

Juan Monte Armenteros¹
Elena Bereciartua
Bastarrica²
Unai Jiménez Maestre³
Laura Guío Carrión²

Neumonía bilateral en un paciente con un síndrome de Cushing

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.

³Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.

Article history

Received: 4 January 2020; Revision Requested: 21 February 2020; Revision Received: 20 March 2020; Accepted: 3 May 2020; Published: 28 May 2020

Sr. Editor: Los pacientes con síndrome de Cushing tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas ya que el hipercortisolismo afecta al sistema inmune a varios niveles [1]. Este riesgo es aún mayor en el síndrome de Cushing secundario a tumores adrenales y en la secreción ectópica de ACTH. Además, el grado de hipercortisolismo, según los niveles de cortisol plasmático matutino (nmol/L), se ha correlacionado con el tipo de infección oportunista; de modo que cuanto más severo sea el hipercortisolismo mayor será el riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* [2, 3].

Presentamos el caso clínico de un paciente con síndrome de Cushing secundario a un carcinoma neuroendocrino de timo con una neumonía concomitante por *P. jirovecii*.

Varón de 56 años con antecedentes de alergia a penicilina, hipertensión arterial de cinco años de evolución y episodio reciente de infección por virus herpes zoster dorsal. Presentó un cuadro de edema generalizado con ingreso hospitalario, siendo diagnosticado de síndrome de Cushing ACTH-dependiente de origen ectópico secundario a un carcinoma neuroendocrino de timo (figura 1). Se inició tratamiento con ketoconazol y espirolactona, y fue dado de alta pendiente de cirugía.

Cuatro días después reingresó en urgencias por disnea, fiebre y tos no productiva. Las constantes vitales al ingreso eran: temperatura 36.7°C, TA 136/90 mmHg, FC 106 lpm, FR 24 rpm, saturación O₂ 95% con gafas nasales a 4 lpm (saturación O₂ 88% aire ambiente). A nivel analítico destacaba: elevación de reactantes de fase aguda (PCR 320 mg/L, PCT 2 ng/mL, 12.000 leucocitos/mL), LDH 454 U/L y trombocitopenia (115.000). En la radiografía simple y en la TC de tórax se evidenciaban unos infiltrados pulmonares bilaterales (figura 2). Ante la sospecha de una neumonía bilateral nosocomial con criterios de grave-

dad ingresó en la unidad de cuidados intensivos y se inició tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino y amikacina. Se asoció etomidato intravenoso para inhibir la esteroidogénesis suprarrenal y tratamiento sustitutivo con hidroaltesona. A nivel microbiológico: antígenos de neumococo y *Legionella pneumophila* en orina negativos, y hemocultivos y cultivos de esputo (incluyendo despistaje de tuberculosis) sin aislamientos. La evolución clínica fue satisfactoria sin requerir fármacos vasoactivos ni soporte ventilatorio.

Dos semanas más tarde fue trasladado a nuestro centro para realizar una timectomía por parte del servicio de cirugía torácica. Durante el postoperatorio presentó fiebre y persistieron los infiltrados radiológicos, por lo que se modificó la pauta de tratamiento antibiótico a aztreonam y linezolid, y se solicitó valoración por parte de la unidad de enfermedades infeccio-



Figura 1 TC cérvico-torácica con una masa en mediastino anterosuperior en relación a un probable timoma.

Correspondencia:
Juan Monte Armenteros
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.
Tfno.: +34 620518813
E-mail: juanmontearmenteros@gmail.com

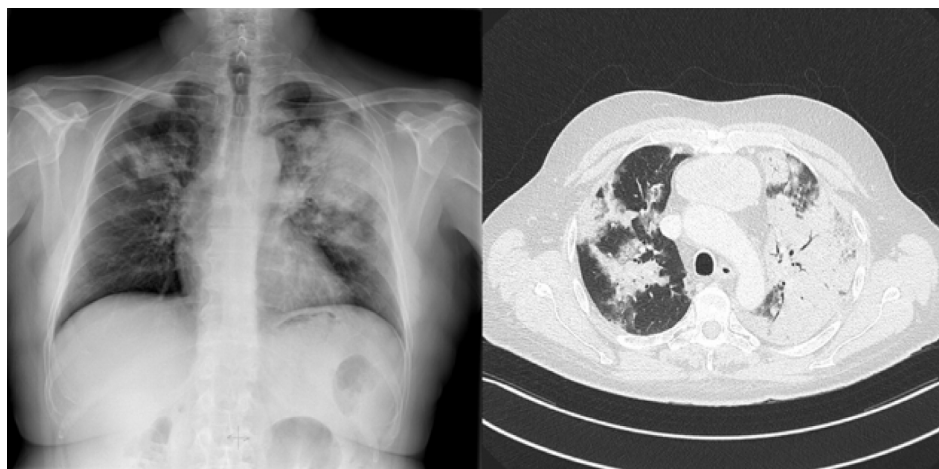


Figura 2 Radiografía simple de tórax y TC torácico con infiltrados pulmonares bilaterales.

