

REV PORT PNEUMOL IX (4): 353-358

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

Manifestações endócrino-metabólicas na tuberculose

Endocrine and metabolic manifestations in tuberculosis

CYRO TEIXEIRA DA SILVA JUNIOR, FERNANDA MARIA GONÇALVES MONTEIRO,
GILBERTO PEREZ CARDOSO

RESUMO

No presente artigo de revisão os autores abordam um tema não levado em consideração pela maioria dos clínicos e pneumologistas, que são as manifestações endócrino-metabólicas da tuberculose. As principais manifestações encon-

ABSTRACT

In the present paper, the authors reviews the endocrine and metabolic manifestations in tuberculosis. Disorders as adrenal insufficiency, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), hypercalcemia, endocrine

Trabalho realizado pelo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Recebido para publicação/*Received for publication*: 03.02.26
Aceite para publicação/*Accepted for publication*: 03.07.08

tradas na literatura são: insuficiência adrenal, síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética, alterações no metabolismo do cálcio, hipopituitarismo, tireoidopatias, alterações pancreáticas, manifestações da tuberculose nos diabéticos e as alterações metabólicas produzidas pelos tuberculostáticos.

Chama a atenção na discussão realizada a quantidade de informações sobre as alterações no metabolismo do cálcio.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (4): 353-358

Palavras-chave: tuberculose; metabolismo; efeitos endócrinos

effects of antituberculous drugs, hypopituitarism, tuberculous involvement of the thyroid gland and pancreas and chest radiograph presentation in diabetes mellitus are discussed.

In the literature, several reports support the presence of abnormal calcium metabolism in tuberculosis.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (4): 353-358

Key-words: tuberculosis; metabolism; endocrine effects

INTRODUÇÃO

O programa brasileiro de combate à tuberculose visa detectar, até ao final de 2002, pelo menos 92% dos 130 mil casos estimados da doença. Essa meta só será possível atingir se houver uma queda significativa no abandono do tratamento de 13% para 5%. Assim, será possível curar, no mínimo, 85% dos doentes.

Seguindo a proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS), o Ministério da Saúde do Brasil espera que, até 2009, a incidência da tuberculose diminua em 50% e que a mortalidade caia em dois terços.

Até 2005, a meta da Organização Mundial de Saúde (OMS) é retirar a tuberculose da lista de problemas de saúde pública.

Atualmente, a tuberculose mata cerca de seis mil pessoas por ano, no Brasil. No mundo, as mortes ocorrem numa velocidade maior: quatro pessoas perdem a vida por causa de tuberculose, principalmente nos países asiáticos, onde as acções de controlo ainda são insuficientes.

Por ano, morrem três milhões de pessoas vítimas da tuberculose no mundo. No Brasil, a previsão é de que 35% da população esteja infectada pelo bacilo e que 16 pessoas morram por dia em decorrência de tuberculose.

A desinformação, a pobreza, os casos de infecção por VIH, além do surgimento e do avanço de bacilos resistentes, são factores agravantes, assim como as co-morbididades (desnutrição, silicose, insuficiência renal crónica, diabetes *mellitus*, outras).

A tuberculose pode apresentar uma grande variedade de achados clínicos e de imagem, dependendo do órgão envolvido, e tem propensão a disseminar-se a partir do foco primário. Por isso, a tuberculose pode mimetizar várias outras doenças e é importante estar familiarizado com os diferentes achados de imagem e síndromas clínicas não pulmonares, para que se possa fazer um diagnóstico precoce e acurado.

As manifestações clínicas e de imagem da forma pulmonar são as mais conhecidas e divulgadas da tuberculose (90,0% dos casos).

Na maioria dos casos de tuberculose pulmonar ou extra-pulmonar, as manifestações endócrino-metabólicas desta doença passa despercebida no seu processo de diagnóstico e tratamento.

A tuberculose miliar representa a disseminação hematogénica do *Mycobacterium tuberculosis*, e grande parte das suas manifestações endócrinas e metabólicas são devidas a essa apresentação clínico-imagiológica.

São reconhecidos dois tipos de tuberculose pulmonar miliar: a forma aguda e a disseminação pulmonar miliar subaguda, ou crónica. A forma aguda ocorre após a invasão de grande número de organismos na corrente sanguínea determinando doença grave. Em lactentes e crianças maiores, a forma aguda pode dar-se pela disseminação a partir de um foco primário produzindo manifestações clínicas graves.

A doença pode ser bastante insidiosa e extremamente difícil de reconhecer no adulto, em especial no idoso. A disseminação pulmonar hematogénica subaguda e crónica geralmente é assintomática, podendo tratar-se de focos extra-pulmonares (ganglionares, esqueléticos ou viscerais)²².

