

# ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS NA HANSENÍASE

## ENDOCRINE CHANGES IN LEPROSY

Ângela M.O. Leal

Médica Assistente e Pesquisadora Associada à Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

CORRESPONDÊNCIA: Ângela M.O. Leal – Laboratório de Endocrinologia – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Campus Universitário - CEP: 14048-900 – Ribeirão Preto, SP.

LEAL AMO. Alterações endócrinas na hanseníase. *Medicina, Ribeirão Preto*, 30: 340-344, jul./set. 1997.

**RESUMO:** O sistema endócrino participa do comprometimento visceral da hanseníase, principalmente na sua forma virchowiana. Neste artigo, são revisadas as disfunções hormonais associadas à hanseníase, principalmente em seus aspectos fisiopatológicos. É também apresentado um caso clínico ilustrativo de hipogonadismo hipergonadotrófico, secundário à orquite hanseniana.

**UNITERMOS:** Hanseníase. Hormônios.

## 1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que atinge não apenas a pele e os sistemas nervoso e reticuloendotelial, mas, também, o sistema endócrino. Embora a associação entre a hanseníase e manifestações endócrinas seja conhecida de longa data<sup>1</sup>, há poucos dados sobre o acometimento endócrino-metabólico nesta doença.

## 2. EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL

O comprometimento testicular, na hanseníase virchowiana, foi amplamente documentado na literatura, com incidência de até 50%<sup>2,3,4</sup> (Tabela I). Os efeitos da hanseníase sobre os testículos foram, inicialmente, estudados por Grabstald & Swan, em 1952<sup>2</sup>. Esses autores classificam os achados patológicos em três fases: vascular (orquite lepromatosa ativa), intersticial e obliterante. Por outro lado, Job<sup>3</sup> descreve quatro estágios: invasão, reação inflamatória aguda, resolução e atrofia. Alguns estudos posteriores, entretanto, não conseguiram observar fases histológicas definidas da lesão testicular<sup>5,6</sup>, que atinge tanto os túbulos seminíferos quanto as células de Leydig<sup>2,3</sup>.

### Tabela I - Comprometimento testicular na hanseníase

#### Incidência

até 50%, quase exclusivamente na forma virchowiana

#### Estruturas-alvo

túbulos seminíferos e células de Leydig

#### Formas histopatológicas

vascular, intersticial e obliterante

#### Manifestações clínicas

impotência, ↓caracteres sexuais 2<sup>ários</sup>, ginecomastia, infertilidade

#### Alterações hormonais

↓testosterona plasmática, ↑estradiol, LH e FSH plasmáticos

#### Resposta hormonal ao GnRH

padrão de hipogonadismo hipergonadotrófico ou heterogênea

#### Fisiopatologia

*Hipóteses:* invasão direta do bacilo, auto-anticorpos ou citocinas pró-inflamatórias

#### Tratamento

reposição com testosterona produz boa resposta

O bacilo atinge o testículo seja por via linfática, sanguínea ou por invasão direta através do tecido cutâneo adjacente. A predileção do bacilo pelo testículo é pouco esclarecida, mas parece estar relacionada à baixa temperatura local, que é favorável ao seu desenvolvimento. Esta hipótese é enfatizada pela raridade do envolvimento ovariano<sup>2,7,8</sup>. O acometimento testicular, na hanseníase, ocorre quase que exclusivamente na forma virchowiana, podendo, inclusive, ser sua manifestação inicial<sup>2,9/11</sup>. Entretanto, há relato isolado de aparecimento de granuloma tuberculóide no testículo, na forma "borderline" (dimorfa) em reação<sup>12</sup>.

As manifestações clínicas decorrentes do envolvimento testicular incluem impotência, redução dos caracteres sexuais secundários (distribuição de pêlos e atrofia testicular), ginecomastia e infertilidade<sup>2,3,6,13,14</sup>. A ginecomastia manifesta-se em 6,0% a 85% dos pacientes que apresentam a forma virchowiana e está frequentemente associada à atrofia testicular. Não foi observada, entretanto, relação entre o grau de ginecomastia e a duração da doença, ou a presença de disfunção hepática<sup>3,13,15</sup>. Em 36 % dos pacientes que apresentam atrofia testicular, há história prévia de orquite<sup>2</sup>.

A infertilidade está presente em aproximadamente 50% dos casos da forma virchowiana, associa-se à progressão da doença e precede o quadro de hipogonadismo<sup>6,10,16</sup>.

