

Gran Ronda de Medicina Interna y Especialidades del Hospital Nacional Cayetano Heredia / Grand Round of Internal Medicine and Specialties at the Hospital Nacional Cayetano Heredia

Editor de sección: Dr. Sergio Vásquez Kunze

Caso clínico 2-2024. Varón de 35 años con síndrome de Cushing y lesiones dérmicas

Clinical Case 2-2024. A 35-Year-Old Male, with Cushing's syndrome and skin lesions

Héctor Sosa^{1,a; 5} , Fernando Mejía^{3,a; 5} , Arturo Villena^{4,a; 5} , Katherine Ramirez^{1,b; 5} , Alejandro Ugarte^{1,c; 5} , Cesar Ramos^{2,a; 5} 

¹ Servicio de Medicina Interna. Dpto. de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Servicio de Dermatología. Dpto. de Enfermedades infecciosas, tropicales y dermatológicas. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Servicio de Infectología. Dpto. de E Enfermedades infecciosas, tropicales y dermatológicas. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁴ Servicio de Endocrinología. Dpto. de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁵ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico asistente

^b Médico Residente de 3er año

^c Interno de Medicina

Citar como:

Sosa H, Mejía F, Villena A, Ramirez K; 5, Ugarte A, Ramos C. Caso clínico 2-2024. Varón de 35 años con síndrome de Cushing y lesiones dérmicas. Rev Méd Hered. 2024; 35(4): 250-258. DOI: 10.20453/rmh.v35i4.6174

Aceptado: 03/10/2024

Declaration of conflicts of interest:

The authors do not report having any conflicts of interest.

Correspondencia:

Héctor Sosa Valle
hector.sosa@upch.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

Katherine Ramírez (Residente de 3er año de Medicina Interna), Alejandro Ugarte (Interno de Medicina)

Varón de 35 años natural de Chimbote y residente en Lima, agrónomo de profesión. Dos años antes de la admisión en nuestro hospital presentó aparición progresiva de lesiones ulceradas con costra necrótica y fibrina, algunas de conformación estelada que dejan cicatriz y atrofia blanca, asimismo la piel que rodea los miembros inferiores presentó una pigmentación ocre; algunas de estas lesiones fueron tratadas por el paciente con hierbas medicinales (llantén). Un año antes de la admisión presentó debilidad proximal en los miembros inferiores, asociada a un aumento del volumen y eritema facial, por lo que fue diagnosticado de probable lupus eritematoso sistémico, pero no recibió tratamiento alguno. Una semana antes del ingreso aparecieron lesiones ulceradas de trayecto lineal en un patrón esporotricoides con secreción purulenta en el antebrazo derecho, por lo que acudió a nuestro hospital donde le diagnosticaron probable síndrome de Cushing, siendo admitido para manejo de una infección dérmica con antibioticoterapia. En esta hospitalización se obtuvieron los siguientes resultados de laboratorio: cortisol en ayunas de 33 µg/dl (VN: 6,24-18) y ACTH sérico de 22 pg/ml (VN: 7,2 – 63,3), el paciente presentó mejoría de la lesión dérmica y fue dado de alta para seguir su estudio ambulatoriamente. Luego del alta presentó una nueva lesión

ulcerada en el tercio distal del antebrazo derecho, de características similares, pero de mayor tamaño, con signos de flogosis, secreción purulenta y necrosis, además se asoció debilidad muscular marcada con limitación funcional, por lo que fue nuevamente admitido en nuestra institución. El paciente también refirió constipación, polaquiuria y pérdida de peso de 27 kg cuatro meses previos a la admisión.

Tenía antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con losartán 50 mg/día desde un año antes de la admisión; diabetes mellitus tratada con metformina 500 mg/día desde cuatro meses antes de la admisión y osteoporosis con múltiples fracturas lumbares diagnosticada recientemente. Negó el uso de corticoides.

Refirió también, disnea de esfuerzo, palpitations y cefalea esta última agravada por maniobras de Valsalva.

A su ingreso tuvo PA: 164/112 mm Hg, talla 173 cm, peso 70 kg; se observó un paciente con facies en luna llena, aumento del tejido subcutáneo con distribución centrípeta, estrías violáceas gruesas en el abdomen (figura 1) y giba cervical. Además, presentaba una lesión ulcerada de aproximadamente 5 cm en el antebrazo derecho, con secreción purulenta, signos de necrosis, hiperpigmentación de la piel y edema en los miembros inferiores. En el examen neurológico, se detectó una disminución leve de la fuerza muscular en ambos miembros inferiores sin evidencia de signos meníngeos ni alteraciones en los pares craneales.

