

## ACOMETIMENTO DA SUPRA-RENAL ASSOCIADO À PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Leonardo Maurício Diniz<sup>1</sup>, Ênio Roberto Pietra Pedroso<sup>1</sup> e Eduardo Bambirra<sup>2</sup>

*A supra-renal foi estudada em 60 pacientes com paracoccidioidomicose. Dentre eles, 10 (16,7%) apresentavam alterações anatômicas ou funcionais das supra-renais. As lesões glandulares associaram-se à paracoccidioidomicose disseminada, com evolução da doença de pelo menos cinco anos sem tratamento e com hipotensão arterial sistêmica. Não houve associação entre alterações anatomoclínicas supra-renais e alterações radiológicas pulmonares. Esses dados revelam a importância da avaliação sistemática da função supra-renal em portadores de formas disseminadas da paracoccidioidomicose.*

**Palavras-chaves:** Paracoccidioidomicose supra-renal. Blastomicose sul-americana e supra-renal. Função adrenal. Paracoccidioidomicose.

A paracoccidioidomicose (PCM) pode cursar com variado espectro de manifestações, desde micose-infecção, a formas paucissintomáticas ou sistêmicas, com evolução protaída até rápida e ostensiva, com acometimento de múltiplos órgãos.<sup>2 8</sup>

Dentre os vários órgãos acometidos, a supra-renal aparece de forma destacada. A presença de alterações supra-renais pode ocorrer em 48,2%<sup>5</sup> dos casos, sendo superado apenas pelo acometimento pulmonar e ganglionar.<sup>4</sup>

A importância da integridade morfofuncional das supra-renais para a manutenção da vida é significativa. Este trabalho tem por finalidade avaliar alterações supra-renais em pacientes com PCM em função do tempo de evolução, às formas anatomoclínicas da PCM, a sintomatologia de suspeição de insuficiência supra-renal, do estado nutricional, a idade, cor, profissão dos pacientes e de seus níveis de leucócitos, linfócitos e eosinófilos sanguíneos, eletrólitos plasmáticos, glicemia de jejum, níveis de transaminases e fosfatase alcalina e telerradiografia do tórax.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 60 indivíduos entre 8 e 69 anos, de ambos os sexos, com diferentes formas anatomoclínicas da PCM. Procediam dos Estados de Minas Gerais, Bahia, Espírito Santo, todos de baixo nível sócio-econômico. Foram procurados especificamente alterações supra-renais seja pelo estudo funcional ou necroscópico.

Foram distribuídos em dois grupos: I) com lesão supra-renal (clínica, funcional ou anatomopatológica) e II) sem evidência de lesão supra-renal (clínica, funcional ou anatomopatológica).

### RESULTADO

O grupo com lesão supra-renal foi constituído por 10 pacientes (Tabela 1). Sete foram diagnosticados após estudo anatomopatológico em pacientes necropsiados. Dai em diante seus prontuários foram analisados retrospectivamente. Em 3 pacientes foi diagnosticada insuficiência supra-renal em vida, após estudo funcional alguns anos após a cura clínica da PCM. Também seus prontuários foram analisados retrospectivamente.

O grupo sem lesão supra-renal foi constituído por 50 pacientes (Tabela 1) internados consecutivamente para esclarecimento diagnóstico e encontrado PCM. Foram analisados retrospectivamente.

Os métodos utilizados na avaliação das condições clínico-laboratoriais, radiológicas e anatomopatológicas de ambos os grupos foram constituídos por: a) avaliação clínica: busca de alterações compatíveis com insuficiência supra-renal como escurecimento da pele, pigmentação anormal de mucosas visíveis, hipotensão, labilidade hidroeletrólítica, taquicardia reflexa em ortostatismo, manifestações sugestivas de hipoglicemia e astenia intensa; b) avaliação laboratorial: constou de ionograma, glicemia, hemograma, leucograma, transaminases e fosfatase alcalina séricas. A avaliação direta da função supra-renal nos pacientes vivos constou da dosagem do cortisol durante crise addisoniana ou dosagem dos níveis basais e pós-estímulo (corticotrofina sintética) do cortisol plasmático, sem crise de insuficiência manifesta. Foi também realizado o teste de sobrecarga hídrica. Nos pacientes estudados após necrópsia foram realizados

1. Departamento de Clínica Médica.

2. Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia - Cep: 30130 - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

Recebido para publicação em 8/6/88.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes dos grupos com e sem lesões supra-renais de acordo com a faixa etária, sexo e cor.

Grupos	Idade (anos)			Sexo			Cor			
	< 20	≥ 20	T	M	F	T	L	Fa	Me	T
I	4	6	10	6	4	10	2	5	3	10
II	20	30	50	38	12	50	19	23	8	50
Total	24	36	60	44	16	60	21	28	11	60

X<sup>2</sup>:0

X<sup>2</sup>: 0,43

X<sup>2</sup>: 0,074

M: masculino; F: feminino; L: leucodermo; Fa: faiodermo; Me: melanodermo; T: total

cortes histológicos das supra-renais, corados pela hematoxilina-eosina e prata-metenamina de Gomori; c) avaliação radiológica: telerradiografia do tórax em PA e perfil.

