

SUY THƯỢNG THẬN Ở BỆNH NHÂN HIV/AIDS CÓ VIÊM MÀNG NÃO DO NẤM *CRYPTOCOCCUS*: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Du Trọng Đức¹, Võ Triều Lý^{2,3}, Hồ Nguyễn Ngọc Phương¹, Nguyễn Thị Như Quỳnh³,
Đào Nguyễn Bảo Trân¹, Nguyễn Hồng Đào¹, Hồ Đặng Trung Nghĩa¹, Nguyễn Lê Như Tùng³

Đặt vấn đề: Suy thượng thận tuy không phải là vấn đề hiếm gặp ở bệnh nhân (BN) nhiễm HIV nhưng thường bị bỏ sót trong thực hành lâm sàng. Bên cạnh nguyên nhân do nhiễm trùng cơ hội, một số thuốc điều trị có thể thúc đẩy hoặc gây ra tình trạng suy thượng thận.

Phương pháp: Mô tả ca lâm sàng và tổng quan y văn.

Mô tả ca bệnh: BN nam, 48 tuổi, nhập viện vì đau đầu kéo dài kèm sốt. BN được chẩn đoán viêm màng não do vi nấm *Cryptococcus neoformans* và được điều trị với amphotericin B truyền tĩnh mạch kèm fluconazol liều cao. Sau khi hoàn tất giai đoạn tấn công và cấy nấm DNT âm tính, BN xuất hiện sốt, buồn nôn, đầy bụng và tiến triển xấu về tri giác (lú lẫn, mất biểu cảm lời nói). Tại thời điểm đó, natri máu thấp kéo dài, tăng bạch cầu ái toan máu và tăng cao CRP. Động học cortisol máu buổi sáng có khuynh hướng giảm dần. Tình trạng BN cải thiện sau đó với điều trị sử dụng thuốc hydrocortison tiêm tĩnh mạch.

Bàn luận: Tuy không được thực hiện nghiệm pháp kích thích ACTH, các biểu hiện lâm sàng và nồng độ cortisol máu nền buổi sáng rất thấp ở BN phù hợp với chẩn đoán suy thượng thận. Đáp ứng với điều trị hydrocortison đã củng cố cho chẩn đoán này.

Kết luận: Suy thượng thận là vấn đề cần quan tâm ở các bệnh nhân lớn tuổi và có các biểu hiện lâm sàng gợi ý. Tuy hiếm gặp, sử dụng fluconazol liều cao vẫn có thể là nguyên nhân có thể gây ra suy thượng thận và các bác sĩ lâm sàng cần cảnh giác với căn nguyên này.

Từ khóa: Suy thượng thận, fluconazol, viêm màng não, *Cryptococcus*, cortisol.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thượng thận là hội chứng gồm các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng có liên quan đến tình trạng thiếu hụt tuyệt đối hoặc tương đối hormone corticosteroid do tuyến thượng thận sản xuất. Riêng ở các bệnh nhân nhiễm HIV, tần suất suy thượng thận được báo cáo từ 19 - 26%^{1,2}. Các nguyên nhân gây suy thượng thận ở bệnh nhân nhiễm HIV tương đối đa dạng nhưng hội chứng này lại thường bị bỏ sót³. Ngoài hai nhóm nguyên nhân phổ biến là các bệnh lý

nhiễm trùng cơ hội và tình trạng lạm dụng corticoid trước đó, một số thuốc điều trị khác ở bệnh nhân nhiễm HIV có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa hormone steroid trong cơ thể³. Chúng tôi báo cáo một trường hợp suy thượng thận ở bệnh nhân viêm màng não do nấm *Cryptococcus* nhiễm HIV được điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới và thảo luận những điểm đặc biệt ở ca bệnh này.

MÔ TẢ CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 48 tuổi, cư ngụ ở Đồng Tháp, nhập viện vì đau đầu kéo dài kèm sốt trong 1 tháng. Bệnh nhân cùng gia đình làm nghề chài lưới nhiều năm ở Campuchia, về lại Việt Nam định cư khoảng 6 năm nay. Trước nhập viện 3 tháng, BN có sụt cân khoảng 10% trọng lượng cơ thể kèm mệt mỏi, sốt, ớn lạnh, thỉnh thoảng có đau đầu từng cơn nhưng không đau liên tục. Xét nghiệm HIV 3 test dương tính nên được khởi động ARV (sử dụng Acriptega) tại y tế địa phương. Sau điều trị ARV, bệnh nhân thấy tổng trạng khỏe hơn, hết sốt, ăn uống khá.