Quando a disseminação é extensa, os órgãos mais afetados pela tuberculose miliar são: pulmões, baço, fígado, medula óssea, rins, supra-renais, olhos (coróide), tracto gastrointestinal, testículos e meninges²².

As manifestações endócrino-metabólicas mais significativas na tuberculose são: insuficiência adrenal, síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética (SSIHAD), hipercalcemia, hipopituitarismo, tireoidopatias, apresentação clínica e de imagem na diabetes *mellitus* e efeitos metabólicos das drogas tuberculostáticas.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL

Nos Estados Unidos, actualmente, as principais causas de síndrome de Addison são tuberculose (20, 0% dos casos), destruição auto-

-imune (75,0%), outras infecções, malignidade e hemorragia adrenal. No resto do mundo a tuberculose permanece a causa mais comum²⁰.

É importante manter um alto grau de suspeita de doença de Addison para evitar as consequências graves do seu diagnóstico tardio, como distúrbios hidroelectrolíticos graves, além de atraso de crescimento e desenvolvimento nas crianças. O tratamento com hidrocortisona oral e correcção total dos distúrbios metabólicos tem que ser administrado¹⁰.

KAPLAN e colaboradores¹⁴ afirmam que hipoadrenalismo primário em pacientes com tuberculose pulmonar activa é raro.

No Brasil, uma revisão da casuística de insuficiência adrenal primária do Hospital de Clínicas de Porto Alegre mostrou que, no período de Novembro de 1975 a Novembro de 1984, este diagnóstico foi estabelecido em 15 doentes, dos quais 11 eram homens e 4 eram mulheres. O quadro clínico foi caracterizado principalmente por fraqueza e astenia, sintomas gastrointestinais, perda de peso e hiperpigmentação. A pressão arterial média foi 75 mmHg. Os níveis de cortisol sérico pela manhã estavam abaixo dos limites normais em todos os doentes. Em três doentes considerou-se que a etiologia provável foi tuberculose e em outros três paracoccidiodomicose. Em nove doentes a etiologia não pôde ser determinada. Neste grupo considerou-se que a auto-imunidade não tenha sido o principal factor etiológico, uma vez que não foram detectados anticorpos antitireóide circulantes, apenas dois dos doentes apresentavam doença auto-imune associada e havia um predomínio de homens. Os baixos níveis séricos de cortisol pela manhã sugerem que os doentes relatados apresentavam formas de insuficiência adrenal primária grave².

BAKER e colaboradores³ possuem dados que sugerem na tuberculose pulmonar o controlo da produção central de glicocorticóide é normal, mas o metabolismo periférico, em particular no pul-

mão, está desviado em favor do cortisol metabolicamente activo.

A reserva adrenocortical parece estar inversamente relacionada com a gravidade radiológica da tuberculose pulmonar e com a cronicidade da tuberculose³⁰.

SÍNDROMA DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DA HORMONA ANTIDIURÉTICA (SSIADH)

MATSUMURA e colaboradores¹⁹ relatam o caso de um doente com 48 anos, com tuberculose pulmonar activa e SSIADH. O presente caso preenche os requisitos necessários para o diagnóstico dessa síndrome: hipo-osmolalidade plasmática (Posm com variação de 230 a 259 mOsm/kgH₂O), hiperosmolalidade urinária (Uosm com variação de 680 a 750 mOsm/kgH₂O), perda urinária de sódio (UNa, variação de 188 a 178 mEq/L), com hiponatremia (PNa variando entre 113 a 132 mEq/L), funções renal e adrenal normais, ausência de insuficiência cardíaca e hepática e, por último, a dosagem da hormona antidiurética (HAD = 6 pg/mL - radioimunoensaio) inapropriadamente aumentada para os baixos níveis da osmolalidade plasmática. O doente evoluiu bem tanto com o tratamento instituído para a tuberculose pulmonar com esquema tríplice, como com o voltado para a SSIADH, com restrição hídrica, administração de infusão de cloreto de sódio e diurético.

HIPERCALCEMIA

Hipercalcemia vinculada à tuberculose, assim como na sarcoidose e outras doenças (linfomas, granuloma micótico, beriliose) está ligada ao metabolismo anormal da vitamina D, ou seja, um distúrbio na produção de 1,25-(OH)₂ D₃ (calcitriol) por macrófagos activados repesados

nos alvéolos pulmonares e nas inflamações granulomatosas^{25, 8}.

Hipercalcemia não detectada, clinicamente, e hipercalcúria podem causar nefrocalcinose, litíase renal e insuficiência renal^{25, 23}.

PARADA e colaboradores²¹ estudaram 10 doentes com tuberculose pulmonar, onde foram doseados cálcio sérico corrigido por albumina, calciúria, parato-hormona, fósforo, ingestão de cálcio, índice de massa corporal e radiologia de tórax. Concluíram que os distúrbios do cálcio associados à tuberculose não são um mecanismo constante e um processo desconhecido.

