

HISTOPLASMOSE ADRENAL BILATERAL: UM RELATO DE CASO

Mônica Moka Hasse¹; Guilherme Stradiotto Batistella²; Lucas Rodrigues Ruaro³; Verônica Kasper⁴; Martina Dominick Rehn⁵; Edinês Carolina Pedro⁶; Poliana Tomczak⁷; Luiz Alberto Fontoura Pereira⁸

RESUMO

As glândulas adrenais ou suprarrenais estão situadas nos polos superiores dos rins e pesam certa de 6 a 11 gramas. São divididas em duas partes: o córtex e a medula. Por possuírem seu próprio sistema de suporte sanguíneo e serem glândulas muito vascularizadas (formam o plexo subcapsular) podem ser acometidas mais facilmente por metástases, infecções ou doenças autoimunes. No caso de infecções como as causadas pela histoplasmose, essas massas fúngicas simulam massas neoplásicas. O quadro clínico causado por essas infecções geralmente se inicia com perda de peso (sem intenção), fadiga, desânimo, hiperpigmentação da pele, hipotensão ortostática, hipoglicemia, náuseas e vômitos. O diagnóstico se faz por meio de exames de imagem, nas quais é possível observar massas fúngicas nas adrenais, sendo confirmado através da tomografia computadorizada. O tratamento é realizado com o uso de antifúngicos, especialmente itraconazol.

Palavras-chave: glândulas adrenais, histoplasmose, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento.

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde (AIPS).

¹ Estudante do Curso de Medicina. Universidade Franciscana. E-mail: monica_hasse@hotmail.com

² Estudante do Curso de Medicina. Universidade Franciscana. E-mail: gguilhermestradiotto@gmail.com

³ Estudante do Curso de Medicina. Universidade Franciscana. E-mail: rodrigues.ruaro99@gmail.com

⁴ Estudante do Curso de Medicina. Universidade Franciscana. E-mail: veerokasper@gmail.com

⁵ Estudante do Curso de Medicina. Universidade Franciscana. E-mail: martina.rehn@hotmail.com

⁶ Estudante do Curso de Medicina. Universidade Franciscana. E-mail: edinescp@gmail.com

⁷ Estudante do Curso de Medicina. Universidade Franciscana. E-mail: politomczak@gmail.com

⁸ Orientador. Professor do Curso de Medicina. Universidade Franciscana. E-mail: lap.trevobranco@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O *Histoplasma Capsulatum* é um fungo dimórfico térmico, agente etiológico causador da Histoplasmose (HARRISON *et al.*, 2017). Endêmico em áreas da África, Sudeste Asiático, América do Norte, América do Sul, Europa Oriental e Meridional (JAYATHILAKE *et al.*, 2020), o histoplasma cresce em solos acidóticos e úmidos, ricos em excretas de pássaros e morcegos. A infecção se faz através da inalação de micélios, forma contagiosa do histoplasma, pela apresentação de micrólídeos. Quando esses atingem os alvéolos, são reconhecidos e apreendidos pelos macrófagos, dando início ao processo de imunidade celular com o recrutamento de neutrófilos e células NK. Caso o paciente seja imunocompetente, essas células de defesa conseguem formar granulomas mais eficientes os quais conseguem conter os microorganismos através da fibrose e calcificação. Se o paciente for imunodeprimido, é mais corriqueiro que a infecção se dissemine (HARRISON *et al.*, 2017). Mesmo que seja mais comum pacientes imunocompetentes serem assintomáticos, eles podem eventualmente desenvolver a forma disseminada. Quando isso ocorre, um dos órgãos mais comumente atingidos são as glândulas adrenais, podendo levar a insuficiência adrenal e a morte (COLIN, *et al.*, 2016)