⁽¹⁾ Bộ môn Nhiễm, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

⁽²⁾ Bộ môn Nhiễm, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

⁽³⁾ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

Ngày nhận bài: 14/3/2024

Ngày phản biện xong: 25/3/2024

Ngày duyệt đăng: 25/5/2024

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Du Trọng

Đức, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Điện thoại: 0907490918. Email: ducdt@pnt.edu.vn

Một tháng nay, bệnh nhân xuất hiện đau đầu và sốt trở lại dù vẫn tuân thủ đều đặn thuốc ARV. Đau âm ỉ khắp đầu, cường độ ngày càng tăng dần kèm sốt. Ngoài ra, bệnh nhân phát hiện ở vùng gối phải có vết loét, diện tích 0,5 x 1 cm, rỉ dịch vàng, không đau nhưng vết loét không lành (xem Hình 1). BN

khai không hề có va đập hay chấn thương gì ở vùng gối trước đó. Do tình trạng đau đầu và sốt ngày càng tăng, BN đến khám tại bệnh viện địa phương và được chuyển Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới. Khám lâm sàng tại thời điểm nhập viện nghi ngờ tình trạng viêm màng não (xem Bảng 1).

Bảng 1. Tình trạng lâm sàng lúc nhập viện (27/12/2023)

BN tỉnh, GCS = 15. Đau đầu nhiều. Niêm hồng vừa Hạch ngoại vi không to Không kiểu hình Cushing	Chiều cao: 172 cm Cân nặng: 53 kg BMI = 17,9
Mạch: 120 lần/phút Huyết áp: 130/80 mmHg Nhiệt độ: 38,5 độ C Nhịp thở: 24 lần/phút	Cổ cứng (+), Kernig: Âm, Brudzinski: Âm Không liệt dây sọ, không yếu liệt vận động Vết loét da ở mặt trước gối Phải, rỉ dịch, kích thước 0,5 x 1 cm Các cơ quan khác bình thường

Các kết quả huyết học và sinh hóa máu của BN trong giới hạn bình thường. Soi dịch vết loét ở gối phải không thấy nấm nhưng quan sát thấy 7 trực khuẩn kháng toan cồn. Kết quả dịch não tủy ghi nhận có tình trạng viêm màng não: dịch mờ, bạch cầu: 208/mm³ (đơn nhân: 97%); đạm tăng 2,03 g/L; đường DNT/máu giảm (2,6/5 mmol/L), lactat tăng nhẹ 3,91 mmol/L. Kết quả soi vi trùng, nấm đều âm tính trong dịch não tủy. Hội chẩn chuyên khoa lao được đề nghị điều trị với phác đồ SRHZ kèm dexamethason, với chẩn đoán là lao da, chưa loại trừ lao màng não/nhiễm HIV.

Sau đó, kết quả xét nghiệm có thêm là test nhanh tìm kháng nguyên nấm *Cryptococcus* (CrAg) trong dịch não tủy dương tính, Gene Expert dịch não tủy và soi lao dịch não tủy bằng phương pháp nhuộm Ziehl-Neelsen cải tiến đều âm tính. Chẩn đoán của chúng tôi tại thời điểm này là: viêm màng não do nấm *Cryptococcus spp* - lao da/nhiễm HIV. Bệnh nhân được điều trị tấn công với amphotericin B truyền tĩnh mạch (liều 1 mg/kg/ngày) phối hợp với fluconazol uống liều cao 1200 mg/ngày. Đồng thời, bệnh nhân vẫn dùng tiếp aciprtega (TDF/3TC/DTG), bổ sung thêm DTG 50 mg ngày và sử dụng kháng lao theo phác đồ SRHZ. Chúng tôi không sử dụng dexamethason ở ca bệnh này. Kết quả cấy dịch não tủy trả về sau đó 4 ngày cho thấy phân lập được *Cryptococcus neoformans*. Số lượng CD4 tại thời điểm nhập viện là 265 tế bào/mm³.