As lesões testiculares primárias determinam diminuição das concentrações basais de testosterona plasmática (T) e elevação das concentrações plasmáticas de estradiol (E) com resultante redução da relação T/E<sup>6,11,14,17/20</sup>. A redução da retroalimentação negativa, exercida pela testosterona no nível hipofisário, resulta na elevação das concentrações basais de gonadotrofinas plasmáticas, LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo-estimulante), em 60-80% dos pacientes virchowianos. A resposta das gonadotrofinas hipofisárias ao estímulo com GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), em pacientes virchowianos, pode apresentar padrão característico do hipogonadismo hipergonadotrófico<sup>21</sup> ou padrão heterogêneo<sup>13</sup>. Foram observadas correlações, positiva entre a duração da doença e as concentrações basais de LH, FSH e E, e negativa entre a duração da doença e a concentração basal de testosterona, revelando um caráter progressivo da lesão. Lewis et al.<sup>18</sup> observaram a ocorrência de valores basais de testosterona, ainda normais, associados a valores elevados de LH, sugerindo, portanto, um "estado de compensação" da secreção de testosterona. Por outro lado, Morley et al.<sup>4</sup> não observaram correlação significativa entre os níveis plasmá-

ticos de LH e FSH e o volume testicular. Esses autores também não observaram diferença significativa dos níveis de LH e FSH entre os pacientes virchowianos, com ou sem ginecomastia e atrofia testicular. Estes dados indicam que o comprometimento da secreção hormonal do testículo ocorre antes que estas manifestações clínicas se tornem evidentes. É importante observar que, neste estudo, todos os pacientes estavam em tratamento. Entretanto não há dados que indiquem toxicidade testicular das drogas, utilizadas no tratamento da hanseníase<sup>9,22</sup>.

Embora as lesões testiculares estejam associadas à invasão direta do bacilo, outros mecanismos fisiopatológicos devem ser investigados. Wall & Wright<sup>23</sup>, descreveram a presença de anticorpos contra as células testiculares germinativas, na hanseníase, e especulam a possibilidade de a auto-imunidade ser um componente fisiopatológico da orquite hanseniana. Um outro mecanismo fisiopatológico, no momento sob investigação, é a participação das interleucinas sobre a secreção testicular. Há dados *in vivo* e *in vitro* que indicam ação inibitória de IL-1 e IL-2 sobre a síntese de testosterona<sup>24/26</sup>.

O tratamento do hipogonadismo, na hanseníase, assim como em outras etiologias, requer a administração de testosterona e produz resultado satisfatório<sup>27</sup>.

## 2.1. Caso Clínico Ilustrativo

*O.M., 56 anos, branco, casado, aposentado, natural e procedente de Pirassununga - SP.*

*Refere que há dois anos apresentou edema e hiperemia testicular bilateral. Aproximadamente, um ano após este episódio, notou gradativa diminuição do volume testicular; diminuição de pêlos axilares e pubianos, rarefação da barba, diminuição da libido, impotência e ginecomastia bilateral.*

*Há 5 cinco anos foi diagnosticada hanseníase (forma virchowiana), com tratamento irregular, reiniciado há quatro meses (Dapsona).*

*Ao exame físico, havia ginecomastia bilateral, rarefação de pelos axilares e pubianos, testículos medindo 3,5 x 2,0 cm com consistência endurecida. Apresentava, também, lesões nodulares hipercrômicas, em face, tronco e membros superiores, além de madarose. Os lobos auriculares eram espessados.*

*Dosagens hormonais plasmáticas:*

*LH - 86,4 ng/ml (VN = 15-60)*

*FSH = 65,6 mU/ml (VN = 5-20)*

*Testosterona - 57,6 ng/dl (VN = 270-1070)*

*Estradiol - 45,0 pg/ml (VN < 20)*

*Foi iniciada reposição hormonal com testosterona, com melhora significativa dos sintomas, mormente aumento da libido, aumento de pêlos e melhora da potência sexual. Posteriormente, o paciente referiu que, embora estivesse usando a medicação regularmente, apresentava ereção peniana insatisfatória.*

**Comentários:** Este caso ilustra a evolução do hipogonadismo hipergonadotrófico na hanseníase virchowiana e a resposta favorável à reposição hormonal. A permanência da disfunção da ereção pode estar relacionada a fatores neurovasculares associados<sup>27,28</sup>.

