

Informe de casos

Insuficiencia suprarrenal primaria después de infección por SARS-CoV-2: reporte de un síndrome post COVID-19

[Primary adrenal insufficiency after SARS-CoV-2 infection: report of a post-COVID-19 syndrome]

Fernando Pérez López¹, Rodrigo Villalobos²

1) Departamento de Medicina Interna, Hospital Santo Tomás, Panamá, Rep. de Panamá;

2) Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Santo Tomás, Panamá, Rep. de Panamá.

Palabras Claves

Insuficiencia suprarrenal primaria, hormona adrenocorticotrópica, cortisol, COVID-19.

Keywords:

Primary adrenal insufficiency, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, COVID-19.

Correspondencia

Fernando Pérez López
fernando.perez.10@hotmail.com

Recibido

24 de octubre de 2023

Aceptado

30 de noviembre 2023

Publicado

31 de diciembre 2023

Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento el editorial.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran que el estudio no incluye pacientes para la generación de datos.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo.

Uso de datos

La información cruda anonimizada se compartirá a solicitud por el autor corresponsal.

Resumen

Introducción: Las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad por coronavirus-19 cada vez se hacen más evidentes. Se han reportado casos de isquemia o necrosis de las glándulas suprarrenales posterior a la infección del tracto respiratorio por el SARS-CoV-2, con manifestaciones clínicas compatibles con deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales.

Caso clínico: Se presenta el caso de un paciente sin antecedente de patología suprarrenal, ni uso de glucocorticoides con diagnóstico clínico de insuficiencia suprarrenal primaria, 21 días luego de recuperarse de una neumonía por SARS-CoV-2. La inmunohistoquímica realizada a la glándula suprarrenal del paciente confirmó la presencia del antígeno spike del SARS-CoV-2 en el parénquima corticosuprarrenal.

Conclusión: La insuficiencia suprarrenal primaria en este caso fue consecuencia de la infección previa por el SARS-CoV-2 que afectó negativamente la corteza suprarrenal. Al ser una complicación extrapulmonar de la COVID-19 poco frecuente, tener un umbral de sospecha clínica apropiado permite dar inicio temprano al manejo médico, disminuyendo en estos casos la probabilidad de desarrollar un desenlace fatal.

Abstract

Introduction: Extrapulmonary manifestations of coronavirus-19 disease are becoming increasingly evident. Cases of ischaemia or necrosis of the adrenal glands following SARS-CoV-2 infection of the respiratory tract have been reported, with clinical manifestations compatible with glucocorticoid, mineralocorticoid, and adrenal androgen deficiency.

Clinical case: We present the case of a patient with no history of adrenal pathology or glucocorticoid use with a clinical diagnosis of primary adrenal insufficiency, 21 days after recovering from SARS-CoV-2 pneumonia. Immunohistochemistry performed on the patients adrenal gland confirmed the presence of SARS-CoV-2 spike antigen in the adrenocortical parenchyma.

Conclusion: The primary adrenal insufficiency in this case was a consequence of previous SARS-CoV-2 infection that adversely affected the adrenal cortex. Being a rare extrapulmonary complication of COVID-19, having an appropriate clinical threshold of suspicion allows early initiation of medical management, decreasing the likelihood of developing a fatal outcome in these cases.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), un agente patógeno viral de nueva aparición reportado en Wuhan, China en diciembre de 2019. El mayor órgano afectado por esta condición es el árbol respiratorio, sin embargo, una característica llamativa del SARS-CoV-2 es su capacidad de afectar otros sistemas orgánicos [1]. A nivel de las glándulas suprarrenales, se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal primaria por infarto o hemorragia luego de la infección por SARS-CoV-2. Los casos de insuficiencia suprarrenal que de manera aguda se presenten asociados a hipotensión refractaria, hipoglicemia severa e hiponatremia sintomática deben levantar la sospecha clínica de estar ante una crisis adrenal, cuyo abordaje terapéutico debe ser iniciado tempranamente al estar vinculado con una alta mortalidad [2].

Caso Clínico

Paciente de 42 años con cuadro de una semana de evolución de debilidad generalizada, asociado a mareos, náuseas y múltiples vómitos de contenido alimentario motivo por el cual acude a atención médica en clínica particular en tres ocasiones sin mejoría clínica. Decide acudir al Hospital de Chepo en donde a su llegada cursa con episodio convulsivo tónico-clónico sin recuperación posterior de su estado neurológico, motivo por el cual se asegura vía aérea mediante intubación endotraqueal y es trasladado al Hospital Santo Tomás.

En los antecedentes médicos a destacar una hospitalización en febrero de 2022 en el Hospital Santo Tomás por neumonía por SARS-CoV-2. Resto de antecedentes personales patológicos y no patológicos no son contributivos.