Acredita-se que o principal motivo pelo acometimento das adrenais na histoplasmose disseminada seja em decorrência da produção e liberação de glicocorticóides pelas glândulas e ausência de células reticuloendoteliais (ROUBSANTHISUK *et al.*, 2002). A destruição ocorre diretamente pelo *Histoplasma Capsulatum*, ocasionando uma vasculite intra e extracapsular a qual cursa com isquemia e caseificação (WILLIAM *et al.*, 2005). Uma vez atingindo as adrenais, a infecção pode cursar com focos isolados de macrófagos corticais ou até mesmo a substituição do tecido adrenal pela forma granulomatosa com massas fúngicas calcificadas que em exames de imagem facilmente são confundidas com metástases ou tuberculose (JAYATHILAKE *et al.*, 2020). Tal patologia, quando leva a insuficiência adrenal, apresenta-se com febre, náuseas, vômitos, hipotensão postural, hipercalemia, hiponatremia, hiperpigmentação da pele, perda de peso e suores noturnos.

No entanto, para o paciente apresentar esses sintomas, a glândula deve ser destruída em torno de 90%, o que se torna raro na histoplasmose disseminada, já que outros sintomas levarão o paciente a procurar atendimento médico (FORTALEZA *et al.*, 2004). O diagnóstico é feito pela biópsia percutânea de fragmentos (“core biopsy”), dirigida por ecografia e/ou tomografia 7 computadorizada. Mas, a cultura do tecido fúngico é o padrão ouro para confirmar o diagnóstico (JAYATHILAKE *et al.*, 2020). A expectativa da apresentação desse caso clínico é de que possa ser compreendido melhor essa doença, além de agregar com informações imprescindíveis para um possível diagnóstico. Além disso, compreender quando é relevante questionar a possibilidade de se tratar de uma Insuficiência Adrenal devido a Histoplasmose Disseminada.

2. RELATO DE CASO

Paciente masculino, 67 anos, relata ter tido uma infância e desenvolvimento normais. Contou que aos 18 anos pesava em torno de 68 quilos e que quando casou-se, aos 26 anos, pesava 80 quilos. Chegou a pesar 106 quilos, mantendo-se hoje em 88 a 90 quilos. Há seis meses iniciou quadro de inapetência, distúrbios digestivos, redução de peso não intencional, desânimo, cansaço fácil e comportamento depressivo. Relata que devido a isso, há três meses a família resolveu tirar férias por um mês na praia, mas os sintomas persistiram e, somado a eles, os familiares começaram a perceber o surgimento de manchas escurecidas na pele, sem exposição solar (Figura 1). Refere que posteriormente iniciou com quadro de hipotensão postural e mais 6 quilos perdidos. Em razão disso, procurou atendimento médico sendo solicitado a internação hospitalar para investigação. Na cintilografia torácica e de ossos não foram observadas alterações. Na tomografia de abdômen foi possível notar aumento de volume de glândulas adrenais bilateralmente (Figura 3). Foi levantada a hipótese de metástase adrenal bilateral de etiologia a esclarecer. Dosagens laboratoriais revelaram quadro de hiponatremia, hipercalemia, cortisol plasmático reduzido e ACTH > 1000 PG/ML. O resultado do teste de injeção de Cortrosina IV evidenciou ausência de resposta do cortisol plasmático. Na punção aspirativa de adrenais, guiada por tomografia de abdômen, foi diagnosticado infecção fúngica maciça por Histoplasmose (Figura 04).

Foi iniciado tratamento com itraconazol, reposição de hidrocortisona oral, 10 mg três vezes ao dia, e 9-alfa-fludrocortisona 0,1 mg, em dias alternados. Após um mês e meio de tratamento, em uma nova tomografia computadorizada de abdômen, foi observado uma redução da massa fúngica em 80% em adrenal direita e 30% em adrenal esquerda.



Figura 01: Hiperpigmentação da pele.



Figura 02: Hiperpigmentação nas pregas palmares.

História Clínica:

Síndrome de Addison. Lesão expansiva de adrenal E de natureza a esclarecer. Tabagista.

Diagnóstico:

Adrenal, biópsias por agulha - histopatológico + pesquisa de fungos.

