Frenkel, J. K.: Role of corticosteroids as predisposing factors in fungal disease. **Lab Invest** **11**: 1192-1208, 1962.
 10. Young, R. C., Bennett, J. E., Vogel, C. L., Carbone, P. P. y DeVita, V. T.: Aspergillosis the spectrum of the disease in 98 patients. **Medicine** **49**: 147-173, 1970.
 11. Fanta, C y Pennington, J.: Fever and new infiltrates in the immunocompromised. **Clin Chest Med** **2**: 19-39, 1981.
 12. Aisner, J., Murillo, J., Schimpff, S. C. y Steere, A. C.: Invasive aspergillosis in acute leukemia; correlation with nose cultures and antibiotic use. **Ann Intern Med** **90**: 4-9, 1979.

Señores

Corporación Editora Médica del Valle

A.A. 8025

Cali

Les incluyo el valor de \$ _____ para cubrir el costo de la suscripción de COLOMBIA MEDICA durante _____ año (s).

Un (1) año \$1.200.00 Dos (2) \$2.300.00

Nombre: _____

Dirección: _____

Estudiantes y Residentes valor de un (1) año \$800.00. Dos (2) \$1.500.00. Favor especificar año de estudio y, si es Residente, especialidad.



Una publicación de la Corporación Editora Médica del Valle - A.A. 8025, Cali, Colombia