

Criptococose Pulmonar Pseudotumoral Associada à Síndrome de Cushing

***Paulo G.S. Lacativa
Ines Donangelo
Márcia B. Wagman
Lino Sieiro Neto
Carolina R. Caldas
Alice H.D. Violante
Roberto J. Lima
Mário Vaisman***

*Serviços de Endocrinologia (PGSL,
ID, MBW, LSN, AHDV, MV) e
Anatomia Patológica (CRC,
RJJ) do Hospital Universitário
Clementino Fraga Filho
(HUCFF), Faculdade de
Medicina da Universidade
Federal do Rio de Janeiro
(UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 07/04/03
Revisado em 07/11/03 e 05/01/04
Aceito em 15/01/04*

RESUMO

Em pacientes com síndrome de Cushing, observa-se frequência aumentada de infecções oportunistas que possuem uma elevada mortalidade e estão associadas à gravidade do hipercortisolismo. Criptococose pulmonar é uma destas infecções oportunistas e pode mimetizar uma neoplasia pulmonar, tornando o seu diagnóstico difícil. Apresentamos um caso de um paciente do sexo masculino, jovem, com síndrome de Cushing ACTH-dependente e grave hipercortisolismo. O paciente obteve a cura após cirurgia transfenoidal, mas desenvolveu quadro febril. Tomografia computadorizada de tórax mostrou um nódulo pulmonar que não se alterava em radiografias seriadas. A investigação para tuberculose, infecção fúngica e bacteriana foi inconclusiva, tornando a hipótese de neoplasia pulmonar mais provável. O paciente faleceu por sepse urinária. A necropsia, no entanto, demonstrou tratar-se de criptococose pseudotumoral. Pacientes com síndrome de Cushing e infiltrado pulmonar devem ser avaliados quanto à infecção fúngica, como *Cryptococcus neoformans*. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:318-323**)

Descritores: Síndrome de Cushing; Criptococose; Infecções oportunistas; Neoplasias pulmonares

ABSTRACT

Pseudotumoral Pulmonary Cryptococcosis in Association With Cushing's Syndrome.

Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome are associated with severe cortisol excess and carry a high mortality. Pulmonary cryptococcosis is one of these opportunistic infections and can mimic a lung neoplasm, therefore making its diagnosis difficult. We report a case of a young male with ACTH-dependent Cushing's syndrome and severe hypercortisolism. The patient achieved cure after the transfenoidal surgery, but developed a febrile state. A chest computed tomography showed a pulmonary nodule that did not change in serial chest radiographs. Diagnosis of tuberculosis, fungal and bacterial infections were inconclusive, so the hypothesis of lung neoplasm became more probable. The necropsy, however, disclosed a pseudotumoral cryptococcosis. Opportunistic infections, like *Cryptococcus neoformans*, should be considered in patients with Cushing's syndrome and a pulmonary infiltrate. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:318-323**)

Keywords: Cushing's syndrome; Cryptococcosis; Opportunistic infections; Lung neoplasm

EM PACIENTES COM SÍNDROME de Cushing, observa-se frequência aumentada de infecções oportunistas que possuem uma elevada mortalidade e estão associadas com a gravidade do hipercortisolismo (1). Por este motivo, estão mais associadas a tumores ectópicos produtores de

ACTH, causa de hipercortisolismo que cursa com os casos de maior gravidade, sendo raramente vistas em doença de Cushing hipofisária (1,2).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, branco, 24 anos, caminhoneiro, solteiro, foi encaminhado um ano após início do quadro clínico caracterizado por aumento ponderal de 35kg neste período (aumento de 67 a 102kg), refratário a dieta hipocalórica e uso de anorexígeno, além de hipertensão arterial sistêmica com níveis pressóricos elevados não controlada com quatro drogas anti-hipertensivas, hipertricose e lombalgia em repouso. Radiografia de coluna lombar revelou rarefação óssea e colapso vertebral. Relata também tentativa de suicídio - foi avaliado por equipe da saúde mental, que notou um jovem assustado com as mudanças corporais, com humor deprimido, pensamentos depressivos e sentimento de culpa, sendo prescrito fluoxetina.

