

PRESENTACIÓN DE CASOS

Insuficiencia suprarrenal secundaria a paracoccidioidomicosis

José M. Oñate ¹, Angela María Tobón ², Angela Restrepo ²

¹ Universidad del Valle, Cali, Colombia.

² Grupo de Micología Médica, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

La paracoccidioidomicosis se asocia en 10 a 15% de los casos con insuficiencia suprarrenal e, inclusive, puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Para determinar la frecuencia de la anterior relación en nuestro medio, se revisó el archivo de historias clínicas del Servicio de Micología de la Corporación para Investigaciones Biológicas y se encontró que de 207 pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis, 6 (2,9%) presentaban insuficiencia suprarrenal. Los pacientes eran del sexo masculino con una edad promedio de 67,2 años (rango: 48-75) y la mayoría eran agricultores. El tiempo promedio de duración de los síntomas relacionados con la insuficiencia fue de 4,1 meses (rango: 2-6). Todos los pacientes habían perdido peso, tenían adinamia y, además, radiología pulmonar anormal. El tratamiento con itraconazol, prednisolona y fluorocortisona resultó en mejoría clínica y en disminución de los títulos de anticuerpos contra *Paracoccidioides brasiliensis*. Puesto que se ha demostrado que las alteraciones morfológicas y funcionales de las glándulas suprarrenales pueden desaparecer si se inicia prontamente el tratamiento, sería de vital importancia detectar precozmente el hipoadrenalismo en pacientes provenientes de áreas endémicas para esta micosis y, de tal manera, evitar daños mayores y acortar el tratamiento esteroideo en los pacientes afectados.

Palabras clave: paracoccidioidomicosis, *P. brasiliensis*, suprarrenales, enfermedad de Addison, cortisol, itraconazol.

Secondary adrenal insufficiency associated with paracoccidioidomycosis

Paracoccidioidomycosis is regularly associated with adrenal insufficiency in 10-15% of symptomatic cases, and in some instances, diagnosis of the mycosis precedes the adrenal manifestation. To establish the frequency of this association, records were reviewed of 207 cases diagnosed with mycosis at the Mycology Service of the Corporación para Investigaciones Biológicas. Six cases (2.9%) were found to have adrenal insufficiency. Patients were all males with a mean age of 67.2 years (range 48-75) and most worked in agriculture. The duration of the symptoms of adrenal damage was 4.1 months (range 2-6). All patients experienced weight loss and malaise; all had abnormal lung X-rays. Major clinical improvement was recorded after initiation of the specific treatments consisting of itraconazole, prednisolone and fluorocortisone. Diminished antibody titers against *Paracoccidioides brasiliensis* were also recorded after treatment. Prompt treatment re-established adrenal function and effected recovery of normal gland morphology. Consequently, early detection of hypoadrenalism in patients living in the endemic areas is necessary to avoid further adrenal damage and permits a shorter hormonal treatment period in patients afflicted by the mycosis.

Key words: Paracoccidioidomycosis, *P. brasiliensis*, adrenal glands, Addison's disease, cortisol, itraconazole.

Correspondencia:

José M. Oñate: Carrera 72 A # 78 B-141, Barrio Robledo, Medellín, Colombia; teléfono (4) 441 0855; fax: (4) 441 5514. josemillano@hotmail.com

Recibido: 09/05/02; aceptado: 16/05/02

En 1855, Thomas Addison describió características clínicas comunes consistentes en adinamia, anemia, marcada 'debilidad cardíaca', irritabilidad gastrointestinal y un peculiar cambio de pigmentación de la piel en 11 pacientes con

tuberculosis suprarrenal bilateral y con carcinoma metastásico en las glándulas suprarrenales (1-2).