- **INFECÇÃO FÚNGICA MACIÇA EM AMOSTRA DE ADRENAL.**

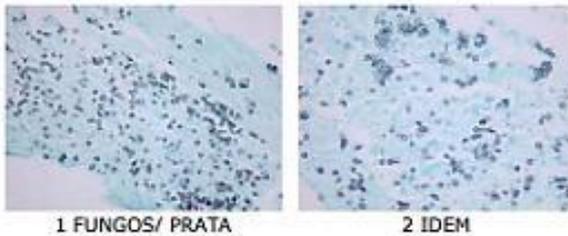
Macroscopia:

Em formol, em frasco identificado com o nome da paciente, dois fragmentos filiformes de tecido pardo-claro e elástico, medindo 1,2 cm de comprimento.

MT/1B/2F/MV

Microscopia:

A amostra mostra extensas áreas de necrose nas quais não se identificam elementos celulares viáveis. Parte da amostra contém estroma fibroso e presença de células de núcleos pequenos e monótonos, formando estruturas glandulares de aparência benigna, consistentes com tecido residual da adrenal. A coloração pela prata-metamina revela infecção maciça por elementos fúngicos leveduriformes, nos quais não é possível identificar multibrotamento.

**Nota:**

Em nosso serviço a identificação morfológica do fungo é feita quando se identificam elementos característicos, como o multibrotamento (*Paraccocidioides brasiliensis*) ou brotamento unipolar constante (*Histoplasma capsulatum*). No presente caso, tanto pode-se tratar de uma histoplasmose quanto de formas pequenas de *P. brasiliensis*, que ocorrem em pacientes imunodeprimidos.

Figura 03: Laudo Histopatológico

3. METODOLOGIA

O presente trabalho é caracterizado como um relato de caso, com abordagem qualitativa. Este estudo será realizado na Universidade Franciscana (UFN) e em um hospital privado na cidade de Santa Maria - Rio Grande do Sul (RS). Sua população será constituída por um paciente, diagnosticado com Histoplasmose Adrenal Bilateral.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES:

A Insuficiência Adrenal causada pela Histoplasmose Disseminada é uma patologia que raramente afeta indivíduos imunocompetentes (GAJENDRA *et al.*, 2015). No entanto, quando ocorre a disseminação da infecção, em torno de 80% a 90% dos casos acometem as adrenais, mas somente 10% desses casos causam a Insuficiência Adrenal Primária (KAUFFMANN *et al.*, 2020).

Os pacientes que mais facilmente desenvolverão a Histoplasmose Disseminada são os que apresentam fatores de risco como extremos de idade, HIV positivos ou em uso de medicamentos imunossupressores (KAUFFMANN *et al.*, 2020). Porém, em áreas endêmicas, até 80% da população que se infecta por via inalatória apresenta testes cutâneos positivos para histoplasmina, mesmo sendo assintomáticos (JOMBO *et al.*, 2010),

As glândulas adrenais estão situadas entre as faces súpero-mediais dos rins e o diafragma, pesando em torno de 6 a 11 gramas. A glândula direita faz contato direto com a veia cava inferior ântero-medialmente e com o fígado ântero-lateralmente. A esquerda, com o baço, estômago e pâncreas. Estão envolvidas por uma cápsula fibrótica e um coxim de gordura, contendo duas partes: córtex e medula (MOORE *et al.*, 2019). O córtex deriva do mesoderma e é responsável pela produção de glicocorticóides, mineralocorticóides e precursores androgênicos (HARRISON *et al.*, 2017). A produção desses hormônios é essencial para que os rins retenham sódio e água aumentando o volume circulatório em situações de estresse, sendo esse eixo regulado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. Já a medula das glândulas suprarrenais deriva da crista neural e é responsável pela secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), ativadas em situações de estresse aumentando assim a frequência cardíaca, a pressão sanguínea e dilatando os bronquíolos. São ricamente irrigadas, penetrando em torno de 50 a 60 artérias em cada glândula. As principais são: artérias suprarrenais superiores, médias e inferiores. (MOORE *et al.*, 2019).