Al examen físico presenta signos vitales con presión arterial en 100/60 mm Hg, frecuencia cardiaca en 82 latidos por minuto, frecuencia respiratoria en 16 ciclos por minuto, saturación de oxígeno en 99% y temperatura corporal en 36.5 °C. Se evidencia hiperpigmentación en áreas cutáneas, labios y en mucosa oral la cual además se encuentra deshidratada. Resto del examen físico no es contributivo.

En los laboratorios tomados a su ingreso se evidencia hipoglicemia severa, e hiponatremia hipoosmolar (Ver Tabla 1). Se le realizó una tomografía cerebral simple a su ingreso hospitalario en la cual no se presentaban hallazgos patológicos. Posteriormente se inicia manejo con hidrocortisona intravenosa, y se realiza reanimación hídrica con solución salina normal. Luego de su admisión hospitalaria se presentaron escasos episodios adicionales de hipoglicemia manejados con bolos intravenosos de dextrosa en agua al 50%. Se maneja en la unidad de cuidados intensivos, en donde se le extuba de ma-

Tabla 1. Estudios bioquímicos de ingreso del paciente

Parámetro	Resultado	Intervalo de referencia
Glucosa (mg/dL)	20	80 – 110
Sodio (mEq/L)	113	135 – 145
Potasio (mEq/L)	5.8	3.5 – 5.5
Osmolaridad sérica (mOsm/kg)	237	280 – 300
Osmolaridad en orina (mOsm/L)	456	600 – 900
Sodio en orina al azar (mmol/L)	96	30 – 90

Fuente: Laboratorio clínico del Hospital Santo Tomás

Imagen 1. Tomografía abdominal contrastada con protocolo adrenal



Fuente: Servicio de Radiología e Imagenología del Hospital Santo Tomás

nera exitosa a las 72 horas de su ingreso, y se traslada a sala de hospitalización al quinto día intrahospitalario. En sala de medicina interna se le inicia prednisona vía oral y se omite el manejo previo con hidrocortisona intravenosa.

Ante la sospecha diagnóstica de insuficiencia suprarrenal primaria se le indica en sala niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol 9 AM (Ver Tabla 2), tomografía abdominal contrastada

Tabla 2. Estudios que revelan insuficiencia suprarrenal primaria

Parámetro	Resultado	Intervalo de referencia
ACTH (pg/mL)	>1500	4.7 – 48.8
Cortisol 9AM (ug/dL)	1.6	1.7 – 14.1

Fuente: Laboratorio clínico SYNLAB Colombia

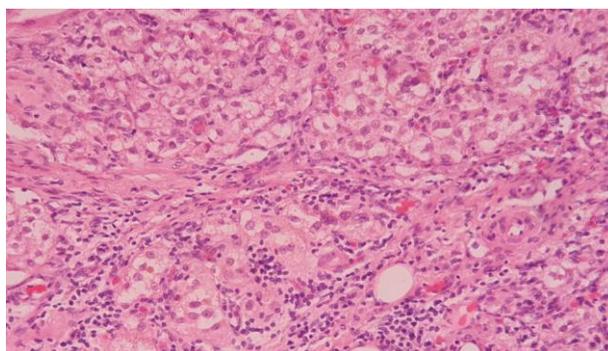
con protocolo adrenal (Ver Imagen 1), y biopsia excisional de glándula suprarrenal. La tomografía abdominal contrastada con protocolo adrenal reportó la presencia de lesiones nodulares en ambas glándulas suprarrenales con discreto realce heterogéneo con la administración de contraste intravenoso (Ver imagen 1, flechas amarillas). El reporte histopatológico de la biopsia excisional de la glándula suprarrenal demostró un reemplazo granulomatoso del parénquima suprarrenal con infiltrado linfocitario que rodea el tejido corticosuprarrenal en donde se identifican macrófagos que marcan positivos para el antígeno spike del virus SARS-CoV-2 (Ver imágenes 2 a 4).

El paciente cursó con mejoría significativa de su condición clínica de ingreso, no presentó nuevo episodio convulsivo ni deterioro hemodinámico o neurológico posterior, y se le dio egreso hospitalario con prednisona 7.5 mg vía oral cada día.