LIAM e colaboradores¹⁶ também chegaram à mesma conclusão. 27,5% de hipercalcemia é a frequência da amostra destes autores, mas somente 12% dos pacientes apresentaram hipercalcemia sintomática. O tipo de tuberculose (pleural ou parenquimatosa) e a extensão da imagem no envolvimento parenquimatosa não foram significativos para o resultado encontrado. TAN e colaboradores, assim como outros autores, chegaram à mesma conclusão^{27, 15, 13}.

Outros autores relatam que a extensão da tuberculose em actividade pode estar relacionada com anormalidade nos níveis séricos do cálcio^{11, 7}.

LIND e LJUNGHALL¹⁷ calcularam a frequência de hipercalcemia em 25% dos seus doentes. Todos normalizaram a hipercalcemia com um ano de tratamento com tuberculostáticos.

DUSSOL e colaboradores⁹ relatam a dificuldade de diagnosticar tuberculose em doentes em programa de hemodiálise. Um dos seus doentes apresentava hipocalcemia grave como principal sintoma, e possuía tuberculose pulmonar, genitourinária e de coluna vertebral.

SANTOS e colaboradores²⁴ relataram a normalização da hipercalcemia e uma elevação acima do normal dos níveis séricos de parato-hormonas, após resolução de um caso de tuberculose disseminada.

HIPOPITUITARISMO

Hipopituitarismo tem sido relatado na literatura associando calcificação dentro da célula túrsica após meningoencefalite tuberculosa⁵.

Diabetes *insipidus* tem sido associada a casos de meningoencefalite por tuberculose¹².

TIROIDOPATIAS

O diagnóstico de tuberculose da glândula tiróide raramente é realizado clinicamente. Geralmente, é-o por punção aspirativa com agulha fina ou é achado de necrópsia. Assim, apresenta-se como nódulo, massa, tiroidite ou abscesso¹⁸.

Existem casos isolados de hipotiroidismo e hipertiroidismo em associação com tuberculose⁴.

O ácido para-aminossalicílico pode exercer uma acção antitiroidiana com o aparecimento de bócio e hipotiroidismo²⁸.

SÍNDROMAS PANCREÁTICAS

O envolvimento do pâncreas pela tuberculose é raro. As manifestações mais frequentes incluem massa abdominal suspeita de ser maligna ou abscesso. O paciente pode apresentar-se assintomático ou com dor abdominal, icterícia obstrutiva ou com hemorragia gastrointestinal⁶.

ASSOCIAÇÃO ENTRE TUBERCULOSE E DIABETES MELLITUS

Tem sido relatado que a apresentação clínica e de imagem da tuberculose pulmonar em doentes diabéticos é diferente das observadas em doentes não diabéticos. Existe um aumento significativo nas cavitações pulmonares e na sensibilidade da baciloscopia, assim como um aumento da doença nos lobos inferiores do pulmões²⁹.

EFEITOS ENDÓCRINO-METABÓLICOS DAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS

Os mais significativos relatos na literatura pesquisada incluem:

a) Insuficiência adrenal

Rifampicina que interfere com o metabolismo dos esteróides e de enzimas microsossomais¹.

b) Hipocalcemia

Isoniazida e/ou rifampicina, durante o curso do tratamento, aparentemente devido a mudanças nos níveis de vitamina D¹.

c) Hipoglicemia

No passado com uso de ácido para-aminossalicílico¹.

d) Hiperuricemia

Manifestando-se, clinicamente, como crises de gota, em pacientes geneticamente predispostos, devendo ser usado com cautela em indivíduos com hiperuricemia. Associado ao uso de ácido para-aminossalicílico, etambutol e pirazinamida. Segundo TAVARES²⁸, as queixas articulares melhoram com uso de aspirina, mas não de alopurinol.

A pirazinamida inibe a excreção tubular renal de ácido úrico. O quadro clássico de gota não é comumente observado e sim poliartralgia que pode ser observada em cerca de 40,0% dos pacientes tratados²⁶.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às secretárias Márcia Regina Gama Pinto e Maritza da Silva Rosa pela

aquisição dos originais dos periódicos citados nesse artigo.