Ao exame físico, notavam-se estigmas de síndrome de Cushing, como obesidade centripeta (índice de massa corporal de 32,6), fâcies de "lua cheia", pleto- ra facial, acúmulo de gordura supraclavicular, giba, acne e estrias violáceas em axilas, abdome e membros superiores e inferiores, além de algumas equimoses em membros (figura 1). Seu humor era deprimido. Pressão arterial de 180 x 110mmHg, com frequência cardíaca de 76 batimentos/minuto. O exame dos aparelhos respiratório, cardiovascular e abdome foi normal.

Os exames laboratoriais iniciais mostraram glicose de 85mg/dL (VR: 70 a 110), sódio de 138mEq/L (VR: 135 a 148), potássio de 2,6mEq/L (VR: 3,5 a 5,3), uréia de 55mg/dL (VR: 20 a 40), creatinina de 1,2mg/dL (VR: 0,6 a 1,3), hematócrito de 43,1% (VR: 35-47) com 13,9g/dL de hemoglobina (VR: 11,5-16) e discreta leucocitose (11.900 células/mm³) com neutrofilia. Radiografia de tórax apresentava alargamento do hilo direito.

Diante de um quadro sugestivo de síndrome de Cushing, o paciente foi internado para avaliação diagnóstica. Os exames laboratoriais confirmaram o hipercortisolismo, a perda de ritmo circadiano do cortisol, e o ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) sérico foi elevado (tabela 1), caracterizando síndrome de Cushing ACTH-dependente. Tomografia computadorizada e ressonância magnética de sela túrcica evidenciaram hipófise de aspecto normal. Pela necessidade de detectar a etiologia da doença, realizou-se cateterismo do seio petroso com coletas de sangue para dosagem de ACTH antes e após estímulo com DDAVP (desmo-

pressina), com resultados compatíveis com hiperprodução central de ACTH, pois a relação central:periférica foi maior do que 2 em condições basais e esteve maior que 3 após o estímulo. Além disso, a relação seio petroso direito:esquerdo aumentada sugeria que o adenoma hipofisário estivesse localizado à direita da glândula (tabela 2). Indicou-se cirurgia transfenoidal para retirada do provável adenoma hipofisário.

Manteve-se com hipertensão arterial de difícil controle, apesar do uso de quatro anti-hipertensivos em doses elevadas, com lesão de órgão-alvo (retinopatia hipertensiva). Os níveis de potássio se normalizaram às custas de reposição oral generosa. Iniciou-se cetoconazol com aumento progressivo até 1200mg/dia com intuito de auxiliar no controle



Figura 1. Sinais de hipercortisolismo. Obesidade centripeta com aumento da circunferência abdominal e fâcies de lua cheia; largas estrias violáceas em abdômen e axilas; pleto- ra facial.

Tabela 1. Exames laboratoriais relativos à investigação de síndrome de Cushing.

Cortisol sérico* (após supressão com 1mg de dexametasona)	56,3mcg/dl
Cortisol sérico a meia-noite* ACTH*	29,9mcg/dl 134pg/ml

* Dosados pelo método de radioimunoensaio (RIE).

Tabela 2. Resultados das dosagens de ACTH realizadas durante o cateterismo de seio petroso.

ACTHa	Seio petroso direito	Seio petroso esquerdo	Periférico
Basal	452	60	45
2-3 min	291	130	92
5 min	143	143	121
10 min	139	118	118
Relação Central:Periféricob			10,04
Relação Direita:Esquerdac			7,53

- a Valor de referência do ACTH: menor que 37pg/MI (por RIE).
- b Relação Central:Periférico: a origem do hipercortisolismo é central se esta relação for maior que 2 no basal e maior que 3 em qualquer dos tempos após o estímulo com DDAVP.
- c Relação Direita:Esquerda: é considerada lateralização se esta relação for maior que 1,4.

metabólico no pré-operatório, com sucesso. Não houve hepatotoxicidade, rastreada por dosagens periódicas de enzimas hepáticas.