Hình 1. Vết loét do lao da ở gối (P)

Trong quá trình điều trị tấn công viêm màng não nấm, BN được nhận thêm 4 lần chọc dò tủy sống giải áp. Kết quả cấy nấm dịch não tủy (mẫu ngày 08/01/2024) âm tính. Từ ngày 11/01/2024, BN được chuyển điều trị củng cố với fluconazol 900 mg/ngày. Kháng lao SRHZ và thuốc ARV (aciprtega) vẫn được tiếp tục.

Tuy nhiên, diễn tiến lâm sàng sau đó tiến triển xấu hơn. Từ ngày 26/01/2024, bệnh nhân không nhức đầu, không mờ mắt, vẫn tỉnh táo nhưng có cảm giác chướng bụng, thường xuyên buồn nôn và nôn nhiều lần, ăn uống rất kém. Từ trưa ngày 28/01/2024, bệnh nhân tiếp xúc rất kém, hỏi chuyện chỉ trả lời được tên, thân nhiệt 37,8°C, các dấu hiệu sinh tồn khác trong giới hạn bình thường. Xét nghiệm cortisol máu sáng



(8 giờ, 20/01/24) là 8,7 $\mu\text{g/dL}$ (ngưỡng bình thường tại BV BÑĐ: 3,7 - 19,4 $\mu\text{g/dL}$). Xét nghiệm tuyến giáp (TSH và FT4) trong giới hạn bình thường. MRI sọ não không ghi nhận thấy bất thường tín hiệu nhu mô não và không bất thường cấu trúc tuyến yên. Kết quả khảo sát DNT vào ngày 30/01/2024 cho thấy các xét nghiệm tế bào và sinh hóa đều có khuynh hướng cải thiện hơn so với trước đó (xem Bảng 2).

Bảng 2. Diễn tiến dịch não tủy trước và sau điều trị kháng nấm

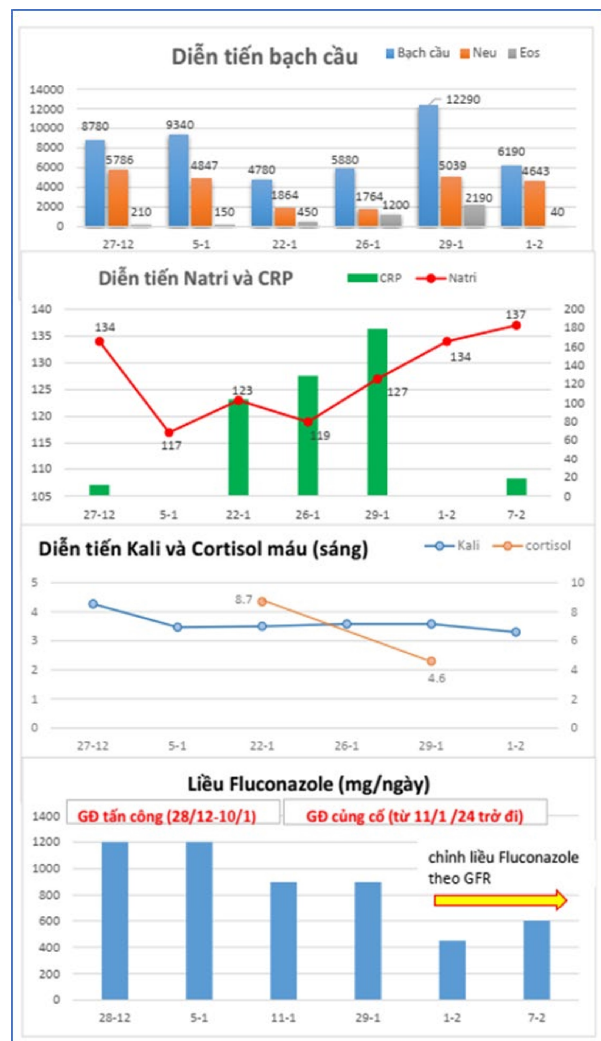
	DNT lúc nhập viện (27/12/2023)	DNT ngày 30/01/2024
Bạch cầu (tế bào/ mm^3)	208	58
% đơn nhân	97%	98%
Đạm (g/L)	2,03	0,82
Tỷ lệ đường DNT/máu	2,6/5,0	3,7/8,3
Cấy vi trùng DNT	Âm tính	Âm tính
Cấy nấm DNT	Dương tính	Âm tính
Soi AFB/ DNT	Âm tính	Âm tính

Ngoài ra, không ghi nhận viêm màng não nấm tái phát (cấy nấm dịch não tủy ngày 30/01/2024 vẫn âm tính) và cũng không phân lập được tác nhân vi sinh nào khác trong dịch não tủy (soi lao, PCR *Herpes simplex*, PCR *Varicella zoster* trong dịch não tủy đều âm tính).