Actualmente, la prevalencia de la enfermedad de Addison se calcula en 117 casos por millón, siendo la etiología autoinmune la causa más frecuente y la que explica el 90% de los casos (1). Una proporción menor de casos se atribuye a enfermedades infecciosas, especialmente a la tuberculosis, cuyo diagnóstico se debe considerar aun en los países desarrollados (2). En Sur-américa, donde la incidencia de paracoccidiodomicosis es alta y su agente causal muestra marcado tropismo por el tejido suprarrenal, esta micosis representa otra causa importante de insuficiencia suprarrenal (3-5). En efecto, las glándulas suprarrenales son el cuarto órgano afectado después del pulmón, el sistema linfático y los tegumentos (4).

La paracoccidiodomicosis tiene una mayor representación en el sexo masculino, es poco frecuente en niños y el 70% de los pacientes afectados tiene como antecedente las labores de campo (5-7). La infección y la enfermedad han sido reconocidas como formas diferentes de la micosis. La primera ocurre en aquellos individuos que han tenido contacto previo con el hongo de acuerdo con una prueba cutánea positiva a la paracoccidiodina, pero que no presentan manifestaciones clínicas; en cambio, la enfermedad es sintomática y se agrupa en forma juvenil y forma crónica del adulto (5-7). De acuerdo con el número de órganos afectados, esta última se subdivide en unifocal y multifocal. La afección pulmonar puede pasar desapercibida, pero la radiografía de tórax es anormal en la mayoría de los pacientes; además, el diagnóstico micológico puede comprobarse por KOH, cultivos o pruebas inmunológicas, las que son altamente sensibles (5-7).

Se presentan a continuación los datos clínicos relevantes de varios pacientes con paracoccidiodomicosis e insuficiencia suprarrenal.

Descripción de casos

Se revisaron las historias existentes en los archivos de la Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB, correspondientes a 207 pacientes con paracoccidiodomicosis. Se

encontró que 6 (2,9%) correspondían a pacientes que presentaban simultáneamente insuficiencia suprarrenal y cuyo diagnóstico se comprobó por pruebas micológicas, endocrinas y radiológicas. Todos fueron tratados en esta Institución y seguidos por un promedio de 28 meses postterapia (rango: 8-74 meses). Se analizaron los datos demográficos, los antecedentes epidemiológicos, los signos y síntomas en el momento del diagnóstico, los resultados de los exámenes micológicos utilizados en el diagnóstico, incluidos los estudios inmunológicos en suero (inmunodifusión y fijación del complemento) (6-7). Además, se revisaron los resultados de las pruebas de ACTH disponibles y la tomografía computadorizada (TC) de las glándulas suprarrenales, esta última ordenada en tres casos.

Todos los pacientes eran hombres con una edad promedio de 67,2 años (rango: 48-75 años), procedentes de zona rural; cinco de ellos eran agricultores y la mayoría (5 de 6) fumadores; en dos pacientes se había establecido ya el diagnóstico de paracoccidiodomicosis crónica multifocal, con manifestaciones tegumentarias (lesiones ulceradas en mucosa oral); los cuatro pacientes restantes fueron diagnosticados sólo después de presentar síntomas compatibles con crisis suprarrenal (cuadro 1). El hongo fue aislado en cultivo en todos los casos.

En cuanto a los síntomas relacionados con la falla suprarrenal, los pacientes consultaron por un cuadro clínico de 4,1 meses de evolución (rango: 2-6 meses); todos ellos presentaban síntomas constitucionales tales como pérdida de peso de 8 kg en promedio (rango: 2-15 kg) y adinamia persistente; además, se anotó fiebre y diarrea en algunos casos. La revisión de síntomas por sistemas reveló que cinco tenían síntomas respiratorios; tres, alteraciones neurológicas (obnubilación y coma), relacionadas con hiponatremia (sodio sérico < 135 mEq/l). Tres pacientes tenían hiperpigmentación de la piel. Todos tenían infiltrados pulmonares en el momento del diagnóstico (cuadro 1). Con estos signos y síntomas se realizó cortisol basal o prueba de ACTH, que demostró hipofunción suprarrenal, representada por niveles basales de cortisol por debajo del límite inferior normal (<5

µg/dl) en cinco de los pacientes o escaso incremento en los niveles de cortisol luego del estímulo con ACTH, demostrado en dos pacientes, en uno cortisol sérico de 2 µg/dl y post-ACTH de 6,23 µg/dl y en el otro 5,5 µg/dl y 5,10 µg/dl, respectivamente. En tres pacientes, los hallazgos de hipofunción suprarrenal se corroboraron morfológicamente con los resultados de la TC que revelaron aumento de tamaño y densidad heterogénea de las glándulas suprarrenales (figura 1).