Excluiu-se a concomitância de outras entidades mórbidas capazes de produzir lesões nas supra-renais e passíveis de diagnóstico diferencial como tuberculose, linfomas, câncer metastático, meningococemia, uso de medicamentos, septicemias.

O nível de significância mínimo aceitável foi de 5%.

## RESULTADOS

Dentre os 60 pacientes, 10 apresentavam alterações supra-renais devidas à PCM (16,7%).

Não houve correlação significativa entre alterações da função supra-renal relacionadas à PCM e faixa etária, sexo, cor, profissão. Em 90% dos casos, a PCM com ou sem lesão supra-renal ocorreu em pacientes após os 12 anos de cidade, sendo que 30% até os 20 e 60% após os 20 anos de idade. A distribuição entre os sexos masculino e feminino foi de 3:2, respectivamente, nos dois grupos independentemente de terem ou não lesão supra-renal.

O estado nutricional não se correlacionou com a presença ou não de alterações supra-renais, entretanto, a desnutrição esteve presente em 80% dos pacien-

tes com lesão supra-renal e em 50% nos sem lesão supra-renal.

Houve associação significativa ( $p < 0,01$ ) entre a medida da tensão arterial (hipotensão) e alterações anatomoclínicas supra-renais, independentemente de outro parâmetro clínico.

A relação entre alterações anatomoclínicas da supra-renal e a evolução clínica da PCM, apresentou as seguintes correlações significativas: PCM disseminada desde o início de sua apresentação clínica e presença de alterações anatomoclínicas paracoccidiodomíóticas na supra-renal ( $p < 0,01$ ) alterações anatomopatológicas supra-renais paracoccidiodomíóticas e forma disseminada da PCM no momento em que o diagnóstico foi realizado ( $p < 0,05$ ), presença de alterações anatomopatológicas supra-renais e o período de tempo entre o início da doença e o diagnóstico da PCM, sendo este intervalo igual ou superior a cinco anos ( $p > 0,01$ ) (Tabela 2).

Não houve correlação significativa entre presença de alterações anatomoclínicas supra-renais e eosinófilos sanguíneos, eletrólitos plasmáticos (sódio/potássio), glicemia de jejum ou transaminases.

Houve correlação significativa entre linfocitopenia ( $p < 0,01$ ) ou fosfatase alcalina elevada ( $p <$

Tabela 2 – Alterações anatomo-clínicas da supra-renal em pacientes com PCM em função da evolução da doença.

Alterações da supra-renal	Evolução					
	forma inicial		forma atual		tempo (anos)	
	l	g	l	g	< 5	≥ 5
Presente	NS	S <sup>*</sup>	NS	S <sup>**</sup>	NS	S <sup>*</sup>
Ausente	NS	NS	NS	NS	NS	NS

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p \geq 0,01$

S: significativo; NS: não significativo; l: localizado; g: generalizado.

0,05) e presença de alterações anatômoclinicas das supra-renais.

Não houve associação entre a presença de alterações radiológicas pulmonares e alterações anatômoclinicas das supra-renais devidas à PCM.

Nos três pacientes diagnosticados em vida, dois foram alguns anos após a cura clínica da PCM. No terceiro, com o paciente em uso de sulfadiazina, teve seu curso evolutivo modificado três meses após uso de anfotericina B, com aumento do cortisol após injeção de ACTH, compatível com recuperação funcional da glândula.

Em sete pacientes do grupo I a histopatologia mostrou focos de infecção paracoccidiodomicótica das supra-renais, sendo múltiplos e numerosos em dois casos. Foram observados, concomitantemente, focos de necrose com hipotrofia do parênquima glandular.

## DISCUSSÃO

A insuficiência supra-renal na PCM apareceu em 16,7% dos casos. A casuística referente à alteração supra-renal na PCM é variada indo desde 5%<sup>3</sup> a 25%<sup>1</sup>, 47%<sup>5</sup> a 48,3%<sup>5</sup>. A diferença entre as casuísticas pode-se dever à dimensão das amostras e ao fato da investigação ter sido feita em material de necropsia previamente selecionado. Esses dados revelam a importância do problema em nosso meio e, conseqüentemente, a importância da avaliação sistemática da função supra-renal em portadores de formas disseminadas da PCM, sobretudo se de longa evolução.

Os achados histopatológicos estão, em parte, de acordo com a literatura<sup>5</sup>, no entanto, há menor incidência de lesões necrosantes (gomóides) com predomínio de forma difusa, considerada rara.

Entre os três casos diagnosticados em vida, em dois observou-se insuficiência supra-renal como manifestação tardia da doença. No outro, o uso de anfotericina B resultou aumento do cortisol pós-ACTH compatíveis com recuperação funcional da glândula.