Do chức năng thận tiến triển xấu hơn, từ ngày 31/01/2024, BN được điều chỉnh liều thuốc kháng lao: Ngưng rifampicin, giảm liều streptomycin (còn 0,75 g/ngày), tiếp tục INH, PZA và EMB. Từ ngày 03/02/2024, ngưng streptomycin và PZA, đổi sang phác đồ kháng lao INH, EMB và levofloxacin.

Xét nghiệm cortisol máu sáng (8 giờ, 29/01/24) tiếp tục giảm, chỉ còn 4,6 $\mu\text{g/dL}$. Diễn tiến các xét nghiệm công thức máu, điện giải đồ, CRP máu được trình bày chi tiết ở hình 2. Do nghi ngờ tình trạng tri giác tiến triển xấu và các bất thường xét nghiệm hiện diện ở bệnh nhân có liên quan đến tình trạng suy thượng thận, chúng tôi quyết định điều trị hydrocortison tiêm tĩnh mạch 50 mg mỗi 6 giờ trong 4 ngày (bắt đầu từ 29/01/2024). Tri giác BN cải thiện dần và natri máu trở về bình thường. Số lượng eosinophil máu và nồng độ CRP cũng giảm đáng kể sau đó. Liều hydrocortison điều trị được giảm dần. Chức năng thận cải thiện nên bệnh nhân được dùng lại kháng lao theo phác đồ SHZE.

Tại thời điểm xuất viện, bệnh nhân khỏe, tri giác tỉnh táo, không sốt và không còn buồn nôn. Vết loét da ở gối phải đã khô dần, không còn rỉ dịch. Xét nghiệm ion đồ máu, công thức máu và CRP đều bình



Hình 2. Diễn tiến xét nghiệm trong quá trình điều trị (trước và sau chẩn đoán suy thượng thận)

thường. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị ngoại trú với prednisolon liều 2,5 mg/ngày (đang giảm liều dần) cho tình trạng suy thượng thận. Ngoài ra, bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị aciprtega, fluconazol liều duy trì (150 mg/ngày) và thuốc kháng lao SHZE.

BÀN LUẬN

Về chẩn đoán nhiễm trùng cơ hội

Đây là trường hợp đặc biệt khi bệnh nhân hiện diện cùng lúc nhiễm trùng cơ hội do hai tác nhân khác nhau: Viêm màng não do vi nấm *Cryptococcus neoformans* và lao da (nghĩ nhiều do *Mycobacteria tuberculosis*). Bên cạnh đó, điểm thú vị còn ở chỗ đây là ca bệnh có biểu hiện của hội chứng viêm phức hồi miễn dịch (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome-IRIS). Biểu hiện viêm màng não xuất hiện sau khi bệnh nhân đã điều trị ARV hơn 1 tháng. Bên cạnh đó, chúng ta cần nhấn mạnh vai trò của xét nghiệm test nhanh tìm kháng nguyên vi nấm *Cryptococcus* (CrAg). Mặc dù kết quả nhuộm mực tàu âm tính, nhưng xét nghiệm CrAg dương tính trong dịch não tủy đã giúp chẩn đoán viêm màng não do nấm *Cryptococcus* sớm hơn mà không cần chờ đến khi có kết quả cấy nấm. Điều này cũng phù hợp với ghi nhận trong các nghiên cứu trước đó về độ nhạy cao của xét nghiệm CrAg dịch não tủy so với nhuộm mực tàu⁴.

Về chẩn đoán suy thượng thận

Nồng độ natri máu bắt đầu giảm rõ (117 mmol/L) từ ngày 05/01/2024, sau ít nhất 9 ngày dùng fluconazol liều 1200 mg/ngày. Liều fluconazol uống được giảm còn 900 mg/ngày kể từ ngày 11/01/2024 nhưng diễn tiến natri máu vẫn thấp kéo dài và đáp ứng rất kém với bù natri ưu trương. Dù kali máu không tăng, nhưng hiện diện các bất thường xét nghiệm khác bao gồm: Tăng eosinophil máu và tăng CRP. Song song đó, bệnh nhân có biểu hiện đầy bụng, đau bụng âm ỉ và buồn nôn kéo dài. Tình trạng ý thức bệnh nhân cũng diễn tiến xấu dần, song hành với các bất thường về xét nghiệm.