Se instauró tratamiento con itraconazol a dosis de 200 mg/día, por vía oral, por 7,3 meses (rango: 4-12 meses); el tiempo de terapia se definió con base en la evolución clínica y en los resultados de los estudios micológicos y serológicos. Se instauró, además, reemplazo hormonal con prednisolona, 30 mg/día, por vía oral, asociado con fluorocortisona, 0,2 mg/día por vía oral. En todos los casos se observó mejoría clínica importante con control de la micosis, de acuerdo con los niveles de anticuerpos anti-*P. brasiliensis*. Sin embargo, no se realizaron controles de función suprarrenal post-ACTH al culminar el tratamiento

antifúngico. Durante el período de seguimiento no se presentaron recaídas de la micosis, pero dos pacientes fallecieron a causa de patología neoplásica (cáncer broncogénico metastásico y cáncer de próstata).

Discusión

Anatómicamente, la corteza suprarrenal se divide en tres zonas independientes morfológica y fisiológicamente: glomerulosa, fasciculada y reticulada, las que son responsables de la liberación y síntesis a partir de la conversión del colesterol de mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos suprarrenales (1,8). Las manifestaciones clínicas debidas al déficit de los esteroides se reflejan en síntomas inespecíficos tales como debilidad, anorexia, fatiga al menor esfuerzo, pérdida de peso y alteraciones del estado mental, al igual que trastornos metabólicos como hipoglicemia, hiponatremia e hipercalemia. Ocasionalmente, se presenta dolor abdominal tipo cólico, referido como 'calambres', a veces asociado con deposiciones diarreicas; éstas predicen crisis suprarrenal

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas observadas en 6 pacientes con paracoccidiodomicosis e insuficiencia suprarrenal.

Características	Paciente 1	Paciente 2*	Paciente 3**	Paciente 4***	Paciente 5	Paciente 6
Edad (años)	63	52	52	75	48	48
Tiempo de evolución de hipoadrenalismo (meses)	6	3	6	4	4	2
Pérdida de peso (kg)	15	3	2	10	13	5
Síntomas generales	Adinamia y fiebre	Adinamia	Adinamia	Adinamia y fiebre	Adinamia	Adinamia
Hiperpigmentación cutánea	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Estado de consciencia	Obnubilado	Consciente	Estupor	Obnubilado	Coma	Consciente
Lesiones de la mucosa oral	Ninguna	Úlcera en labio inferior	Úlcera en paladar y mucosa yugal	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Síntomas respiratorios	Tos productiva	Tos productiva	Tos productiva	Tos no productiva	Ausente	Tos productiva
Radiografía del tórax (tipo de infiltrado)	Reticulo nodular difuso en ambos pulmones	Reticular difuso en ambos pulmones	Reticular en lóbulos inferiores bilateral	Reticular en lóbulos inferiores bilateral	Reticulo-nodular difuso en ambos pulmones	Reticular difuso en ambos pulmones

* Sin seguimiento continuo en la CIB

** Falleció a causa de cáncer broncogénico.

*** Falleció a causa de cáncer de próstata.

aguda (8). Es frecuente la hiperpigmentación en áreas expuestas a la luz solar, secundarias a un incremento en la liberación de corticotropina (ACTH), la cual estimula los melanocitos y aumenta la síntesis de melanina, responsable final de la hiperpigmentación (1,2,8); los pacientes con paracoccidiodomicosis aquí analizados, así como los restantes en otras series (3,9-11), presentaban todos, en mayor o menor grado, los anteriores síntomas, los cuales orientaron el diagnóstico clínico.