Los exámenes de laboratorio se muestran en la tabla 1. El examen de cortisol en orina de 24 horas, test de supresión con dexametasona 1 mg y la ACTH se muestran en la tabla 2

La radiografía de tórax mostró infiltrados reticulares bilaterales escasos, la tomografía computarizada (TAC) de tórax y abdomen (figura 2A y 2B) reveló algunos nódulos pulmonares bilaterales con un patrón en “árbol en brote”, una cavitación en el lóbulo inferior derecho y también mostró evidencia de osteoporosis severa con múltiples fracturas vertebrales por aplastamiento desde el nivel torácico hasta el lumbar. No se encontraron tumores suprarrenales. La TAC cerebral mostró una lesión <1 cm en adenohipófisis con captación de contraste, que posteriormente se confirmó mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (figura 3) revelando una imagen nodular de 5x3,6x2,5 mm en la región posterior derecha de la adenohipófisis.

Se realizaron múltiples biopsias de las lesiones dérmicas, las cuales mostraron en la lesión cutánea del miembro inferior vasculopatía oclusiva con trombos intraluminales de fibrina, extravasación de glóbulos rojos y estructuras compatibles con prototecosis. En el cultivo de tejido se aisló colonias de *Prototheca* confirmándose con el sistema API 20. Los cultivos de tejido obtenidos en la biopsia de piel revelaron el crecimiento de *Serratia marcescens* y *Klebsiella aerogenes*. En la biopsia de la úlcera del brazo se evidenciaron estructuras compatibles con criptococosis, las cuales se confirmaron con cultivos positivos, tipificándose *Criptococcus neoformans*. Se realizó una fibrobroncoscopia con lavado bronco alveolar, donde se aisló *Cándida parapsilosis*, y se tomó una biopsia. La tabla 3 muestra los múltiples cultivos obtenidos en este paciente.

Se ampliaron los estudios para la búsqueda de criptococosis, incluyendo pruebas serológicas, hemocultivos y punción lumbar. El antígeno criptocócico (LFA) resultó positivo tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo (LCR). El hemocultivo fue negativo. El LCR tuvo una presión de apertura de aproximadamente 33 cm de agua y aumento de proteínas.



Figura 1: Estrías violáceas gruesas en abdomen.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio en sangre.

	Valor referencial	Al ingreso
Hemoglobina	11 -15 g/dl	11,4
Hematocrito	33 - 45%	36
VCM/HCM	80-96 fl/ 27-32 pg	94/30
Leucocitos	5-10 10 ³ /μl	11,5
Abastionados		0
Segmentados	2-7.5 10 ³ /μl	9,89
Eosinófilos	0-0.5 10 ³ /μl	0,02
Basófilos	0-0.1 10 ³ /μl	0
Monocitos	0-0.8 10 ³ /μl	0,6
Linfocitos	1.5-3.5 10 ³ /μl	0,99
Plaquetas	150-400 10 ³ /μl	430
Glucosa	mg/dl	161
Urea	19-43 mg/dl	34
Creatinina	0,8-1,5 mg/dl	0,47
Calcio total	8,4-10,2 mg/dl	9,5
Calcio iónico	1,15-1,29 mmol/l	1,14
Fosforo	2,5-4,5 mg/dl	4,7
Sodio	135-148 mmol/l	140
Potasio	3,5-5,3 mmol/l	3,44
Cloro	98-107 mmol/l	96
Magnesio	1,6-2,3 mg/dl	1,8
DHL	120-246 U/l	254
PCR (Látex)		1/4 (24)
VSG	0-20 mm/h	69
Bilirrubinas totales	0,2-1,3 mg/dl	0,3
Bilirrubina directa	0-0,3 mg/dl	0,2
Bilirrubina indirecta	0-1,1 mg/dl	0,1
Fosfatasa alcalina	38-126 U/l	328
TGO/AST	15-46 U/l	28
TGP/ALT	13-69 U/l	69
GGT	15-73 U/l	132
Albumina	3,5-5 g/dl	3,7
Colesterol Total	0-200 mg/dl	245
Triglicéridos	< 150 mg/dl	252
INR		0,96
TP	13,3 ± 2 seg	12,9
TTP	35 ± 7 seg	29,6
Anti-HIV 1-2		No reactivo
Anti HTLV I-II		No reactivo
Anti HVC		No reactivo
HBsAg		No reactivo
Anti HBs		No reactivo
Anti Hbc		Reactivo
VDRL/RPR		No reactivo