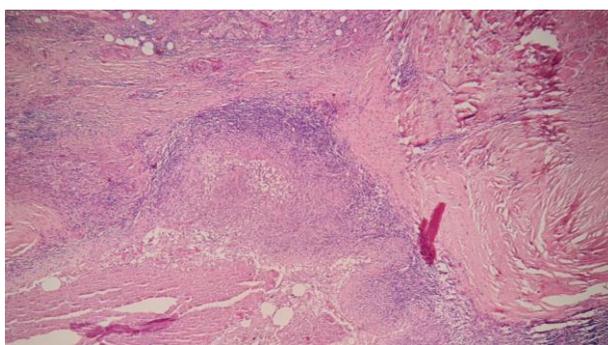
DISCUSIÓN

La insuficiencia suprarrenal primaria es un síndrome clínico potencialmente mortal causado por el daño a la corteza suprarrenal, que lleva a una deficiencia de mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos suprarrenales [3]. El cuadro clínico manifiesto de esta entidad no será evidente hasta que el 80% - 90 % de la corteza de ambas glándulas suprarrenales se encuentren afectadas. La principal causa de insuficiencia suprarrenal primaria en países desarrollados es la adrenalitis autoinmune, y en países en vías de desarrollo es la adrenalitis tuberculosa [4]. La incidencia mundial estimada de los casos de insuficiencia suprarrenal primaria se estima entre 0.5 – 0.6 casos por cada 100,000 habitantes [5].

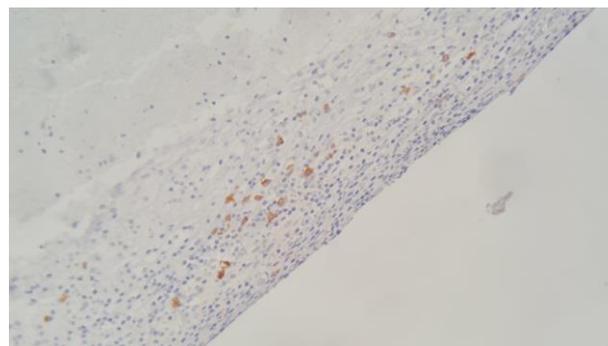
Los efectos a corto y largo plazo de la COVID-19 en el sistema endocrino están comenzando a ser documentados en la literatura [6]. El mecanismo fisiopatológico preciso mediante el cual el SARS-CoV-2 afecta negativamente las glándulas suprarrenales aún no se ha dilucidado con claridad. Se sabe que la destrucción de la glándula suprarrenal estará condicionada por isquemia o necrosis, y la disminución de la secreción de las hormonas adrenocorticales lleva a un aumento de la secreción de ACTH a

Imagen 2. Tejido suprarrenal residual infiltrado por linfocitos.

Tinción: hematoxilina & eosina. Magnificación: 200x.
Fuente: Servicio de Patología del Hospital Santo Tomás.

Imagen 3. Reemplazo granulomatoso del parénquima suprarrenal

Tinción: hematoxilina & eosina. Magnificación: 40x.
Fuente: Servicio de Patología del Hospital Santo Tomás

Imagen 4. Macrófagos positivos para antígeno spike del virus Sars-Cov-2 en los granulomas suprarrenales

Inmunohistoquímica Sars-Cov-2. Magnificación: 400x.
Fuente: Servicio de Patología del Hospital Santo Tomás

nivel de la adenohipófisis por la reducción de la retroalimentación negativa [7,8].

Entre las manifestaciones clínicas de la reducción de la secreción suprarrenal de cortisol se encuentran la aparición de debilidad generalizada, náu-

seas, vómitos, hiporexia, hipotensión postural, reseca de la piel, y deseos de ingerir sal de mesa [4]. Una característica distintiva en casos de insuficiencia suprarrenal primaria es presencia de hiperpigmentación cutánea en áreas foto expuestas, mucosa oral y en sitios de flexión por una mayor activación de los receptores de melanocortina 1 de la piel ante las elevadas concentraciones de ACTH, la cual es molecularmente similar a la hormona estimulante de melanocitos, y que no se encuentra incrementada en casos de insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria [9]. En los estudios bioquímicos se evidenciará hiponatremia por déficit de mineralocorticoides e hipoglicemia por el déficit de glucocorticoides [2]. En nuestro paciente, el hipoadrenalismo clínico no se manifiesta hasta después de su infección por COVID-19, lo que aumenta la sospecha de una asociación entre ambas condiciones.

En aquellos casos en los cuales el cortisol sérico en horas de la mañana, idealmente entre las 6:00 y 9:00 a.m., se encuentre menor a 3 mcg/dL o el cortisol en saliva a las 8:00 a.m. sea menor a 0.18 mcg/dL se debe sospechar de insuficiencia suprarrenal. La meta en estas circunstancias es confirmar la secreción disminuida de cortisol y determinar si la causa de la insuficiencia suprarrenal es primaria o central. La prueba de estimulación con ACTH nos permite confirmar la secreción disminuida de cortisol, en donde se le administra al paciente 250 mcg intravenoso de ACTH, y es concluyente cuando el nivel de cortisol sérico a los 60 minutos de administrada la ACTH es menor a 18 mcg/dL. Los niveles séricos de ACTH a las 8:00 a.m. mayores a 100 pg/mL en pacientes con secreción disminuida de cortisol confirmada nos permite diferenciar una insuficiencia suprarrenal primaria de causas centrales [9].