Durante a cirurgia transfenoidal, não foi identificado adenoma, porém, no meio do tecido glandular do lado direito, houve saída de material gelatinoso e amarelado. Devido à gravidade do paciente e como o adenoma não foi claramente identificado, foi decidido em acordo com a equipe cirúrgica pela hipofisectomia total com a intenção de garantir a cura. O histopatológico da peça cirúrgica mostrou tecido hipofisário normal, com áreas contendo células com alteração hialina de Crooke (figura 2). Logo após a cirurgia, a dosagem de cortisol basal sérico foi menor que 0,1mcg/dl (radioimunoensaio (RIE), valor de referência: 5 a 25mcg/dl), caracterizando insuficiência adrenal e, conseqüentemente, cura do hipercortisolismo. Evoluiu com normalização da hipocalcemia, melhora do controle pressórico e atenuação dos estigmas de Cushing.

Recebeu alta hospitalar em uso de prednisona 10mg/dia. No 18º. dia de pós-operatório, foi recebido na emergência do HUCFF, com queixas de vômitos pós-prandiais, concomitante com tonteira, astenia, hiporexia, diarreia líquida e febre (temperatura axilar de 38,5°C). Exames laboratoriais apresentaram sódio de 129mEq/L, potássio de 3,7mEq/L,

glicose de 95mg/dL, uréia de 18mg/dL e creatinina de 1,6mg/dL. Radiografia de tórax evidenciou hipotransparência com aerobroncograma aéreo em terço médio do hemitórax direito (figura 3). As hipóteses diagnósticas para este quadro infeccioso foram hepatite medicamentosa, colite pseudomembranosa ou pneumonia atípica com sintomas gastrointestinais, sendo prescritos antibioticoterapia com cefepime e claritromicina e hidrocortisona 300mg/d. Urinocultura, hemocultura para germes comuns e três amostras de parasitológico de fezes foram negativas. Não se evidenciaram leucócitos, hemácias ou muco na pesquisa por elementos anormais das fezes. Hepatograma normal. A imagem pulmonar de consolidação no segmento medial do lobo médio não se alterou em radiografias seriadas, sendo necessário considerar as hipóteses de tuberculose, infecção bacteriana resistente, infecção fúngica e neoplasia. A espirometria

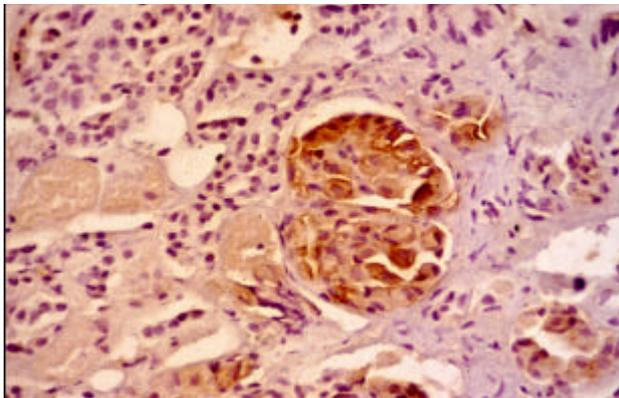


Figura 2. Imunohistoquímica para ACTH. Tecido hipofisário com áreas de hialinização de Crooke.



Figura 3. Radiografia de tórax em PA apresentando hipotransparência com aerobroncograma aéreo em terço médio do hemitórax direito.