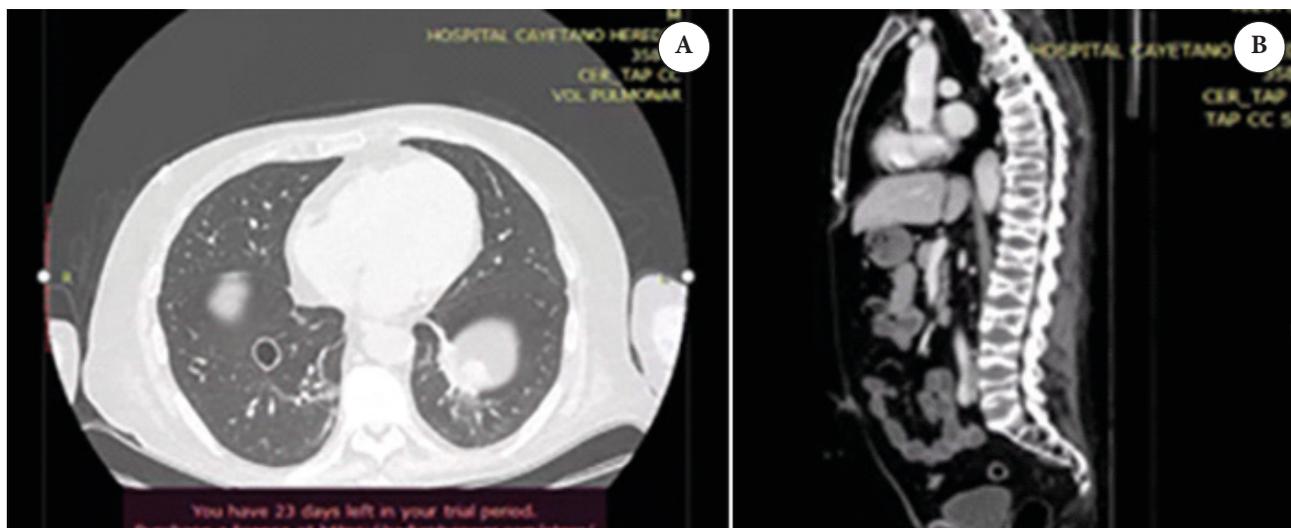


Figura 2. A: TEM de tórax: Micromódulos, lesiones en árbol en brote y lesión cavitaria en hemitórax derecho. **B:** TEM Toraco abdominal vista sagital: Fracturas osteoporóticas toraco lumbares

Tabla 2. Exámenes de laboratorio para diagnóstico de Síndrome de Cushing.

	Valor referencial	Paciente
Cortisol Libre en Orina 24h	6-75 ug/24 h	727,1
Test de supresión con 1mg de dexametasona	Cortisol < 1,8 ug/dl	8,4
ACTH	5-63 pg/ml	148

Tabla 3. Cultivos para gérmenes comunes y hongos.

Muestra	Germen aislado
Biopsia de ulcera del brazo	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Biopsia de ulcera de la pierna	<i>Prototheca sp</i>
Biopsia de piel	<i>Serratia marcescens/ K. aerogenes</i>
Absceso de Codo	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Biopsia de piel	<i>Klebsiella aerogenes</i>
Lavado bronquiolo alveolar	<i>Candida parapsilosis</i>
Líquido cefalorraquídeo	Negativo
Hemocultivo	Negativo

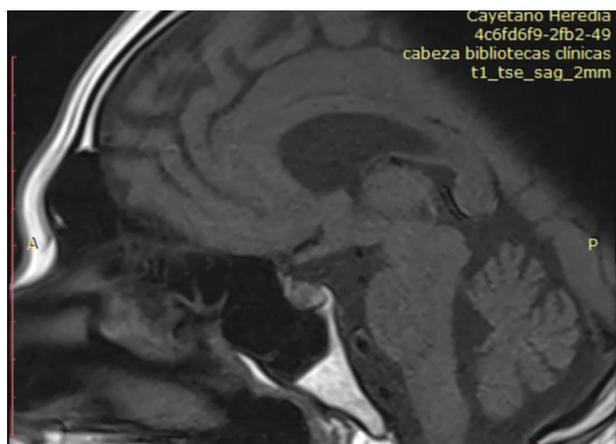


Figura 3. Resonancia magnética de encéfalo T1 sagital: Muestra nódulo hipodenso en adenohipófisis