sas. Se amplió el estudio microbiológico con serología de VIH negativa, hemocultivos y cultivos de esputo (bacterias, hongos y micobacterias) negativos, PCR para virus influenza en frotis nasofaríngeo indetectable y cultivos de control epidemiológico sin aislamiento de gérmenes multirresistentes. Tras una valoración inicial se solicitó un lavado broncoalveolar, siendo la PCR positiva para *P. jirovecii* con 988.975 copias/mL, con inmunofluorescencia directa (IFD) positiva, y citomegalovirus (CMV) con 522.000 IU/mL; el resto de las pruebas de microbiología molecular y los cultivos (bacterianos y hongos) fueron negativos. Carga viral de CMV en sangre 120.0 IU/mL. Ante estos hallazgos se instauró tratamiento antibiótico dirigido con trimetoprim/sulfametoxazol y, ante la sospecha de una reactivación concomitante por CMV, valganciclovir oral durante 2 semanas; siendo la evolución clínica y radiológica favorables. Posteriormente se mantuvo una profilaxis secundaria con trimetoprim/sulfametoxazol durante dos meses hasta la suspensión de la hidroaltesona.

Los pacientes con síndrome de Cushing en los que se corrige rápidamente el hipercortisolismo pueden experimentar un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) por desmascaramiento y, en consecuencia, aquellos que estén colonizados por *P. jirovecii* pueden desarrollar una neumonía al desaparecer el efecto antiinflamatorio del hipercortisolismo [1, 3, 4]. En ese sentido, la corrección tiene que ser lenta y se debería considerar una quimioprofilaxis primaria frente a *P. jirovecii* en los pacientes con riesgo de desarrollar esta infección [3-5]. Sin embargo, aún no están establecidas unas claras pautas de quimioprofilaxis y no se recomienda la administración rutinaria en este tipo especial de pacientes [6-8].

En pacientes con síndrome de Cushing es posible identificar varios gérmenes oportunistas al mismo tiempo, lo que puede plantear dudas al clínico en cuanto al manejo terapéutico. Se ha demostrado que la coinfección por CMV, en pacientes

inmunocomprometidos-no VIH que desarrollan una neumonía por *P. jirovecii*, es un factor de mal pronóstico [9]. Esto se debe al efecto inmunomodulador a nivel pulmonar que tiene el CMV lo que provoca que estos pacientes cursen con neumonías más severas con una peor evolución clínica [10].

La neumonía por *P. jirovecii* continúa teniendo una elevada mortalidad (60-65%) en los pacientes con síndrome de Cushing, por lo que es necesario un alto grado de sospecha clínica para conseguir un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento antibiótico dirigido que mejore el pronóstico [4].

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fareau GG, and Vassilopoulou-Sellin R. Hypercortisolemia and Infection. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 639-657. doi: 10.1016/j.idc.2007.06.001.
2. Graham BS, and Tucker WS Jr. Opportunistic Infections in Endogenous Cushing's Syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 334-38. doi: 10.7326/0003-4819-101-3-334.
3. Oda N, Miyahara N, Tabata M, Minami D, Ninomiya K, Kanehiro A, et al. Pneumocystis Pneumonia Concomitant with Ectopic ACTH Syndrome Caused by a Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Thymus. *Intern Med.* 2017; 56: 551-55. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7655.

4. Van Halem K, Vrolijk L, Pereira AM, and de Boer MGJ. Characteristics and Mortality of Pneumocystis Pneumonia in Patients With Cushing's Syndrome: A Plea for Timely Initiation of Chemoprophylaxis. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4: 1. doi: 10.1093/ofid/ofx002.
5. Oosterhuis JK, van den Berg G, Monteban-Kooistra WE, et al. Life-Threatening Pneumocystis Jiroveci Pneumonia Following Treatment of Severe Cushing's Syndrome. *Neth J Med.* 2007; 65: 215-17. PMID: 17587649.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818
7. Cooley L, Dendle C, Wolf J, The BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies. *Intern Med J.* 2014; 44 (12b): 1350-63. doi: 10.1111/imj.12599
8. Calderón, Gutiérrez-Rivero, Durand-Joly Et Dei-Cas. Pneumocystis infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8 (6): 683-701. doi: 10.1586/eri.10.42
9. Ekren PK, Töreyn ZN, Nahid P, Doskaya M, Caner A, Turgay N, et al. The association between *Cytomegalovirus* co-infection with *Pneumocystis* pneumonia and mortality in immunocompromised non-HIV patients. *Clin Respir J.* 2018; 12: 2590-2597. doi :10.1111/crj.12961
10. Lee S, Park Y, Gyu Kim S, Ko EJ, Chung BH, Yang CW, et al. The impact of cytomegalovirus infection on clinical severity and outcomes in kidney transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Microbiol Immunol.* 2020; 1- 10. doi: 10.1111/1348-0421.12778