A fisiopatologia da Histoplasmose Adrenal se faz primeiramente com a infecção, geralmente via inalatória, do *Histoplasma Capsulatum*. Nesse momento, em indivíduos imunocompetentes, uma cadeia de respostas imunes é acionada. Macrófagos tentam conter esses micrólídeos, formando um granuloma e tornando a infecção latente. Em pacientes imunocomprometidos, ou em faixas etárias extremas, a infecção se dissemina via vasos linfáticos, atingindo em quase 90% dos casos as glândulas adrenais. No entanto, depois de infectado o período de latência se

estender até 60 anos, desenvolvendo a forma aguda ou disseminada quando o sistema imune falhar (JAISWAL *et al.*, 2011).

A preferência pela glândula adrenal na infecção disseminada da Histoplasmose se deve pelo tropismo que o fungo tem por altas concentrações de corticosteroides. São encontradas mais frequentemente na zona fascicular, onde há maior concentração de corticoides. Quando células dos fungos atingem vasos da glândula adrenal, que é abundantemente vascularizada, formam-se êmbolos nesses pequenos vasos, levando a endovasculite e formação de granuloma. Em seguida a necrose caseosa e a isquemia causam perda de tecido e posteriormente a Insuficiência Adrenal (WILLIAM *et al.*, 2005), percebida quando em torno de 90% da glândula perdeu a sua função (SINGH *et al.* 2019). No entanto, em um estudo com 58 pacientes com Histoplasmose Disseminada, apenas 12 tiveram envolvimento de adrenais e nenhum apresentou Insuficiência Adrenal (KAUFFMANN *et al.*, 2001).

O diagnóstico da Histoplasmose Adrenal é feito através da biópsia percutânea de fragmentos, guiada por ecografia e tomografia computadorizada. É considerado o método padrão-ouro, já que exames de imagem, como a ressonância magnética podem deixar dúvidas quanto ao diagnóstico devido as massas fúngicas serem facilmente confundidas com metástases, sendo, portanto, fundamental a realização de biópsia. Os achados serão vistos pelo aumento da glândula adrenal, hipodensidade central, sugestivo de necrose e hemorragia, e aumento das septações com realce da borda periférica. Microscopicamente, os achados serão: inflamação granulomatosa com necrose caseosa (infiltrados de células mononucleares e células gigantes nucleadas), grânulos hialinos ovais ou leveduras extracelulares com gemas únicas anexadas em bases, frequentemente dispostas em aglomerados (RANA *et al.*, 2011). Além disso, existe o teste da injeção de Cortrosina (ACTH sintético), feito com 0,25 mg EV de Cortrosina. Ele serve para avaliar a produção de cortisol pela glândula adrenal, corroborando com o diagnóstico.

O quadro clínico se apresenta com os mesmos sintomas da Insuficiência Adrenal. Os pacientes relatam perda de peso não intencional, hipotensão ortostática, hiperpigmentação cutânea, suores noturnos, fadiga, inapetência, distúrbios da digestão, comportamento depressivo. Facilmente esses sintomas podem ser confundidos com o Transtorno Depressivo Maior, dificultando o diagnóstico.

Além disso, os achados em exames laboratoriais indicam distúrbios hidroeletrólíticos, com hiperpotassemia, hipocalemia, hiponatremia, cortisol plasmático baixo e ACTH elevado (JAYATHILAKE *et al.*, 2020)

O tratamento para a Histoplasmose Adrenal se faz com o uso de antifúngicos. Em casos moderados a graves é indicado o uso de anfotericina B, com a dose de 3

a 4 gramas, seguido pelo uso de itraconazol por pelo menos um ano (WAHAB *et al.*, 2012). Em muitas situações o uso isolado do itraconazol é suficiente para erradicar a infecção fúngica. É recomendado o tratamento de pelo menos um ano, pois o *Histoplasma Capsulatum* tem a habilidade de permanecer latente no organismo (MUDAWI *et al.*, 2008).