DISCUSIÓN CLÍNICA

Héctor Sosa Valle (Medicina Interna)

Nos encontramos ante el caso de un varón de 35 años con una evolución clínica crónica caracterizada por úlceras dérmicas recurrentes y de difícil curación, debilidad muscular proximal y plétora facial. Llama la atención la coexistencia de osteoporosis, hipertensión arterial y diabetes mellitus en un paciente de esta edad, enfermedades que se desarrollaron durante el curso de la enfermedad (2 años). El examen físico reveló hallazgos significativos como facies de luna llena, estrías violáceas en el abdomen y úlceras en los miembros superiores e inferiores. Estos signos, sumados a los antecedentes y síntomas descritos, orientaron hacia un diagnóstico clínico probable de hipercortisolismo

o síndrome de Cushing. Es importante destacar que el paciente negó el consumo de corticosteroides, que es la causa más frecuente de hipercortisolismo.

El síndrome de Cushing, que se caracteriza por un exceso de cortisol, puede ser difícil de diagnosticar inicialmente, especialmente cuando las manifestaciones clínicas no son específicas⁽¹⁾. En este caso, la sospecha diagnóstica surgió después de 2 años de evolución. Durante este tiempo, el paciente tuvo varios diagnósticos previos como: úlceras dérmicas recurrentes de etiología infecciosa, lupus eritematoso sistémico (debido probablemente a la plétora facial) y osteoporosis. La combinación progresiva de síntomas como facies de luna llena, estrías violáceas (estos dos signos son más específicos de la enfermedad) debilidad muscular proximal, diabetes mellitus, hipertensión arterial y osteoporosis, facilitó posteriormente la sospecha diagnóstica de síndrome de Cushing que se tuvo en la primera hospitalización en nuestra institución. Es importante destacar que el retraso en el diagnóstico del Síndrome de Cushing hace más difícil que los síntomas y las complicaciones de esta enfermedad reviertan luego del tratamiento quirúrgico; por esos es muy importante la sospecha diagnóstica y el diagnóstico precoz.

El síndrome de Cushing se clasifica de dos maneras: ACTH dependiente e independiente. Entre las causas de la forma ACTH dependiente, se incluyen: tumores hipofisarios (Enfermedad de Cushing), la etiología más común de hipercortisolismo endógeno⁽²⁾, y secreción ectópica de ACTH por tumores no endocrinos productores de corticotropina⁽³⁾. Por otro lado, las causas de la forma ACTH independiente suelen asociarse a patologías suprarrenales como adenomas o carcinomas.⁽⁴⁾

Si bien la sospecha clínica de síndrome de Cushing en este paciente era elevada por lo expuesto anteriormente y tenía el cortisol sérico elevado en la primera hospitalización, el diagnóstico definitivo requiere pruebas específicas, como cortisol urinario libre de 24 horas, prueba de supresión con dexametasona y dosaje de cortisol salival nocturno. Estas pruebas son altamente sensibles y complementarias entre sí, y su elección depende de la disponibilidad local⁽⁵⁾. En este caso, los hallazgos de cortisol urinario elevado y la falta de supresión con dexametasona confirmaron el diagnóstico de síndrome de Cushing. La elevación de ACTH en plasma sugirió como causa Síndrome de Cushing ACTH dependiente. Posteriormente, la resonancia magnética cerebral identificó un

adenoma hipofisario, confirmando el diagnóstico de enfermedad de Cushing. El tratamiento indicado fue la resección quirúrgica del adenoma.⁽⁶⁾

Es crucial destacar que el hipercortisolismo predispone a complicaciones graves, como infecciones oportunistas, debido a su efecto inmunosupresor⁽⁴⁾. Este paciente presentó úlceras cutáneas recurrentes de etiología infecciosa bacteriana, así como por infecciones oportunistas como criptococosis y prototecosis. Además, se documentó criptococosis diseminada (piel y sistema nervioso central), a pesar de la escasa sintomatología neurológica. Este hallazgo resalta la necesidad de buscar infecciones oportunistas de forma sistemática, incluso en ausencia de síntomas específicos⁽⁷⁾. Aunque las imágenes torácicas mostraron compromiso pulmonar, no se logró aislar *C. neoformans* en este órgano. El tratamiento instaurado fue para criptococosis diseminada.

La literatura documenta una alta mortalidad en pacientes con síndrome de Cushing e infecciones oportunistas, subrayando la importancia del diagnóstico precoz y la vigilancia activa de complicaciones infecciosas⁽⁷⁾. También es importante destacar la trombosis venosa profunda como otra de las complicaciones que presentan estos pacientes.