### 3. EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

Lesões adrenais são descritas em aproximadamente 1/3 dos pacientes virchowianos<sup>29,30</sup>. Entretanto, os dados relativos à secreção adrenal, utilizando diferentes métodos, são conflitantes<sup>31,32</sup>. Rolston et al. e Saha et al.<sup>33,34</sup>, observaram níveis plasmáticos basais de cortisol normais, enquanto Balybin & Nazarov<sup>35</sup> descreveram níveis basais de cortisol elevados e diminuição da resposta do cortisol plasmático ao teste de hipoglicemia insulínica. Durairaj et al.<sup>31</sup> observaram níveis basais de cortisol plasmático normais e diminuição da resposta adrenal à hipoglicemia insulínica e ao estímulo adrenal com ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) sintético. Embora estes estudos possam sugerir uma diminuição da reserva secretória da adrenal, na hanseníase virchowiana, nenhum mecanismo responsável por esse processo foi investigado. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) tem participação fundamental na resposta sistêmica ao estresse de causas diversas e na regulação dos processos infla-

matórios<sup>36,37</sup>, representando um importante papel adaptativo. Embora os dados disponíveis não permitam excluir a infiltração lepromatosa do córtex adrenal, a ação de fatores inflamatórios humorais merece investigação. Evidências recentes demonstram a estreita relação entre os sistemas imune e neuroendócrino. Embora as citocinas e mediadores da inflamação produzidos por diferentes células do sistema imune sejam capazes de estimular o eixo HHA, atuando sobre o CRH (hormônio liberador de corticotrofina) hipotalâmico, corticotrofos hipofisários e córtex adrenal<sup>38,39,40</sup>, cronicamente, estes mediadores podem ter efeitos supressivos sobre o eixo HHA<sup>41</sup>.

### 4. METABOLISMO DO CÁLCIO

A hanseníase pode afetar os ossos, causando lesões específicas e inespecíficas, com uma frequência de 15% a 95%<sup>42,43</sup>. A osteoporose foi descrita em 10% a 50% dos casos<sup>42,44</sup>. Entretanto, as lesões não estão relacionadas primariamente a distúrbios do metabolismo do cálcio. Estas lesões associam-se a fatores neurotróficos, vasculares e infecciosos<sup>42</sup>.

Embora a hipocalcemia tenha sido descrita inicialmente na forma virchowiana<sup>45</sup>, posteriormente, foi demonstrado que os níveis plasmáticos de cálcio iônico eram normais<sup>46</sup>. As baixas concentrações plasmáticas de cálcio total associam-se a valores plasmáticos normais de cálcio iônico, paratormônio (PTH) e 1,25-Dihidroxivitamina D<sub>3</sub>. Mautalen et al.<sup>47</sup> descreveram diminuição da ligação das proteínas plasmáticas ao cálcio, na hanseníase. Entretanto, a natureza desse fenômeno não está esclarecida. Fatores nutricionais parecem não estar envolvidos<sup>45</sup>. Adicionalmente, há descrição de casos raros de hipercalcemia<sup>48,49</sup>, cujo mecanismo não foi estabelecido.

### 5. OUTRAS ALTERAÇÕES HORMONAIS

A função tireoidiana foi avaliada, na hanseníase, por diferentes métodos e com resultados diversos. Garg et al.<sup>50</sup> observaram concentrações séricas diminuídas de T3 (triiodotironina) na hanseníase em reação e de T4 (tiroxina) nas formas "borderline", virchowiana e em reação. Rolston et al.<sup>33</sup> observaram concentrações séricas normais de T3, T4 e TSH (hormônio tireotrófico) em pacientes com hanseníase virchowiana. Estas discrepâncias podem estar relacionadas a fatores extratireoidianos, presentes nos diferentes grupos de doentes estudados. Alterações nas concentrações

#### Tabela II - Comprometimento extragonadal na hanseníase

*Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal:*

↓ reserva secretória adrenal (?)

*Metabolismo do cálcio:*

osteoporose, hipocalcemia com Ca iônico normal e ↓ligação de Ca a proteínas plasmáticas (?); raros casos de hipercalcemia

*Função tireoidiana:*

T3 e T4 normais ou ↓, TSH normal

*Prolactina:*

elevada, associada ao hipogonadismo e ao hiperestrogenismo

séricas dos hormônios tireoidianos são observadas em várias doenças sistêmicas, incluindo infecções, sem demonstração de doença intrínseca da tireóide<sup>51</sup>. Valores plasmáticos normais de TSH e a ausência de lesões tireoidianas ao estudo anátomopatológico, na hanseníase, favorecem esta hipótese<sup>29,30,33</sup>.

Alguns autores observaram níveis plasmáticos de prolactina elevados<sup>19,31</sup>. A hiperprolactinemia, pode estar relacionada ao hipogonadismo e à hiperestrogenemia, na hanseníase.