Além disso, como na maioria dos casos a doença só é diagnosticada quando o paciente tem uma perda de 90% da funcionalidade da glândula, é preciso repor os hormônios por ela produzidos. Em geral é indicado o uso de hidrocortisona oral e 9-alfa-fludrocortisona por tempo indeterminado (ADDERSON *et al.*, 2006). Um estudo recente com 40 pacientes relatou que nenhum atingiu valores normais de cortisol sérico mesmo após o tratamento efetivo por um ano (Singh *et al.*, 2018).

Quando não tratada, a Histoplasmose Disseminada pode chegar de 80 a 100% de mortalidade, mas com o tratamento ela reduz para 25% (WAHAB *et al.*, 2012).

5. CONCLUSÃO

Como a Histoplasmose Adrenal é uma patologia que acomete pacientes imunossupressivos na maioria dos casos, pensar nessa hipótese em um paciente que não seja imunossupresso é fundamental para não deixar de fazer um diagnóstico. Além disso, muitas vezes o diagnóstico se confunde com sintomas do Transtorno Depressivo Maior dificultando assim o raciocínio clínico e retardando o diagnóstico. Por isso, é fundamental considerar a história clínica do paciente e os fatores de risco, tendo em vista que a mortalidade, quando não tratada, possui taxas elevadas. Associado a isso, é fundamental, para complementar a investigação, a solicitação de exames de imagem.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Harrison, et al., Medicina Interna – 2017

Moore, et al, Anatomia Orientada para a Clínica – 2019; Grupo Gen.

Jayathilake, Wanasinghe Arachchilage Praneeth Prabash et al. A Rare Presentation of Possible Disseminated Histoplasmosis with Adrenal Insufficiency Leading to Adrenal Crisis in an Immunocompetent Adult: Case Report. **Rev. Journal overview**, Sri Lanka, v. 2020, 2020. DOI: 10.1155/2020/8506746.

Colin, J Rog, et al. Bilateral adrenal histoplasmosis in an immunocompetent man from Texas. **Rev. Med Mycol Case Rep.** V. 14, p. 4-7, 2016. DOI: 10.1016/j.mmcr.2016.11.006

Roubsanthisuk, Weranuj et al. Primary adrenal insufficiency caused by disseminated histoplasmosis: report of two cases. **Rev. Med Mycol Case Rep.** V. 8, n. 3, p. 237-241, 2002. DOI:10.4158/EP.8.3.237

Paolo, William F Jr e Joshua D Nosanchuk. Adrenal infections. **Rev. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases.** V.10, n. 5, p. 343-353, 2006. DOI:10.1016/j.ijid.2005.08.001

Fortaleza, Simone Castelo Branco et al. Histoplasmosse disseminada aguda em indivíduo imunocompetente. **Rev. Jornal Brasileiro de Pneumologia,** Fortaleza. V. 30, n. 3, 2004. DOI:10.1590/S1806-37132004000300014

Gajendra, Smeeta et al. "Adrenal Histoplasmosis in Immunocompetent Patients Presenting as Adrenal Insufficiency."**Rev. Turk patoloji dergisi.** V. 32, n 2, p. 105-111, 2016. DOI:10.5146/tjpath.2015.01349

Gta, Jombo et al. A review of literature on unusual clinical presentations and potential challenges in diagnosis of histoplasmosis. **Rev. Journal of Clinical Medicine and Research.** V. 2, n 10, p. 159-166, 2010.

Jaiswal, S et al. Diagnosis of adrenal histoplasmosis by fine needle aspiration cytology: an analysis based on five cases. **Rev. Cytopathology.** V. 22, p. 323- 328, 2011. DOI:10.1111/j.1365-2303.2010. 00803.x

Singh, Mahaveer et al. Clinical outcomes and cortical reserve in adrenal histoplasmosis-A retrospective follow-up study of 40 patients. **Rev. Clinical endocrinology,** v. 90, n. 4, p. 534-541, 2019. DOI: 10.1111/cen.13935