Tuy bệnh nhân không được thực hiện nghiệm pháp kích thích ACTH, nhưng động học của cortisol máu nền buổi sáng cho thấy khuynh hướng giảm dần: Từ 8,7 giảm còn 4,6 µg/dL. Nồng độ cortisol máu < 5 µg/dL (138 nmol/L) thời điểm buổi sáng sớm (từ 6 giờ đến 9 giờ) hoặc trong bối cảnh stress giúp

gợi ý mạnh chẩn đoán suy thượng thận⁵; trong khi đó nồng độ > 20 µg/dL (550 nmol/L) loại trừ chẩn đoán này⁶. Theo nghiên cứu của Erturk và cộng sự, nồng độ cortisol máu nền buổi sáng < 5 µg/dL có độ nhạy chỉ 36%, nhưng độ đặc hiệu lên đến 100% trong chẩn đoán suy thượng thận⁷. Các nghiên cứu trước đây ghi nhận tăng eosinophil máu hiện diện ở 50% các bệnh nhân suy thượng thận⁸. Trong khi đó, tăng CRP máu cũng gặp ở các bệnh nhân có suy thượng thận cấp và nồng độ CRP sẽ giảm dần sau khi điều trị hydrocortison⁹. Katabami ghi nhận ở bệnh nhân suy thượng thận cấp (adrenal crisis), CRP máu > 13 mg/L có độ nhạy 84,4% và độ đặc hiệu 94,9% trong chẩn đoán¹⁰. Sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác gây rối loạn ý thức (viêm màng não nấm tái phát, hội chứng viêm phức hồi miễn dịch kiểu nghịch thường, các nhiễm trùng thần kinh trung ương khác ngoài viêm màng não nấm), các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân gợi nhiều đến suy thượng thận. Sự cải thiện về ý thức của bệnh nhân và biến đổi xét nghiệm sau điều trị hydrocortison củng cố thêm cho chẩn đoán này.

Về nguyên nhân suy thượng thận

Chẩn đoán nguyên nhân suy thượng thận cũng là vấn đề cần đặt ra. Ở bệnh nhân này, chúng tôi không ghi nhận triệu chứng Cushing ở thời điểm nhập viện. Ngoài ra, bệnh nhân không sử dụng corticoid trước đó. Bệnh nhân không có biểu hiện sạm niêm mạc, không tăng kali máu và không hạ huyết áp tư thế nên ít nghĩ đến suy thượng thận nguyên phát (bệnh Addison).

Dù không thực hiện được CT-scan bụng (do rào cản về chi phí) nhưng kết quả siêu âm bụng không ghi nhận thấy bất thường cấu trúc ở tuyến thượng thận hai bên và các biểu hiện của tình trạng suy thượng thận xuất hiện sau khi cấy nấm dịch não tủy đã âm tính nên ít nghĩ đến suy thượng thận trong bối cảnh nhiễm nấm *Cryptococcus* lan tỏa và vi nấm xâm lấn tuyến thượng thận. Xét nghiệm soi dịch vết thương phát hiện thấy trực khuẩn kháng toan còn nhưng xét nghiệm tìm kháng nguyên vi trùng lao (Determine™ TB LAM-Ag) trong nước tiểu và cấy máu tìm *Mycobacteria* (chai cấy máu BACTECTM Myco/F lytic) đều âm tính nên chúng tôi không nghĩ đến lao lan tỏa dẫn đến lao tuyến thượng thận. Xét nghiệm kháng thể kháng giang mai âm tính trong máu nên cũng loại trừ tác nhân này gây ảnh hưởng đến tuyến thượng thận.