La inmunodepresión local resultante de la elevada concentración de glucocorticoides convierte el tejido suprarrenal en un 'foco de baja resistencia', y lo hace vulnerable a la diseminación hematógena o linfática de ciertos microorganismos, entre ellos los hongos, los que comparten su tropismo por la glándula suprarrenal (1,2,8). Como resultado, se presenta crisis suprarrenal aguda o insuficiencia suprarrenal crónica (1,2,8). Los principales hallazgos histopatológicos están representados por áreas de necrosis y fibrosis que pueden ser focales, unilaterales y, en ocasiones, bilaterales, los cuales resultan en aumento del tamaño

suprarrenal (3). Microscópicamente, se observan lesiones granulomatosas y hay necrosis de caseificación en el parénquima (3,4,8). La intensidad del daño se traduce en la severidad del cuadro y en el curso de la enfermedad (1,8). En la TC son frecuentes el aumento del tamaño de la glándula, irregularidades en su contorno y deformidad en su estructura, ya que el parénquima normal está obliterado (áreas de hipodensidad); la presencia de calcificaciones, tan frecuentes en la tuberculosis suprarrenal, es infrecuente en las micosis (3,8). Los tres pacientes de la presente serie en los que se dispuso de análisis tomográfico presentaban algunas de las anteriores anomalías; sin embargo, en uno de los casos existían calcificaciones en el parénquima, como se ilustra en la figura 1.

La prevalencia de insuficiencia suprarrenal en la paracoccidiodomicosis ha sido objeto de controversia. De acuerdo con Tendrich (3), los estudios iniciales basados en los hallazgos morfológicos consignados en 23.215 autopsias, indicaron una prevalencia de 48,2%. Igual proporción hallaron Del Negro *et al.* (12) al medir

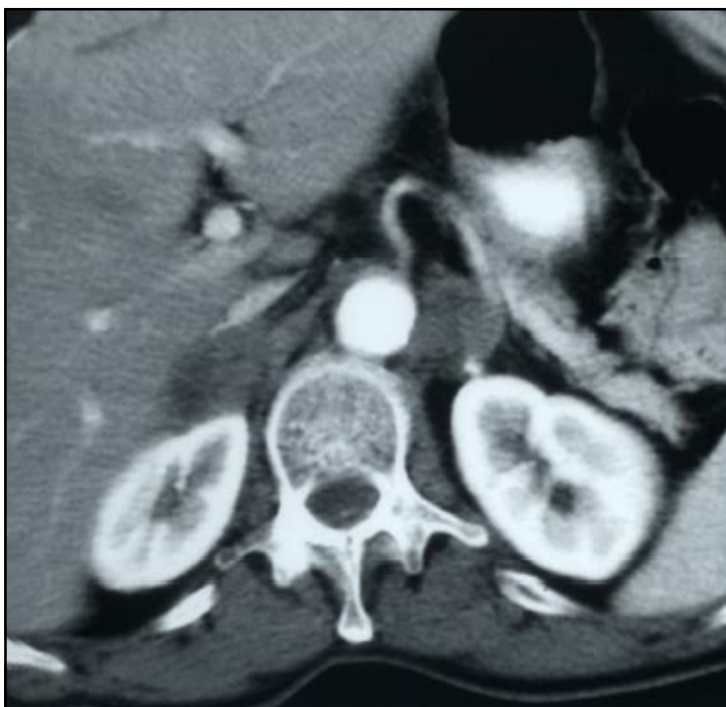


Figura 1. Tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales. Se observan lesiones hipodensas que comprometen las glándulas suprarrenales de manera bilateral (flechas largas). Nótese la presencia de calcificaciones en la glándula suprarrenal izquierda (flecha corta).

los metabolitos del cortisol en orina. Sin embargo, los análisis prospectivos más recientes informaron una frecuencia menor (10-15%) al utilizar la prueba de ACTH en suero (9). En nuestra serie encontramos una incidencia más baja (2,9%) de hipoadrenalismo, lo cual se podría explicar por el hecho de que esta condición sólo se investigó cuando había manifestaciones clínicas aparentes, sin analizar la función suprarrenal en los restantes pacientes.