Não foi observada diferença significativa entre pacientes com ou sem insuficiência supra-renal no que se refere à faixa etária, sexo, cor. No entanto, é expressivo o número de pacientes com PCM diagnosticada após 12 anos de idade, sugerindo período de incubação prolongado.<sup>5 6 9</sup>

A presença da hipotensão arterial, o encontro da forma disseminada da doença desde o início de sua apresentação clínica ou no momento em que foi feito seu diagnóstico fazem suspeitar do acometimento da supra-renal pelo *P. brasiliensis*. A longa evolução de doença ativa e progressiva, em indivíduos com resistência natural comprometida, aumenta as possibilidades de disseminação da doença. Considerando-se que o acometimento das supra-renais é resultado, em especial, de disseminação hematogênica<sup>6</sup> é razoável

admitir que, quanto mais prolongado o curso da doença, mas freqüente sua disseminação, maior acometimento glandular.<sup>2 10</sup>

Não houve associação entre alterações supra-renais, e níveis dos eosinófilos sanguíneos, sódio e potássio séricos e glicemia de jejum. A interpretação dos achados hematológicos é complexa<sup>5</sup> e parece não seguir padrões conhecidos da insuficiência supra-renal. A impressão é que a PCM deve exercer, por si, maior repercussão sobre o sistema hematopoiético-imunológico que a insuficiência supra-renal isolada.<sup>7</sup>

Altos níveis de fosfatase alcalina foram encontrados entre portadores de lesões supra-renais. Esse achado pode se associar à presença de lesões hepáticas ou obstruções extra-hepáticas no curso das formas disseminadas. No entanto, níveis normais de transaminases, repetidamente encontrados, tornam essa relação menos provável. Outra possibilidade é a coexistência de lesões ósseas que freqüentemente são múltiplas, ativas e extensas, que poderiam ser responsáveis pelo aumento da fosfatase alcalina.

De forma diferente ao observado por Del Negro<sup>5</sup>, não se observou relação entre presença de lesões supra-renais e alterações radiológicas presentes à teleradiografia do tórax. A pequena dimensão da amostra pode explicar essa aparente divergência, entretanto, pode-se dissociar o acometimento supra-renal do pulmonar, relacionando ao *P. brasiliensis* tropismo especial para a supra-renal após disseminação hematogênica.

## SUMMARY

*Sixty patients with paracoccidiodomycosis (PCM) were studied, with special regard to adrenal involvement. Ten patients (16.7%) had adrenal abnormalities associated with hypotension, a disseminated form of the disease and more than five years of evolution without treatment. No statistical association between adrenal anatomic-clinical alterations and radiological pulmonary abnormalities was observed. These data point out to the importance of systematic evaluation of adrenal function in patients with disseminated PCM.*

Key-words: Paracoccidiodomycosis. South American Blastomycosis. Adrenal function. Adrenal failure.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Assis LM, Bloise W, Coelho Netto AS, Burattini EL, Gueiros MFM, Epps DR, Borelli A, Flosi AZ, Cintra ABU. Oito casos de doença de Addison. A blastomycose sul-americana como possível fator etiológico em dois. Revista da Associação Médica Brasileira 5: 56-71, 1959.

2. Borelli D. Some ecological aspects of Paracoccidioidomycosis. In: Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis, 1<sup>st</sup> Proceedings, Washington, PAHO, p. 59-64, 1972.
3. Castro RM, Del Negro G. Particularidades clínicas da paracoccidioidomicose na criança. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo* 31: 194-198, 1976.
4. Costa UP, Mendes TIA, Scherman J. Síndrome de Addison associada à blastomicose sul-americana (apresentação de três casos). *Revista Brasileira de Medicina* 29: 224-228, 1972.
5. Del Negro G. Localização supra-renal da blastomicose sul-americana. Tese de Livre-Docência. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1961.
6. Franco MF, Montenegro MRG. Anatomia Patológica. In: Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo A (ed). Paracoccidioidomycose, São Paulo, Sarvier-Edusp, p. 97-117, 1982.
7. Frankel JK. Pathogenesis of infection of the adrenal gland, leading to Addison's disease in man: the role of corticoids in adrenal and generalized infection. *Annals of New York Academy of Science* 84: 391-440, 1960.
8. Lacaz CS, Zamith VA, Del Negro G, Siqueira AM. Aspectos clínicos gerais. Formas polares da paracoccidioidomicose. Particularidades clínicas infanto-juvenis. In: Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM. (ed) Paracoccidioidomycose. São Paulo, Sarvier-Edusp, p. 141-147, 1982.
9. Londero AT, Ramos CD. Paracoccidioidomycosis. A clinical and mycological study of 41 cases observed in Santa Maria, RS, Brazil. *American Journal of Medicine* 52: 771-775, 1972.
10. Medoff G, Kabayashi GS. Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *New England Journal of Medicine* 302: 145-155, 1980.