Correspondência:

Professor Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior
Rua da Conceição 13/210 – Centro – Niterói
Estado do Rio de Janeiro – Brasil
CEP: 24 020 080

BIBLIOGRAFIA

1. ARNSTEN AR. Endocrine and Metabolic Aspects of Tuberculosis. In D Schlossberg (Ed), Tuberculosis 3rd ed. New York: Springer-Verlag, 1994. pp 247-246.
2. AZEVEDO MJ, SCHMID H, GROSS JL. Doença de Addison: aspectos etiológicos, clínicos e diagnósticos em 15 pacientes. AMRIGS 1986; 30(1):20-5.
3. BAKER RW, WALKER BR, SHAW RJ, HONOUR JW, JESSOP DS, LIGHTMAN SL ET AL. Increased cortisol: cortisone ratio in acute pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(5):1641-7.
4. BARNES P, WEATHERSTONE R. Tuberculosis of the thyroid: two case reports. Br J Dis Chest 1979; 73: 187-191.
5. BERGER AS. Infectious disease in the sella turcica. Rev Infect Dis 1986; 8: 747-755.
6. CASTILLO CFD. Tuberculosis of the pancreas. Pancreas 1990; 5: 693-696.
7. CHAN CH, CHAN TY, SHEK AC, MAK TW, LUI SF, LAI KN. Severe hypercalcaemia associated with military tuberculosis. J Trop Med Hyg 1994;97(3):180-2.
8. CHAN ED, MORALES DV, WELSH CH, MCDERMOTT MT, SCHWARZ MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. Am J Respir Crit Care Med 2002;165 (12):1654-69.
9. DUSSOL B, JABER K, BERLAND Y. The difficulty of the diagnosis of tuberculosis in hemodialysis patients. Nephrologie 1993;14(2):101-4.
10. ESPERON PSM. Coma Hiponatrêmico como manifestação de doença Addison. J Pediatr 2001;77(4): 337-340.
11. GONZALEZ GARCIA JJ, MARTINEZ GOMES ME. Alterations in calcium metabolism in patients with active tuberculosis. Med Clin (Barc) 1991; 7: 245-9.
12. HAY DR. Diabetes insipidus after tuberculous meningitis. BMJ 1960; 1: 707.
13. HOURANY J, MEHTA JB, HOURANY V, BYRD RP JR, ROY TM. Hypercalcemia and pulmonary tuberculosis in east Tennessee. Tenn Med 1997; 90(12):493-5.
14. KAPLAN FJ, LEVITT NS, SOULE SG. Primary hypoadrenalism assessed by the 1 microg ACTH test in hospitalized patients with active pulmonary tuberculosis. QJM 2000; 93(9): 603-9.
15. KELESTIMUR F, GUVEN M, OZESMI M, PASAOGLU H. Does tuberculosis really cause hypercalcemia? J Endocrinol Invest 1996;19(10):678-81.
16. LIAM CK, LIM KH, SRINIVAS P, POI PJ. Hypercalcemia in patients with newly diagnosed tuberculosis in Malaysia. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2(10): 818-23.
17. LIND L, LJUNGHALL S. Hypercalcemia in pulmonary tuberculosis. Ups J Med Sci 1990; 95(2):157-60.
18. MAGBOO MLC, CLARK OH. Primary tuberculous thyroid abscess mimicking carcinoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy. West J Med 1990; 153: 657-659.
19. MATSUMURA LK, PESTANA JOA, ABUCHAM FILHO JZ. Secreção inapropriada de hormônio antidiurético e tuberculose pulmonar ativa. J Pneumol 1987;13(2):83-6.
20. ORTH DN, KOVACS WJ, DEBOLD CR. The adrenal cortex. In JD Wilson, DF Foster (Editors), Williams Textbook of Endocrinology, 8th Ed., Philadelphia: Sanders Co, 1992.
21. PARADA R, ZAMBRANO G, NAVAS BLANCO, T. Hipercalcemia, hipercalciúria: en pacientes con tuberculosis pulmonar activa. Méd Interna (Caracas) 1995; 11(2):75-81.
22. PICON PD, RIZZON CFC, OTT WP. In: Tuberculose. 1 edição. Rio de Janeiro (RJ): MEDSI; 1993.
23. ROUSSOS A, LAGOIANNI I, GONIS A, ILIAS I, KAZI D, PATSOPOULOS D ET AL. Respir Med 2001; 95(3):187-90.
24. SANTOS JM, MONTEIRO P, FORTES A, SILVA E, BARBOSA MA, DA PALMA-CARLOS AG. Tuberculosis and hypercalcemia. Acta Med Port 1996;9(7-9):275-7.
25. SHARMA OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. Curr Opin Pulm Med 2000; 6(5): 442-7.
26. STEELE M, DES PREZ R. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. Chest 1988; 94: 845-850.
27. TAN TT, LEE BC, KHALID BA. Low incidence of hypercalcaemia in tuberculosis in Malaysia. J Trop Med Hyg 1993; 96(6): 349-51.
28. TAVARES W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos. 2 edição. Rio de Janeiro (RJ): Atheneu; 1996.
29. WEAVER AR. Unusual radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. Am Rev Respir Dis 1974; 109: 162-163.
30. ZARGAR AH, SOFI FA, AKHTAR MA, SALAHUDDIN M, MASOODI SR, LAWAY BA. Adrenocortical reserve in patients with active tuberculosis. J Pak Med Assoc 2001; 51(12): 427-33.