## 6. CONCLUSÕES

O comprometimento endócrino, na hanseníase, principalmente relacionado à insuficiência testicular, é um fator importante na morbidade da doença. As disfunções hormonais devem ser consideradas na abordagem inicial do paciente com hanseníase, sobretudo na dos pacientes do sexo masculino.

**Agradecimentos:** Ao Prof. Dr. Ayrton C. Moreira pela revisão do manuscrito.

LEAL AMO. Endocrine changes in leprosy. **Medicina, Ribeirão Preto**, 30: 340-344, july/sept. 1997.

**ABSTRACT:** The endocrine system is involved in the systemic picture of leprosy, particularly in the lepromatous form. In this review, we discuss endocrine dysfunctions associated to leprosy, focusing in pathophysiologic aspects. We also present a illustrative clinical case of hypergonadotrophic hypogonadism secondary to leprotic orchitis.

**UNITERMS:** Leprosy. Hormones.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BAPTISTA LA. Gynecomastia na lepra. **Rev Brasil Lepr** 5: 53-66, 1937.
- 2 - GRABSTALD H & SWAN LL. Genitourinary lesions in leprosy with special reference to the problem of atrophy of the testes. **JAMA** 149: 1287-1291, 1952.
- 3 - JOB CK. Gynecomastia and leprosy orchitis. A preliminary study. **Int J Lepr** 29: 423-441, 1961.
- 4 - MORLEY JE et al. Hormonal changes associated with testicular atrophy and gynaecomastia in patients with leprosy. **Clin Endocrinol** 6: 299-303, 1977.
- 5 - IBRAHIEM AA et al. Pathologic changes in testis and epididymis of infertile leprotic males. **Int J Lepr** 47: 44-49, 1979.
- 6 - SAPORTAL & YUKSEL A. Androgenic status in patients with lepromatous leprosy. **Br J Urol** 47: 221-224, 1994.
- 7 - BERNARD JC & VAZQUEZ CAJ. Visceral lesions in lepromatous leprosy. Study of sixty necropsies. **Int J Lepr** 41: 94-101, 1973.
- 8 - BRAND PW. Temperature variation and leprosy deformity. **Int J Lepr** 27: 1-7, 1959.
- 9 - AKHTAR M et al. Lepromatous leprosy presenting as orchitis. **Am J Clin Pathol** 73: 712-715, 1980.
- 10 - RÉE GH et al. Hormonal changes in human leprosy. **Lepr Rev** 52: 121-126, 1981.
- 11 - REA TH. A comparative study of testicular involvement in lepromatous and borderline lepromatous leprosy. **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 56: 383-388, 1988.
- 12 - JOB CK & MACADEN VP. Leprous orchitis in reactional borderline cases. **Int J Lepr** 31: 273-279, 1963.
- 13 - SHILO S et al. Gonadal function in lepromatous leprosy. **Lepr Rev** 52: 127-134, 1981.
- 14 - DASS J et al. Androgenic status of lepromatous leprosy patients with gynecomastia. **Int J Lepr** 44: 469-474, 1976.
- 15 - KINNEAR AA & DAVISON AR. Hormone excretion and liver function in the gynecomastia of leprosy. **Int J Lepr** 25: 110-118, 1957.
- 16 - KUMAR A et al. Impact of lepromatous leprosy on fecundity. **Fertil Steril** 24: 324-325, 1973.
- 17 - DASH RJ et al. Evaluation of male gonadal function in leprosy. **Horm Metab Res** 10: 362, 1978.
- 18 - LEWIS WR et al. Testicular dysfunction in leprosy: relationships of FSH, LH and testosterone to disease classification, activity and duration. **Lepr Rev** 60: 94-101, 1989.
- 19 - MARTIN FIR et al. Leprous endocrinopathy. **Lancet** 2: 1320-1321, 1968.
- 20 - KANNAN V & VIJAYA G. Endocrine testicular function in leprosy. **Horm Metab Res** 16: 146-150, 1984.
- 21 - DASH RJ et al. LH, FSH Responses to GnRH in lepromatous leprosy. **Horm Metab Res** 11: 413-414, 1979.