El diagnóstico de una crisis adrenal se debe considerar en aquellos pacientes que se presenten de manera aguda con hipocortisolismo asociado a hipotensión refractaria a manejo médico, hipoglicemia severa e hiponatremia sintomática [2]. El manejo en estos casos debe iniciarse lo antes posible al ser una causa importante de mortalidad en pacientes con insuficiencia suprarrenal [10]. Debe administrarse rápidamente 100 mg de hidrocortisona intravenoso, seguido de 200mg de hidrocortisona en infusión continua intravenosa o 50mg intravenosos cada 6 horas por 24 horas. La resucitación hídrica debe ser administrada a continuación luego de iniciado el bolo de hidrocortisona con solución salina normal, y de presentarse hipoglicemia el manejo indicado es mediante una infusión de dextrosa en agua al 25% y titular hasta lograr a niveles de normo glicemia en el paciente. Una vez estabilizado el cuadro de crisis adrenal, se puede hacer el cambio de glucocorticoides intravenosos a orales, apuntando a una disminución gradual de las dosis a largo plazo. En casos en donde se confirme una deficiencia plasmática de aldosterona, se recomienda iniciar la terapia de

reemplazo de mineralocorticoides con fludrocortisona oral. Los valores normales de presión arterial en conjunto con ninguna alteración de los electrolitos séricos son indicativos de una restitución apropiada de mineralocorticoides [9].

reportados casos, se han reportado pocos casos a nivel global de insuficiencia suprarrenal primaria posterior a infección por SARS-CoV-2, y hasta nuestro conocer no se han reportado casos de esta condición en la República de Panamá.

CONCLUSIONES

En pacientes recuperados de COVID-19 con evidencia de hiponatremia hipoosmolar, hipoglicemia e hipotensión arterial se debe tener un alto índice de sospecha de afectación de la función normal de las glándulas suprarrenales e incluir en el diagnóstico diferencial la posibilidad de estar ante la presencia de una insuficiencia suprarrenal. En casos agudos y severos en los que se manifiesten hallazgos compatibles con hipocortisolismo se debe mantener presente que el manejo oportuno de una crisis adrenal en el cuarto de urgencias tiene un impacto en la evolución y sobrevida del paciente.

REFERENCIAS

- [1] Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [INTERNET] 2020 Jul [consultado el 20 de septiembre de 2023];26(7):1017-1032. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
- [2] Sánchez J, Cohen M, Zapater J, Eisenberg Y. Primary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Infection. *AACE Clin Case Rep* [INTERNET] 2022 Mar-Apr [consultado el 20 de septiembre de 2023];8(2):51-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8590605>
- [3] Charmandari E, Nicolaidis N, Chrousos G. Adrenal insufficiency. *Lancet* [INTERNET] 2014 Jun 21 [consultado el 21 de septiembre de 2023];383(9935):2152-67. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61684-0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61684-0)
- [4] Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* [INTERNET] 2015 Mar [consultado el 21 de septiembre de 2023];3(3):216-26. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(14\)70142-1](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(14)70142-1)
- [5] Björnsdóttir S, Sundström A, Ludvigsson J, Blomqvist P, Kämpe O, Bensing S. Drug pres-

- cription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [INTERNET] 2013 May [consultado el 21 de septiembre de 2023];98(5):2009-18. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/5/2009/2536992>
- [6] Heidarpour M, Vakhshoori M, Abbasi S, Shafie D, Rezaei N. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *J Med Case Rep* [INTERNET] 2020 Aug 24 [consultado el 21 de septiembre de 2023];14(1):134. Disponible en: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-020-02461-2>
- [7] Kumar R, Guruparan T, Siddiqi S, Sheth R, Jacyna M, Naghibi M, et al. A case of adrenal infarction in a patient with COVID 19 infection. *BJR Case Rep* [INTERNET] 2020 Jun 4 [consultado el 21 de septiembre de 2023];6(3):20200075. Disponible en: <https://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjrcr.20200075>
- [8] Hashim M, Athar S, Gaba W. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep* [INTERNET] 2021 Jan 18 [consultado el 21 de septiembre de 2023];14(1):e237690. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/14/1/e237690>
- [9] Bornstein S, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer G, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [INTERNET] 2016 Feb [Consultado el 22 de septiembre de 2023];101(2):364-89. Disponible en: <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/primary-adrenal-insufficiency>
- [10] Puar T, Stikkelbroeck N, Smans L, Zelissen P, Hermus A. Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. *Am J Med* [INTERNET] 2016 Mar [consultado el 22 de septiembre de 2023];129(3):339e1-9. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(15\)00827-X](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(15)00827-X)