La valoración del compromiso suprarrenal comprende medición de niveles séricos de cortisol o de sus metabolitos en orina. Actualmente, el método empleado consiste en medir los niveles basales de cortisol en suero y, luego, administrar 250 µg intravenosos o intramusculares de cosintropina (ACTH sintética); 60 minutos después se cuantifican los niveles de cortisol, los cuales deben mostrar un incremento mayor de 20 µg/dl (2,8). Es de resaltar que antes de la prueba, los pacientes pueden haber estado en tratamiento con dexametasona, pero no se recomienda el uso previo de hidrocortisona o cortisona, ya que al convertirse éstos en cortisol, alteran el valor de la prueba (8). Algunos autores preconizan la determinación de los niveles séricos de ACTH como método de evaluación, dada su vida media corta y su correlación temprana con la afección, por lo que representa una prueba de tamizaje efectiva (8,9). En efecto, la medición temprana de ACTH puede detectar la hipofunción suprarrenal en un estadio subclínico, especialmente en la forma crónica multifocal de la micosis, lo que permite el reemplazo hormonal inmediato y evita la morbimortalidad asociada con la crisis suprarrenal aguda cuando los pacientes presentan otras infecciones, traumas o sufran estrés quirúrgico (9).

Se ha informado que los pacientes con paracoccidioidomicosis suelen presentar un nivel basal de cortisol más elevado que las personas normales debido al reto ejercido por la invasión micótica (9,10); sin embargo, en nuestro estudio, cinco de los pacientes presentaron niveles de cortisol sérico por debajo del límite inferior aceptado, lo cual está en desacuerdo con los datos anteriores. Esta diferencia pudiera estribar en el grado del daño suprarrenal.

En esta entidad, la principal herramienta terapéutica son los derivados azólicos, si bien el itraconazol ha demostrado ser el más eficaz de todos y el que posee menor índice de recaídas, 3-5% (13); no obstante, el costo del fármaco representa un inconveniente mayor por lo que se usa ketoconazol como tratamiento de segunda línea (14,15). La farmacodinamia de este último compuesto se debe tener en cuenta, ya que no sólo es antifúngico sino también inhibidor de la 21- α -hidroxilasa, principal enzima en la esteroidogénesis (14,15). Abad y colaboradores demostraron la presencia de insuficiencia suprarrenal subclínica en 23% de los pacientes con paracoccidioidomicosis tratados con ketoconazol; esta tasa aumentó al 44% luego del tratamiento (16). Por tal razón, estos pacientes ameritan mayor seguimiento y control de su reserva suprarrenal (13,16). Por ello, se debe insistir en el tratamiento con itraconazol para este grupo particular de pacientes, no sólo para evitar la exacerbación de la disfunción suprarrenal, sino también porque el tratamiento con ketoconazol no logra controlar la infección del parénquima de la glándula suprarrenal, aumentando así la posibilidad de reinfección endógena de origen suprarrenal (16). Adicionalmente, se requiere mayor tiempo de tratamiento y aumento de la dosis, lo que multiplica los costos de la terapia y la morbilidad asociada con la misma (13,14). La forma adecuada de estudiar y seguir a estos pacientes, se presenta en el algoritmo (figura 2).

El reemplazo hormonal depende de la severidad de las manifestaciones; se recomiendan los siguientes pasos: en la crisis suprarrenal aguda, suministrar 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 horas, con 2-4 litros de solución salina normal 0,9%, en las primeras 12 horas. La mejoría es pronta y dramática; sin embargo, se recomienda continuar esta dosificación hasta controlar el evento precipitante (1,8,9). La terapia de mantenimiento debe administrarse a razón de 20-25 mg/día de cortisona y, en caso necesario, de fluorocortisona, 0,2 mg/día (1,2,8). El principal interrogante lo constituye la duración del tratamiento de reemplazo hormonal, dado que los glucocorticoides conllevan efectos secundarios a largo plazo (1,2,8).