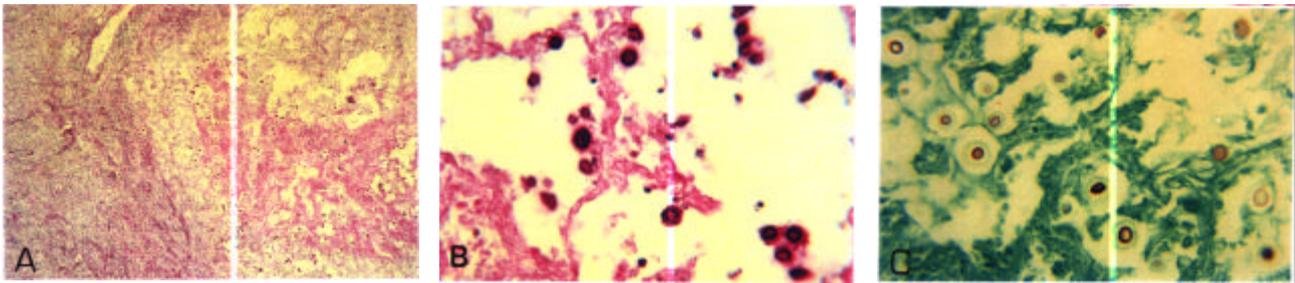


Figura 4. A: panorâmica do nódulo pulmonar mostrando, à direita, faixa de fibrose e, ao centro, áreas de necrose, com *Cryptococcus neoformans* em meio a lacunas de material mixóide (PAS. 4x). B: detalhe da área central, mostrando fungos *Cryptococcus neoformans* com cápsulas densas PAS positivas (PAS 40x). C: detalhe da estrutura do *Cryptococcus neoformans*. Observar que a cápsula aparece apenas como halo claro sombreado verde (Grocott, 40x).

foi normal. A presença de BAAR (bacilo álcool-ácido resistente) foi negativa no exame de escarro induzido. Tomografia computadorizada de tórax mostrou nódulo de densidades de partes moles cerca de 3cm, de contornos lobulados e limites precisos, localizado no lobo médio; outra lesão menor, com características tomográficas semelhantes, foi localizada no ápice direito, medindo 2,2cm; havia reação pleural nodular no ápice direito e segmentos basais laterais e posterior esquerdos; pequenas imagens nodulares, cerca de 6,0mm no lobo médio, determinavam discreta tração da cisura oblíqua; não havia derrame pleural. Solicitou-se broncoscopia para realização de lavado broncoalveolar que apresentou BAAR negativo (duas amostras), com citopatológico negativo para malignidade; a histopatologia da biópsia transbrônquica do lobo médio pulmonar também foi negativa para malignidade.

Em função do não esclarecimento do quadro, foi indicada toracotomia com biópsia. Antes da realização da cirurgia proposta, evoluiu com quadro de febre e hipotensão e, posteriormente, choque séptico, falecendo em unidade de terapia intensiva quatro dias após o início da instabilidade hemodinâmica.

Os achados da autópsia mostraram, no terço médio do pulmão direito, áreas de broncopneumonia confluyente, com nódulo subpleural de 3cm, de superfície branca amarelada e área central amolecida de aspecto caseoso; e, na região apical, nódulo menor semelhante. A histopatologia destas lesões revelou parênquima pulmonar subvertido por lesões nodulares, que apresentam, externamente, faixa de fibrose e, internamente, área de necrose com centro mixóide, permeada por histiócitos espumosos e fungos *Cryptococcus neoformans* encapsulados e não encapsulados extracelulares. Na periferia destes nódulos, são encontrados pequenos granulomas epitelióides, células gigantes multinucleadas e acúmulo de linfócitos (figura 4). Presença de líquido nas cavidades pleurais, pericárdicas e abdominal;

edema de membros inferiores e de saco escrotal. As supra-renais eram pequenas, com hemorragia da medular. Coração com hipertrofia ventricular esquerda; fígado exibindo esteatose e congestão centrolobular; rins com superfícies granulosas, e dilatação do sistema pielocalicial - a histopatologia mostrou áreas corticais focais de infiltrado intersticial e regeneração tubular. Na sela túrcica, havia, ainda, tecido sólido ocupando cerca de 20% de sela, cujo exame histológico mostrou tratar-se de segmento de adeno e neuro-hipófise sem evidências de adenoma. O laudo histopatológico final foi de criptococose pulmonar pseudotumoral, esteatose hepática, pielonefrite crônica, cistite inespecífica, congestão polivisceral (fígado, rins e pulmões) e miocardite hipertrófica; a causa do óbito foi atribuída a sepsé originada do trato urinário.