- 22 - MANDELL GL & SANDE MA. Drogas antimicrobianas. In: GILMAN AG et al., eds. **As bases farmacológicas da terapêutica**, 7 ed, Editora Guanabara, Rio de Janeiro, p. 786-798, 1985.
- 23 - WALL JR & WRIGHT DJM. Antibodies against testicular germinal cells in lepromatous leprosy. **Clin Exp Immunol** **17**: 51-59, 1974.
- 24 - CALKINS JH et al. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis in primary culture. **Endocrinology** **123**: 1605-1610, 1988.
- 25 - GUO H et al. Interleukin-2 is a potent inhibitor of Leydig cell steroidogenesis. **Endocrinology** **127**: 1234-1239, 1990.
- 26 - VAN DER POLL T et al. Effects of tumor necrosis factor on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in healthy man. **Metabolism** **42**: 303-307, 1993.
- 27 - FAULSTICH ME. Behavioral analysis of sexual dysfunction in Hansen's disease. **Percept Mot Skills** **60**: 115-118, 1985.
- 28 - KORENMAN SG. Advances in the understanding and management of erectile dysfunction. **J Clin Endocrinol Metab** **80**: 1985-1988, 1995.
- 29 - DESIKAN KV & JOB CK. A review of postmortem findings in 37 cases of leprosy. **Int J Lepr** **36**: 32-44, 1968.
- 30 - POWELL CS & SWAN LL. Leprosy: Pathologic changes observed in fifty consecutive necropsies. **Am J Pathol** **31**: 1131-1147, 1955.
- 31 - DURAIRAJ V et al. Adrenal cortical function and reserve in lepromatous leprosy. **Indian J Lepr** **56**: 828-834, 1984.
- 32 - GOLDGRABER MB & SULMAN FG. Adrenal cortical dysfunction in leprosy. **Int J Lepr** **37**: 351-358, 1969.
- 33 - ROLSTON R et al. Hormone profile in lepromatous leprosy. A preliminary study. **Int J Lepr** **49**: 31-36, 1981.
- 34 - SAHA K et al. Radioimmunoassay of serum cortisol levels in leprosy patients with special reference to type I and type II reaction. **Lepr Rev** **56**: 117-125, 1985.
- 35 - BALYBIN ES & NAZAROV KI. Hydrocortisone production in lepromatous patients with insulin load. **Int J Lepr** **51**: 18-21, 1983.
- 36 - CHROUSOS GP & GOLD PW. The concepts of stress and stress system disorders. **JAMA** **267**: 1244-1252, 1992.
- 37 - STERNBERG EM et al. The stress response and the regulation of inflammatory disease. **Ann Intern Med** **117**: 854-866, 1992.
- 38 - IMURA H et al. Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. **Clin Endocrinol** **35**: 107-115, 1991.
- 39 - AUPHAN N et al. Immunosuppression by glucocorticoides: inhibition of NF-kB activity through induction of IκB synthesis. **Science** **270**: 286-290, 1995.
- 40 - BESEDOWSKY H & REY A. Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and Hypotheses. **Endocr Rev** **17**: 64-102, 1996.
- 41 - MARANO MA et al. Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. **Surg Gynecol Obstet** **170**: 32-38, 1990.
- 42 - PATERSON DE & RAD M. Bone changes in leprosy. Their incidence, progress, prevention and arrest. **Int J Lepr** **29**: 393-422, 1961.
- 43 - THAPPA DM et al. Radiological changes in hands and feet in disabled leprosy patients: A clinico-radiological correlation. **Indian J Lepr** **64**: 58-66, 1992.
- 44 - CHHABRIYA BD et al. Bone changes in leprosy. **Indian J Lepr** **57**: 632-639, 1985.
- 45 - RAO KN & SAHA K. Undernutrition in lepromatous leprosy, part II. Altered levels of serum elements. Their association with the disease and not with food deprivation. **Lepr Rev** **57**: 311-316, 1986.
- 46 - VIDAL MC et al. Altered Calcium-binding ability of plasma proteins as the cause of hypocalcemia in lepromatous leprosy. **Int J Lepr** **61**: 586-591, 1993.
- 47 - MAUTALEN CA et al. Calcium metabolism and its regulating hormones in patients with leprosy. **Int J Lepr** **62**: 580-585, 1994.
- 48 - RYZEN E & SINGER FR. Hypercalcemia in leprosy. **Arch Intern Med** **145**: 1305-1306, 1985.
- 49 - RYZEN E; REA TH & SINGER FR. Hypercalcemia and abnormal 1,25-Dihydroxyvitamin D concentrations in leprosy. **Am J Med** **84**: 325-329, 1988.
- 50 - GARG R et al. Thyroid function in leprosy. **Indian J Lepr** **62**: 215-218, 1990.
- 51 - NICOLOFF JT & LOPRESTI JS. Nonthyroidal illnesses. In: DEGROOT LJ et al. eds. **Endocrinology**, 3th ed, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 665-675, 1995.

Recebido para publicação em 02/07/97

Aprovado para publicação em 30/07/97