Dr. Arturo Villena (Endocrinología)

Las manifestaciones clínicas comunes y específicas del Síndrome de Cushing (SC) son: cara de luna llena (90%), osteopenia, osteoporosis o fractura vertebral (80%), miopatía proximal (60-80%), giba dorsal (50%), estrías color púrpura (< 50%), hematomas espontáneos (50%), adelgazamiento de la piel (40%)⁽⁸⁾. Entre las manifestaciones clínicas diferenciales se puede mencionar lo siguiente: en la Enfermedad de Cushing (EC): progresión lenta del cuadro clínico, estrías de color púrpura de más de 1 cm de diámetro, hiperpigmentación, menor severidad de los hematomas espontáneos, mayor frecuencia de acné e hirsutismo, hipokalemia, alcalosis metabólica y miopatía proximal.⁽⁴⁾

El diagnóstico de laboratorio del SC es un proceso que tiene las siguientes etapas: 1° Despistaje y confirmación del diagnóstico de SC, 2° Descartar pseudo Cushing, 3° Determinar si el SC es ACTH dependiente, 4° Diagnóstico diferencial de SC ACTH dependiente y 5° Diagnóstico de localización.⁽⁹⁾

La confirmación del diagnóstico de SC incluye las siguientes pruebas: supresión con 1 mg de

dexametasona nocturna, la determinación de cortisol libre urinario en orina de 24 horas y la determinación de cortisol en muestra de saliva nocturna. La prueba de supresión con 1 mg de dexametasona tiene como punto de corte 1,8 µg/dl de cortisol. Tiene una sensibilidad de 98%, una especificidad de 81%, es de fácil aplicación, pero tiene alta proporción de falsos positivos. Una concentración menor o igual a 1,8 µg/dl de cortisol en dicha prueba descarta el SC. La determinación de cortisol libre en orina de 24 horas tiene una sensibilidad de 91%, una especificidad de 81,5% requiere al menos 2 determinaciones y los puntos de corte dependen del laboratorio de referencia. La determinación de cortisol en saliva nocturna tiene una sensibilidad de 97%, una especificidad de 97,5% suele tener alta variabilidad individual, los puntos de corte dependen del laboratorio de referencia y no es una prueba que se realiza con frecuencia en los centros hospitalarios. ⁽¹⁰⁾

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de SC, el siguiente paso es la determinación matutina de ACTH. Valores por encima de 20 pg/ml sugieren SC dependiente de ACTH y valores por debajo de 10 pg/ml indican SC independiente de ACTH (adenoma suprarrenal, hiperplasia suprarrenal bilateral o carcinoma suprarrenal). Valores de ACTH entre 10 y 20 pg/ml son considerados indeterminados y pueden indicar que la producción suprarrenal de corticoides es inadecuada para suprimir las concentraciones de ACTH. ⁽¹¹⁾

Si los valores de ACTH matutinos se encuentran por encima de 20 pg/ml, el siguiente paso es realizar una RMN de la silla turca con gadolinio buscando la presencia de micro adenoma pituitario. Alrededor del 43% de los casos de EC son micro adenomas, 9% macro adenomas y en 23% tienen imágenes normales. Si el tamaño del micro adenoma es mayor de 6 mm, se confirma el diagnóstico de enfermedad de Cushing (EC), si el tamaño fuera menor de 6 mm o no se detecta la presencia de adenoma, cabe la posibilidad de plantear el diagnóstico diferencial entre EC y SC por producción ectópica de ACTH.

Las complicaciones de la EC son: hipercoagulabilidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad ósea, deficiencia de hormona de crecimiento, y una miscelánea que incluye hipogonadismo, infertilidad, desórdenes psicoafectivos y disfunción cognitiva. La hipercoagulabilidad puede producir un incremento de eventos tromboembólicos, paradójicamente asociada a una tendencia a sangrado debido a la atrofia de la piel y a la fragilidad capilar. ⁽⁹⁾

Los enfermos con SC suelen tener varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como obesidad visceral, diabetes mellitus (30%), dislipidemia (16-64%), cardiomiopatía dilatada, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y aterosclerosis acelerada. ⁽⁹⁾

Alrededor de 30 a 50% de los pacientes con EC desarrollan fracturas vertebrales, incluso luego de la resolución del hipercortisolismo y de una densidad mineral ósea (DMO) normal siendo más frecuente en varones que en mujeres. La menor DMO se atribuye a la menor función de los osteoblastos que se expresa en la disminución de la concentración de osteocalcina y en aumento en los niveles de fosfatasa alcalina.