DISCUSSÃO

Este caso ilustra alguns aspectos relevantes da síndrome de Cushing, como a associação com infecção oportunista e a dificuldade em diagnosticá-la.

O paciente apresentava sinais típicos de hiper-cortisolismo com graves complicações, como a depressão, osteoporose (com colabamento vertebral) e hipertensão arterial sistêmica já com lesões de órgão-alvo (retinopatia e cardiopatia hipertensiva): um quadro clínico preocupante num paciente jovem que demandava diagnóstico e tratamento com urgência.

O diagnóstico da síndrome de Cushing ACTH-dependente foi prontamente confirmado. Devido à ausência da localização do tumor hipofisário com os métodos de imagem, o cateterismo do seio petroso inferior foi necessário para a determinação etiológica. Neste paciente era necessário afastar a hipótese de produção ectópica de ACTH, suspeitada em razão da agressividade do hiper-cortisolismo. O cateterismo de

seio petroso confirmou a origem central. A lateralidade para a direita foi uma informação relevante pela ausência de imagem, mas deve ser sempre interpretada com cuidado, pois a acurácia deste dado é de 75 a 80% (3-5). Mesmo com esta informação, foi decidido pela hipofisectomia total pela gravidade do paciente e não visualização clara do tumor.

A histopatologia da peça cirúrgica não mostrou adenoma hipofisário, mas apenas células corticotróficas apresentando alteração hialina de Crooke. Esta é caracterizada por acúmulo de citoqueratina de baixo peso molecular, e é considerada um indicador morfológico de supressão funcional de corticotrofos normais causada por níveis circulantes elevados de cortisol (6). A cura do hipercortisolismo foi inquestionável, tanto pela dosagem basal de cortisol suprimida quanto pela remissão clara do quadro clínico, apesar do histopatológico não apresentar adenoma. Esta situação particular foi abordada em uma revisão feita por Sheehan e cols. (6), que encontrou entre 161 indivíduos com diagnóstico de doença de Cushing operados pelo mesmo cirurgião, 29 pacientes (18%) com avaliação patológica normal da pituitária, sem adenoma. Destes, 19 (66%) apresentaram cura pós-operatória, taxas similares àqueles pacientes cuja patologia confirmava o tumor, e todos apresentaram melhora do hipercortisolismo. No ato cirúrgico, a aparência do tecido era apenas "grosseiramente anormal". As duas suposições deste autor para que ocorresse cura mesmo sem confirmação patológica eram que a manipulação cirúrgica, embora não fosse eficiente na retirada do tumor, poderia causar sua necrose por alterar o suprimento sanguíneo, ou, a mais aceita, é que o tumor fosse retirado mas não obtido para análise histopatológica, por ter sido aspirado ou ficado no campo cirúrgico. A sua conclusão é que a ausência de confirmação histopatológica de adenoma não possui importância prognóstica, diferente da melhora clínica e laboratorial após a cirurgia.

O paciente evoluiu com um quadro infeccioso de difícil diagnóstico diferencial, caracterizado por febre, náuseas, vômitos e diarreia intermitentes, sendo notada uma massa pulmonar cujo tamanho não se alterava. Os exames para identificar infecção por tuberculose, germes comuns e fungos foram todos negativos. As alterações radiológicas simulando massa e a não resposta ao tratamento empírico de infecção bacteriana levaram à valorização da hipótese de hipercortisolismo como manifestação paraneoplásica, ou seja, que a lesão pulmonar fosse um tumor secretante. Devido à cura do hipercortisolismo após a ressecção de uma hipófise que não evidenciou tumor, foi cogitada a hipótese de tumor ectópico produtor de CRH