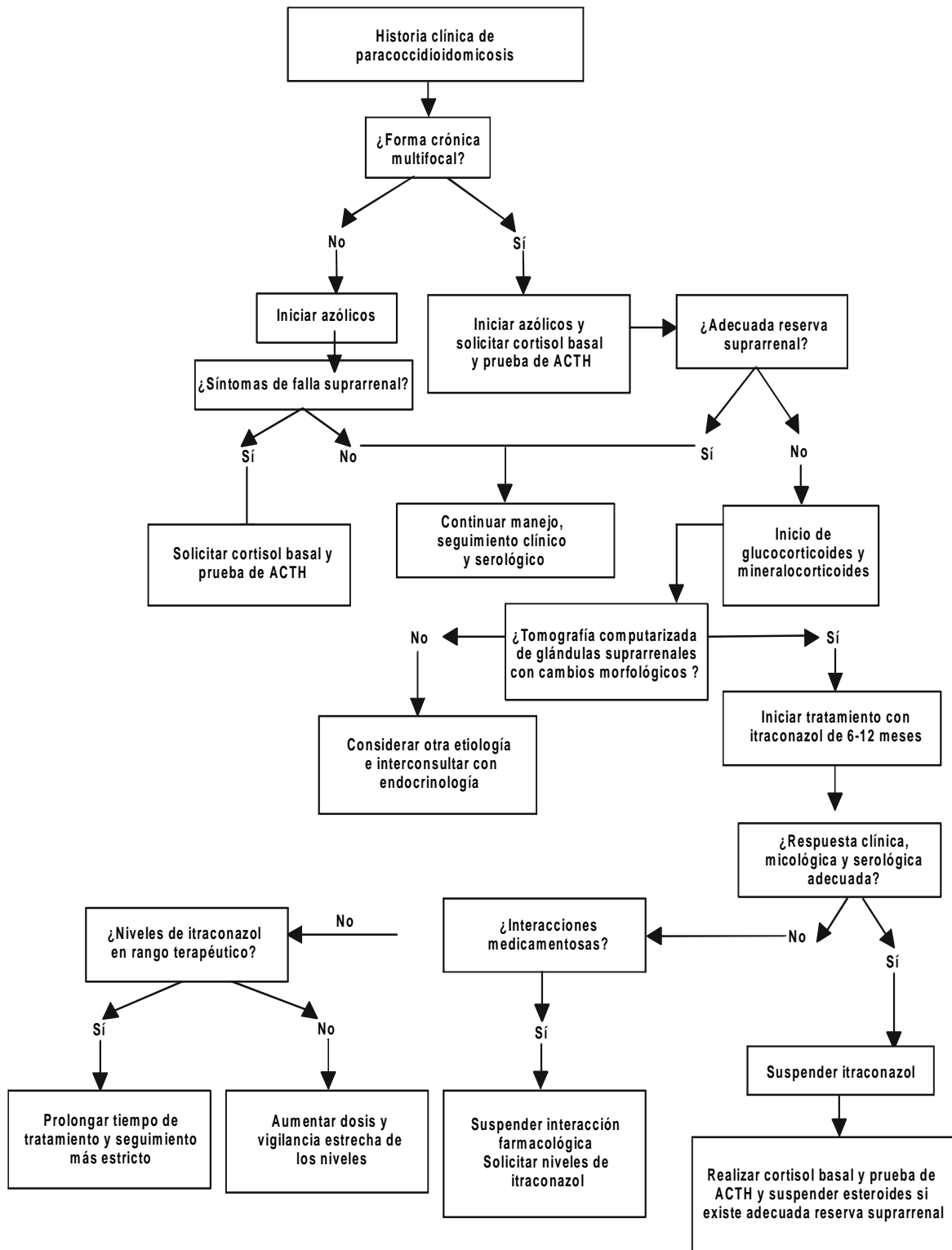


Figura 2. Algoritmo: manejo de insuficiencia suprarrenal en paracoccidiodomycosis.