El tratamiento de la EC incluye: cirugía transesfenoidal, tratamiento médico, radioterapia y adrenalectomía. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección y de primera línea en la EC. Se considera remisión clínica cuando las concentraciones de cortisol post operatorio son menores de 2 µg/dl. Se ha descrito hasta 80% de remisión en micro adenomas y 60% en macro adenomas. Durante la fase de remisión y mientras se restablezca el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, los pacientes deben recibir terapia de reemplazo con glucocorticoides. Las complicaciones frecuentes de la cirugía son hipopituitarismo (10%), diabetes insípida permanente y pérdida de líquido cefalorraquídeo (5%). La mortalidad perioperatoria es menor de 1%. La recurrencia posoperatoria de la EC oscila entre 5 y 35%, la mitad en los primeros 5 años. El monitoreo para evaluar la recurrencia debe realizarse anualmente después de la recuperación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, siendo la determinación de cortisol salival nocturno la prueba más sensible para vigilar la recurrencia. ⁽¹²⁾

El tratamiento médico de la EC está indicado en casos de EC persistente o recurrente, cuando los pacientes no son candidatos a cirugía y para controlar el cortisol después de la radioterapia. El tratamiento médico incluye: inhibidores de la síntesis de esteroides, análogos de somatostatina, agonistas del receptor de dopamina e inhibidores del receptor de los glucocorticoides.

La radioterapia está indicada para los casos de EC recurrente después de la cirugía transesfenoidal, cuando la resección quirúrgica fue incompleta y en los casos de tumores muy agresivos y de rápido crecimiento. Alrededor de dos tercios de los pacientes que reciben radioterapia externa de 45.50 Gy presentan remisión bioquímica. La radiocirugía estereotáxica

gamma knife es una alternativa que ha dado buenos resultados, logrando control bioquímico en el 80% de los casos y reducción del tumor por RMN en el 95% de los casos. Puede ser utilizada como tratamiento primario y en pacientes que rechazan la cirugía transfenoidal. Se ha descrito hipopituitarismo (25-50%) como complicación de la radiocirugía.⁽¹³⁾

La adrenalectomía bilateral constituye el último recurso de tratamiento cuando han fallado las otras opciones. Está indicado en casos de hipercortisolismo severo y en mujeres portadoras de EC que desean salir gestando. El monitoreo se debe hacer cada 6 meses mediante la determinación de ACTH y RMN de la pituitaria.⁽¹⁴⁾

Respecto las causas de muerte en SC endógeno Un metaanálisis que analizó 68 estudios de cohorte que incluyeron 592 muertes en 7 255 pacientes con SC endógeno, las principales causas de muerte fueron en primer lugar enfermedad cardiovascular que incluyó enfermedad cardíaca aterosclerótica (43,4%), enfermedad cerebrovascular (43,7%) y tromboembolismo venoso (38,6%), en segundo lugar, fueron infecciones (12,7%), y en tercer lugar malignidad que incluyó carcinoma pituitario, cáncer pulmonar y de recto.⁽¹⁵⁾

Cesar Ramos (Dermatología)

Cryptococcus neoformans es una levadura encapsulada que afecta múltiples órganos, pueden ser primoinfecciones en donde la piel puede ser la puerta de entrada de estas infecciones para luego diseminarse en el huésped pudiendo ser también secundaria a enfermedad sistémica. En piel presenta muchas formas clínicas tipo vesículas, purpuras, reacciones acneiformes, lesiones tipo molusco, úlceras, celulitis y abscesos. *Prototheca wickerhamii* es el principal responsable de las infecciones humanas que pertenece al género *Prototheca* está compuesta por lo menos de unas ocho especies *P. wickerhamii*, *P. zopfii*, *P. blaschkeae*, *P. cutis*, *P. miyajii*, *P. stagnora*, *P. ulmea* y *P. tumulicola*. Es un alga aclorofílica. Se conoce que *Prototheca* coloniza la piel humana, uñas, el tracto respiratorio y el sistema digestivo. Ambos son susceptibles a las infecciones en poblaciones inmunodeprimidas. La infección simultánea hace que el caso sea relevante y presentar el primer caso de infección de un hongo y un alga siendo la puerta de entrada muy probablemente la piel⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Otro detalle en la presentación clínica de la prototecosis es que pueden ser lesiones localizadas o diseminadas y sistémicas, además de estar en relación con trauma o pérdida de la barrera cutánea, esto se