Suy thượng thận liên quan đến các thuốc kháng nấm nhóm azole thường được báo cáo nhiều nhất ở bệnh nhân sử dụng ketoconazol. Ketoconazol ức chế cytochrome P-450 của nấm nhưng đồng thời cũng ức chế cytochrome P-450 của tế bào người, từ đó làm giảm sinh tổng hợp hormon steroid ở các tuyến nội tiết trong cơ thể. Trong khi đó, quan niệm cũ trước đây cho rằng fluconazol không gây ra suy thượng thận như các thuốc kháng nấm khác cùng nhóm. Ở ca bệnh của chúng tôi, các biểu hiện gợi ý suy thượng thận (lâm sàng và xét nghiệm) xuất hiện rõ ràng sau một thời gian bệnh nhân sử dụng liều cao fluconazol.

Nghiên cứu của Echkoﬀ và cộng sự chỉ ra rằng, fluconazol có tính chọn lọc cao đối với cytochrome P-450 của tế bào nấm hơn so với ketoconazol¹¹. Điều này có thể giải thích được phần nào tại sao fluconazol có khuynh hướng ít gây suy thượng thận hơn so với ketoconazol. Bên cạnh đó, tác động ức chế tuyến thượng thận của fluconazol xảy ra phụ thuộc liều, với nồng độ fluconazol gấp 2 lần so với ketoconazol để gây ra tác động này¹¹. Mặc dù tương đối hiếm gặp, suy thượng thận do sử dụng fluconazol liều cao cũng được báo cáo rải rác trong y văn (xem Bảng 3).

Bảng 3. Các báo cáo ca bệnh suy thượng thận liên quan đến fluconazol

Tác giả	Mô tả ca bệnh	Xét nghiệm HIV	Liều fluconazol
Gradon ¹²	Nam, 39 tuổi, nhập viện vì sụt cân, nuốt đau, sốt. Điều trị fluconazol vì nấm thực quản. Triệu chứng suy thượng thận cấp xuất hiện sau 3 tuần dùng fluconazol	(+)	200 mg/ngày
Albert ¹³	Nam, 77 tuổi, chẩn đoán: Ung thư thực quản. Điều trị fluconazol tiêm tĩnh mạch do dịch rửa phế quản (+) <i>Candida</i> . Trước khi dùng fluconazol, BN có điều trị với dexamethason và megestrol acetat Đáp ứng với nghiệm pháp kích thích ACTH (test cosyntropin) phục hồi bình thường sau khi ngừng fluconazol	Không	Khởi đầu: 1 liều 800 mg, sau đó 400 mg/ngày trong 9 ngày
Albert ¹³	Nữ, 66 tuổi, tiền căn: Vảy nến, viêm gan siêu vi C, xơ gan. Nhập viện vì viêm đa khớp nhiễm trùng Cấy đàm mọc nấm <i>Candida</i> . Khởi đầu điều trị với fluconazol uống Do vẫn còn phân lập được <i>Candida</i> trong đàm nên chuyển sang fluconazol tiêm tĩnh mạch Không đáp ứng với nghiệm pháp kích thích ACTH sau 24-36 giờ dùng fluconazol liều cao. Sau khi ngừng fluconazol 5 ngày, kết quả cải thiện khi thực hiện lặp lại kích thích với cosyntropin	Không	Ngày 1: liều 200 mg/ngày, sau đó giảm còn 100 mg/ngày trong 4 ngày kể do suy thận. Ngưng fluconazol uống 1 ngày, sau đó dùng fluconazol tiêm mạch 800 mg/ngày liều đầu, rồi chuyển 400 mg/ngày
Krishnan ¹⁴	Nam, 38 tuổi, cơ địa béo phì, tiền căn có hội chứng ngưng thở lúc ngủ và đa hồng cầu thứ phát Sử dụng kháng sinh và fluconazol để điều trị viêm phổi theo kinh nghiệm Nghiệm pháp kích thích ACTH đáp ứng bình thường trước dùng fluconazol Triệu chứng suy thượng thận cấp xuất hiện sau 2 ngày dùng fluconazol Sau ngừng fluconazol 10 ngày, lặp lại nghiệm pháp kích thích ACTH cho thấy phục hồi đáp ứng của tuyến thượng thận	Không	Liều 400 mg/ngày, tiêm tĩnh mạch (dùng trong 9 ngày)

KẾT LUẬN

Suy thượng thận là vấn đề cần quan tâm ở các bệnh nhân lớn tuổi và có các biểu hiện lâm sàng gợi ý. Tuy hiếm gặp, sử dụng fluconazol liều cao vẫn có thể là nguyên nhân gây ra suy thượng thận. Các bác sĩ lâm sàng cần cảnh giác với căn nguyên suy thượng thận do thuốc ở bệnh nhân nhiễm HIV, khi các đối

tượng này thường được sử dụng các thuốc kháng nấm nhóm azole.