En regiones donde la prevalencia de paracoccidioidomicosis es alta debería considerarse la insuficiencia suprarrenal primaria debida a *P. brasiliensis*. La identificación precoz de hipoadrenalismo mejora el pronóstico, dado que es posible detener el daño suprarrenal con el tratamiento antifúngico temprano, evitando así los efectos colaterales de los corticoides a largo plazo (8,9,17,18).

Agradecimientos

A Mónica Zambrano y al Grupo de Micología Médica y Experimental de la CIB, por su colaboración en la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. **Winqvist O, Rorsman F, Kämpe O.** Autoimmune adrenal insufficiency. *Biodrugs* 2000;13:107-14.
2. **Oelkers W.** Adrenal insufficiency. *New Eng J Med* 1996; 16:1206-12.
3. **Tendrich M, Wanke B, Del Negro G, Wajchenberg B.** Adrenocortical involvement in paracoccidioidomycosis. En: Franco M, Da Silva C, Restrepo A, Del Negro G, editores. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Ratón, Florida: CRC Boca Ratón; 1993. p.303-10.
4. **Lacaz C, Porto E, Costa Martins J.** Paracoccidioidomycosis. En: *Micología médica*. Sao Paulo: Sarvier; 1991. p.248-97.
5. **Brummer E, Castañeda E, Restrepo A.** Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microb Rev* 1993;6:89-117.
6. **Restrepo A. Paracoccidioides brasiliensis.** En: **Mandell GL, Bennett JE, Dolin R,** editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Fifth edition. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.2768-72.
7. **Restrepo A.** Paracoccidioidomycosis: pasos para su diagnóstico. *Medicina & Laboratorio* 1998;1:9-18.
8. **Orth D, Kovacs W.** *The adrenal cortex*. En: **Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P,** editors. *William's textbook of endocrinology*. Ninth edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p.517-664.
9. **Colombo A, Faical S, Kater C.** Systematic evaluation of the adrenocortical function in patients with paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 1994;127:89-93.
10. **Marsiglia I, Pinto J.** Adrenocortical insufficiency associated with paracoccidioidomycosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;26:1109-15.
11. **Moreira A, Martinez R, Castro M, Elias L.** Adrenocortical dysfunction in paracoccidioidomycosis: comparison between plasma beta lipotrophin/adrenocorticotrophin levels and adrenocortical tests. *Clin Endocrinol* 1992;36:545-51.
12. **Del Negro G, Wachenberg BL, Pereira VG, Shnaider J, Ulhoa-Cintra AB, Assis LM, et al.** Addison's disease associated with South American blastomycosis. *Ann Intern Med* 1961;54:187-97.
13. **Tobón A, Gómez I, Franco L, Restrepo A.** Seguimiento post-terapia en pacientes con paracoccidioidomycosis tratados con itraconazol. *Rev Colomb Neumol* 1995; 7:74-8.
14. **Terrell C.** Antifungal agents. Part II: The azoles. *Mayo Clin Proc* 1999;74:78-100.
15. **Feldman D.** Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocrinol Rev* 1986;7:409-20.
16. **Abad A, Gómez I, Vélez P, Restrepo A.** Adrenal function in paracoccidioidomycosis: a prospective study in patients before and after ketoconazole therapy. *Infection* 1986;14:22-6.
17. **Osa S, Peterson R, Roberts R.** Recovery of adrenal reserve following treatment of disseminated South American blastomycosis. *Am J Med* 1981;71:298-301.
18. **Do Valle A, Guimaraes M, Cuba J, Wanke B, Tendrich M.** Recovery of adrenal function after treatment of paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med* 1993;48:626-9.