explicaría por la condición laboral del paciente que está en contacto con materiales orgánicos, agua dulce, animales del campo propios de la actividad agrícola. La presentación clínica de vasculopatía linfoide con sus hallazgos de vasculopatía oclusiva en la patología, son de interés ya que no está descrita como una manifestación cutánea de la enfermedad pudiendo tener relación con la prototecosis⁽¹⁹⁾, existiendo reportes en caso de infecciones como COVID-19 o su relación con Bartonella, ya que mejoraron las lesiones con el tratamiento instaurado para esta infección⁽²⁰⁾. Las lesiones cutáneas de la prototecosis se describen como lesiones tipo placas eritematosas tipo celulitis, pápulas y nódulos, formas verrucosas y herpetiformes, así como una causa de bursitis del olecranon. Los hallazgos histológicos son de una reacción inflamatoria mínima hasta la formación de granulomas tanto agudo como crónico y/o mixto pudiendo encontrarse infiltración eosinofílica en algunos casos. Con respecto a la enfermedad de Cushing tiene facie de luna llena, estrías purpúricas de al menos 3 a 4 cm de ancho en tórax y abdomen, piel delgada con tendencia a la púrpura.

Fernando Mejía (Infectología)

Se trata de un paciente inmunosuprimido en el contexto de enfermedad de Cushing con compromiso dérmico y sistémico por criptococosis y prototecosis. La criptococosis es una infección por un hongo que se encuentra universalmente distribuido en excretas de palomas y otras aves que ingresa al cuerpo por inhalación y puede generar enfermedad pulmonar y predominantemente enfermedad del sistema nervioso central. Cuando hay manifestación dérmica casi siempre es secundario a enfermedad diseminada. En todo paciente con criptococosis de cualquier localización debe buscarse enfermedad del sistema nervioso central realizando punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo. Los métodos diagnósticos para criptococosis incluyen la visualización por tinta china, cultivo y los métodos más sensibles son la detección del antígeno capsular por LFA (lateral flow assay) o la aglutinación en látex.

En pacientes no VIH se espera una menor carga fúngica (cultivo con recuento de colonias menor) por lo que es importante la realización de las pruebas de detección de antígenos, tal como sucedió en este paciente. Asimismo, el pronóstico de los pacientes con criptococosis, relacionado a mortalidad y secuelas, es peor en pacientes no VIH. El tratamiento de la

criptococosis del sistema nervioso central es con anfotericina B y flucitosina idealmente o fluconazol a altas dosis (1 200 mg/día) siendo el tratamiento más prolongado en comparación a pacientes con criptococosis y VIH donde incluso los pacientes VIH pueden recibir una sola dosis alta de anfotericina liposomal asociado a flucitosina y fluconazol. Este paciente por tener enfermedad del sistema nervioso central recibirá anfotericina desoxicolato (porque es la única disponible en nuestro centro hospitalario) por 4 a 6 semanas asociado a fluconazol 1 200 mg/día al no disponer de flucitosina. ⁽²¹⁻²²⁾

La prototecosis es una infección poco frecuente en humanos y generalmente se consideran algas clorofílicas y son omnipresentes en la naturaleza. La prototecosis no suele sospecharse clínicamente y los pacientes se someten a diversos tratamientos durante largos períodos sin resultados satisfactorios. El diagnóstico definitivo de la infección suele depender de la identificación morfológica de los organismos en preparaciones de cultivos o la identificación directa en muestras de tejido como sucedió en este caso. Se recomienda la combinación de pruebas microbiológicas e histopatológicas en los casos sospechosos. En pacientes inmunocompetentes usualmente causan enfermedad dérmica localizada o bursitis olecraniana. La mayoría de pacientes inmunocomprometidos tiene enfermedad cutánea, pero pueden tener compromiso visceral con afectación pulmonar, gastrointestinal o de sistema nervioso central. No hay estudios clínicos que comparen tratamientos específicos para la prototecosis. Los antimicóticos como ketoconazol, itraconazol, fluconazol, anfotericina B desoxicolato o liposomal son los fármacos más utilizados siendo la anfotericina B la muestra la mejor actividad contra *Prototheca spp.* Este paciente debería recibir anfotericina como tratamiento de criptococosis y prototecosis por al menos 4 a 6 semanas y posterior manejo con fluconazol vía oral como terapia de consolidación al menos un año. ⁽²²⁾

EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento de inducción con anfotericina B desoxicolato a 0,7 mg/kg/d y fluconazol 1 200 mg diario por 4 semanas. Se continuó con curaciones de las úlceras del antebrazo las cuales presentaron lenta mejoría (figura 4). Se planeó la realización de una cirugía hipofisaria una vez que paciente presente mejoría clínica.