LỜI CẢM ƠN

ThS.BS. Du Trọng Đức có nhận được tài trợ từ Chương trình Học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), với mã số học bổng là: VINIF.2023.TS022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Prasanthai V, Sunthornyothin S, Phowthongkum P, Suankratay C. Prevalence of adrenal insufficiency in critically ill patients with AIDS. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(9):1768-74.
2. Piedrola G, Casado JL, Lopez E, et al. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(1):97-101.
3. Nassoro DD, Mkhosi ML, Sabi I, et al. Adrenal Insufficiency: A Forgotten Diagnosis in HIV/AIDS Patients in Developing Countries. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:2342857.
4. Bùi Thị Bích Hạnh, Nguyễn Văn Vĩnh Châu. Lượng giá test nhanh phát hiện kháng nguyên nấm CrAg LFA trong chẩn đoán viêm màng não nấm do *Cryptococcus neoformans* trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. *Y học TP. Hồ Chí Minh.* 2016;20(1):192-7.
5. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4245-53.
6. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):767-75, ix.
7. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2350-4.
8. Ekpebegh CO, Ogbera AO, Longo-Mbenza B, et al. Basal cortisol levels and correlates of hypoadrenalism in patients with human immunodeficiency virus infection. *Med Princ Pract.* 2011;20(6):525-9.
9. Imaoka Y, Kuranishi F, Ogawa Y, Okuda H, Nakahara M. Adrenal failure due to bilateral adrenal metastasis of rectal cancer: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;31:1-4.
10. Katabami T, Tsukiyama H, Tanabe M, et al. Development of a simple prediction model for adrenal crisis diagnosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):13546.
11. Eckhoff C, Oelkers W, Bahr V. Effects of two oral antimycotics, ketoconazole and Fluconazol, upon steroidogenesis in rat adrenal cells in vitro. *J Steroid Biochem.* 1988;31(5):819-23.
12. Gradon JD, Sepkowitz DV. Fluconazol-associated acute adrenal insufficiency. *Postgrad Med J.* 1991;67(794):1084-5.
13. Albert SG, DeLeon MJ, Silverberg AB. Possible association between high-dose Fluconazol and adrenal insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001;29(3):668-70.
14. Santhana Krishnan SG, Cobbs RK. Reversible acute adrenal insufficiency caused by Fluconazol in a critically ill patient. *Postgrad Med J.* 2006;82(971):e23.



ADRENAL INSUFFICIENCY IN A HIV-INFECTED PATIENT DIAGNOSIS WITH CRYPTOCOCCAL MENINGITIS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Introduction: Although adrenal insufficiency is not an uncommon problem in persons living with HIV, it is often unnoticed in clinical practice. In addition to causes due to opportunistic infections, some kinds of treatment may promote or lead to adrenal suppression.

Methods: A descriptive case report and literature review.

Case presentation: A 48-year-old man who was diagnosed with HIV/AIDS and received ARV treatment (acriptega) one and a half months ago was admitted because of prolonged headache and fever. As a result, his diagnosis was *Cryptococcus neoformans* meningitis, so he was treated with amphotericin B infusion and oral high dose fluconazol. After 14 days of induction phase, fungal CSF culture was negative. However, this patient had fever, nausea, indigestion and neurological deterioration (confusion, expressive aphasia). At that time, he had prolonged hyponatremia, eosinophilia and high level of C-reactive protein. The kinetics of his basal morning plasma cortisone showed a decreasing trend. His situation improved significantly with intravenous hydrocortison.

Discussions: Even though ACTH stimulate test was not performed, his symptoms and low level of morning plasma cortisone were consistent with adrenal insufficiency. His response to intravenous hydrocortison contributed to strengthening the diagnosis.

Conclusions: Adrenal insufficiency is the diagnosis should be considered in elderly patients with suggested symptoms. Despite the fact that it is rare, high dose fluconazol maybe a culprit leads to adrenal suppression. Therefore, physicians need to pay attention to this drug as a cause of adrenal insufficiency.

Keywords: Adrenal insufficiency, fluconazol, *Cryptococcus*, meningitis, cortisol.