(hormônio liberador da corticotropina): a cura poderia ter sido por retirada de uma hipófise normal cujas células corticotróficas seriam estimuladas pela produção do CRH ectópico e não pela retirada de um suposto tumor hipofisário. A gravidade do hipercortisolismo, o fato do paciente ser do sexo masculino, a ausência da confirmação histológica do adenoma e a ciência de que um tumor produtor de CRH é causa de falso-positivo no teste de cateterismo do seio petroso quando se utiliza DDAVP (5) foram dados a favor da hipótese de tumor ectópico produtor de CRH. No entanto, este é um diagnóstico raro e a lateralidade evidenciada no cateterismo de seio petroso não era compatível com esta hipótese, além do fato do exame histopatológico da hipófise não apresentar hipertrofia das células corticotróficas. Para investigar a natureza desta lesão, programou-se biópsia cirúrgica da lesão pulmonar, que não foi realizada em virtude da ocorrência do óbito do paciente.

O estudo da necrópsia revelou que se tratava da forma pulmonar da criptococose, assim definida pelo envolvimento isolado do pulmão. A lesão pulmonar é descrita como nódulo residual ou criptococoma, caracterizada por resposta proliferativa fibroelástica e necrose central. Nos indivíduos imunologicamente competentes, este tipo de lesão usualmente só é descoberto na necropsia. A patogênese da criptococose pulmonar apresenta particularidades que normalmente produzem dificuldades diagnósticas. O fungo *Cryptococcus neoformans* é um saprófita, e sua presença no escarro deve ser valorizada quando associada a quadro pulmonar, exigindo investigação detalhada (7). As lesões pulmonares de caráter progressivo usualmente se associam a estados de deficiência imunológica. Nestes indivíduos, a disseminação hemática acomete o sistema nervoso central, rins, pele e mucosas, próstata, fígado e glândula adrenal (8). Neste caso, a pesquisa de fungo e outros germes no escarro induzido foi negativa.

Interessante notar que, no caso relatado, a lesão nodular e a presença de granulomas epitelióides apontam a presença de resposta imune normal do hospedeiro. Outro fato importante é que as características das lesões pulmonares estão associadas ao tempo de infecção, muito mais que à patogenicidade do fungo *Cryptococcus neoformans* (8). A associação de criptococose pulmonar em pacientes com síndrome de Cushing já está estabelecida (1,9,10), e pode se manifestar nesta forma de pseudotumor, levando em um paciente com síndrome de Cushing a uma falsa suspeita de produção ectópica tumoral (6). Pacientes com síndrome de Cushing e infiltrado pulmonar devem ser avaliados

quanto à infecção fúngica, como *Cryptococcus neoformans*, além da avaliação para produção hormonal ectópica (10).

REFERÊNCIAS

1. Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. **J Endocrinol Invest** 1998;21:329-33.
2. Drew PA, Takezawa K. Pulmonary cryptococcosis and pituitary Cushing's disease. **Diagn Cytopathol** 1998;18:365-7.
3. Colombo P, Passini E, Re T, Faglia G, Ambrosi B. Effect of desmopressin on ACTH and cortisol secretion in states of ACTH excess. **Clin Endocrinol** 1997;46:661-8.
4. Newell-Price J, Perry L, Medback S. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:176-81.
5. Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999;28:191-210.
6. Sheehan JM, Lopes MB, Sheehan JP, Ellegala D, Webb KM, Laws ER Jr. Results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in patients with no histologically confirmed tumor. **Neurosurgery** 2000;47:33-6.
7. Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis: clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. **Ann Intern Med** 1981;94:611-6.
8. Baker RD, Haugen RK. Tissue changes and tissue diagnosis in cryptococcosis. **Am J Med** 1955;25:14-24.
9. Ferguson RP. Cryptococcosis and Cushing's syndrome. **Ann Intern Med** 1977;87:65-6.
10. Kramer M, Corrado ML, Bacci V, Carter AC, Landesman SH. Pulmonary cryptococcosis and Cushing's syndrome. **Arch Intern Med** 1983;143:2179-80.

Endereço para correspondência:

Paulo Gustavo Sampaio Lacativa
Av. Oswaldo Cruz 132/201
22250-060 Rio de Janeiro, RJ
e.mail: pglaca@yahoo.com