Figura 4. Lesión ulcerativa en antebrazo derecho. Luego de tratamiento antibiótico y curaciones.

El paciente tuvo *múltiples complicaciones durante su estancia hospitalaria*, con elevaciones de los niveles de creatinina atribuidos al uso de anfotericina; además presentó una trombosis venosa profunda de vena subclavia izquierda por lo que se inició anticoagulación con enoxaparina, posteriormente presentó cuadro de choque séptico por neumonía intrahospitalaria y falla multiorgánica que fue tratado con antibióticos de amplio espectro sin respuesta adecuada y falleció el día 106 de hospitalización. No se pudo realizar la cirugía del adenoma hipofisario.

DIAGNÓSTICO FINAL

- *Enfermedad de Cushing*
- *Criptococosis diseminada*
- *Infección por Protothecosis*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newell-Price J, Grossman A. Diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2087-8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)99091-8.
2. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 May;7(5):257-66. doi: 10.1038/nrendo.2011.40. Epub 2011 Mar

22. Erratum in: *Nat Rev Endocrinol*. 2011 May;7(5):following 266.
3. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Toja P, Alesina PF, Petersenn S, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(2):371-7. doi: 10.1210/jc.2005-1542. Epub 2005 Nov 8.
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
5. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5593-602. doi: 10.1210/jc.2003-030871.
6. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
7. Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *J Endocrinol Invest*. 1998 May;21(5):329-33. doi: 10.1007/BF03350337.
8. Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, et al. Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 8;10:766. doi: 10.3389/fendo.2019.00766.
9. Petersenn S. Biochemical diagnosis of Cushing's disease: Screening and confirmatory testing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan;35(1):101519. doi: 10.1016/j.beem.2021.101519.
10. Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome: A Review. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):170-181. doi: 10.1001/jama.2023.11305.
11. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
12. Shepard MJ, Mehta GU, Xu Z, et al. Technique of Whole-Sellar Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results from a Multicenter, International Cohort Study. *World Neurosurg*. 2018 Aug;116:e670-e679. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.067.
13. Reincke M, Ritzel K, Oßwald A, et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M23-32. doi: 10.1530/EJE-15-0265.
14. Limumpornpetch P, Morgan AW, Tiganeşcu A, et al. The Effect of Endogenous Cushing Syndrome on All-cause and Cause-specific Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):2377-2388. doi: 10.1210/clinem/dgac265.
15. Yu Y, Chen H, Li S, Liu W, Fu M. Simultaneous infection with *Fusarium proliferatum* and *Prototheca wickerhamii* localized at different body sites. *Med Mycol Case Rep*. 2023 Sep 21;42:100610. doi: 10.1016/j.mmcr.2023.100610.
16. Seok JY, Lee Y, Lee H, Yi SY, Oh HE, Song JS. Human cutaneous protothecosis: report of a case and literature review. *Korean J Pathol*. 2013 Dec;47(6):575-8. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.6.575.
17. Kano R. Emergence of fungal-like organisms: *Prototheca*. *Mycopathologia*. 2020 Oct;185(5):747-754. doi: 10.1007/s11046-019-00365-4..
18. Drummond MR, Santos LSD, Souza LB, et al. Detection of *Bartonella henselae* DNA in the blood of patients with livedoid vasculopathy. *An Bras Dermatol*. 2023 Jul-Aug;98(4):472-479. doi: 10.1016/j.abd.2022.07.007.
19. Kyriakoudi A, Pontikis K, Tsaraklis A, et al. Cutaneous Vasculopathy in a COVID-19 Critically Ill Patient: A Histologic, Immunohistochemical, and Electron Microscopy Study. *Case Rep Crit Care*. 2021 Apr 3;2021:6644853. doi: 10.1155/2021/6644853.
20. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug;24(8):e495-e512. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4. Epub 2024 Feb 9. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug;24(8):e485. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00426-2.
21. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PLoS One*. 2013;8(3):e60431. doi: 10.1371/journal.pone.0060431.
22. Lass-Flörl C, Mayr A. Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Apr;20(2):230-42. doi: 10.1128/CMR.00032-06.