

Disfunção hipofisária associada a meningite tuberculosa

Pituitary dysfunction associated with tuberculous meningitis



Matheus Costa Freitas^{1*}
Josias Oliveira Aragão¹
Amanda de Oliveira Rasseli¹
Felipe Meirelles Doria¹
Bernardo Vicari do-Valle¹
Isabela Della Torre Oliveira¹

¹ Instituto de Infectologia Emilio Ribas,
São Paulo, SP, Brasil



Submetido: 25 março 2025

Aceito: 15 abril 2025

Publicado: 30 maio 2025

*Autor para correspondência:

Matheus Costa Freitas
E-mail: m.costafreitas@yahoo.com.br

RESUMO

A tuberculose pode cursar com alterações endócrino-metabólicas em diferentes glândulas com apresentação e formas clínicas variadas, sendo que a incidência do acometimento da hipófise é desconhecida. Apresentamos um caso de paciente com diagnóstico recente de aids que, ao apresentar meningite tuberculosa, cursou com diabetes insipidus, hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperprolactinemia. O diagnóstico de hipofisite ficou bem estabelecido, no entanto não houve recuperação total da função hormonal mesmo após o tratamento específico.

Descritores: Tuberculose endócrina; Tuberculose do Sistema Nervoso Central; Hipofisite; Relato de caso.

ABSTRACT

Tuberculosis can lead to endocrine/metabolic changes in different glands, with varying clinical presentations and forms, while the incidence of pituitary involvement is unknown. We present the case of a patient with a recent diagnosis of AIDS who, upon presenting with tuberculous meningitis, developed diabetes insipidus, hypogonadotropic hypogonadism, and hyperprolactinemia. The diagnosis of hypophysitis was established, but there was no full recovery of hormonal function even after specific treatment.

Headings: Tuberculosis, Endocrine; Tuberculosis, Central Nervous System; Hypophysitis; Case report.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença que pode cursar com alterações endocrinológicas e metabólicas devidas ao acometimento de qualquer glândula endócrina (adrenal, tireoide e hipófise) e com manifestações clínicas diversas, tanto por significar infecção local exclusiva quanto por traduzir uma reação parainfecciosa de outro sítio acometido¹. A associação entre o acometimento hipofisário e meningite tuberculosa possui incidência desconhecida e não há diretrizes específicas para seu tratamento¹.

Este caso corresponde a um paciente com diagnóstico recente de aids e meningite tuberculosa que evoluiu com quadro de hipofisite, trazendo certo grau de complexidade ao manejo clínico que, a despeito do tratamento adequado da tuberculose, não alcançou a recuperação total da função glandular.

DOI: 10.5935/2764-734X.e20250462

RELATO DE CASO

Homem de 62 anos, natural e procedente de São Paulo, sem histórico de comorbidades, referia tosse não produtiva e perda de peso com piora progressiva há nove meses. Há cerca de dois meses iniciou flutuações no nível de consciência, confusão mental, episódios de síncope, dificuldade de deambulação e cefaleia holocraniana, sem sinais localizatórios. Há um mês da internação foi diagnosticado com aids (sorologia positiva para o HIV com contagem de linfócitos CD4 de 232 células/mm³), tendo iniciado tratamento com antirretrovirais (TARV) em uso irregular. Ao exame físico na admissão, destacou-se a desorientação no tempo e alteração da marcha (ataxia sensitiva).

Os primeiros exames realizados foram tomografias computadorizadas (TC) de crânio (cujos achados foram considerados pouco alterados e inespecíficos) e de tórax (a qual revelou imagem nodular cálcica residual em lobo pulmonar médio), sem sinais sugestivos de tuberculose ativa. Em seguida, foi submetido à coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) cujo aspecto foi incolor, com celularidade de 25/mm³ (97% linfomonocitário e 3% neutrofílico), glicose de 47 mg/dl, proteína 103 mg/dl, lactato de 27 mg/dl, pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente e teste rápido molecular para tuberculose (Xpert Mtb-RIF[®]) negativos, assim como a pesquisa de antígeno para *Cryptococcus* e o resultado tardio das culturas para bactérias e micobactérias, todas negativas. O paciente não conseguiu coletar amostra de escarro, porém o teste lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina (TB-LAM) veio positivo. Este último resultado, em associação ao quadro de meningoencefalite crônica definiu o diagnóstico de provável meningite tuberculosa a despeito da investigação pulmonar negativa, iniciando-se o tratamento específico com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol associados à dexametasona 10 mg/dia.

No sétimo dia de internação, entretanto, o paciente apresentou poliúria, polidipsia e hipernatremia, sendo aventada a hipótese diagnóstica de diabetes insipidus. Para corroborar este diagnóstico, procedeu-se à dosagem da osmolaridade urinária em duas ocasiões (197 e 180 mOsm/kg), seguidas de um teste terapêutico com desmopressina nasal (10 mcg) que provocou o aumento da osmolaridade urinária de 134 para 205 mOsm/kg (52%). Os resultados da investigação endocrinológica incluíram a dosagem sérica do hormônio folículo-estimulante (FSH) de 1,5 IU/L para um valor de referência (VR) entre 0,9 e 11,9 IU/L; hormônio luteinizante (LH) menor que

0,2 IU/L (VR 0,6-12,1 IU/L); testosterona livre de 3 pmol/L (VR 131-640 pmol/L); globulina ligadora de hormônios sexuais (SGHB) de 132 nmol/L (VR 13,5-71,4 nmol/L); testosterona total menor que 15 ng/dL (VR 247-674 ng/ml); hormônio tireoestimulante (TSH) de 3,57 mUI/ml (VR 0,4 a 4,5 mUI/ml) e T4 livre (T4L) 0,76 ng/dl (VR 0,7 a 1,8 nd/dl); fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) 165 ng/ml (VR 75 a 212 ng/ml); e prolactina de 49 ng/ml (VR 3,5-19,4 ng/ml). Estabeleceu-se, assim, o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperprolactinemia, sem acometimento dos eixos tireotrófico e somatotrófico – o eixo corticotrófico não pode ser avaliado devido à corticoterapia vigente. As imagens do exame de ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise (Figura 1) indicaram sinais sugestivos de hipofisite de etiologia granulomatosa atribuída à tuberculose do Sistema Nervoso Central (SNC). Reiniciada a desmopressina via nasal com intenção terapêutica, o paciente cursou com melhora clínica importante para, depois de uma internação de aproximadamente um mês, receber alta hospitalar assintomático do ponto de vista neurológico, com controle adequado da diurese e sódio sérico em valores normais. O tratamento de tuberculose foi encerrado ao final de 12 meses, porém ainda mantém uso diário de desmopressina oral e de testosterona. Segue em acompanhamento ambulatorial em serviços especializados de infecto e endocrinologia.

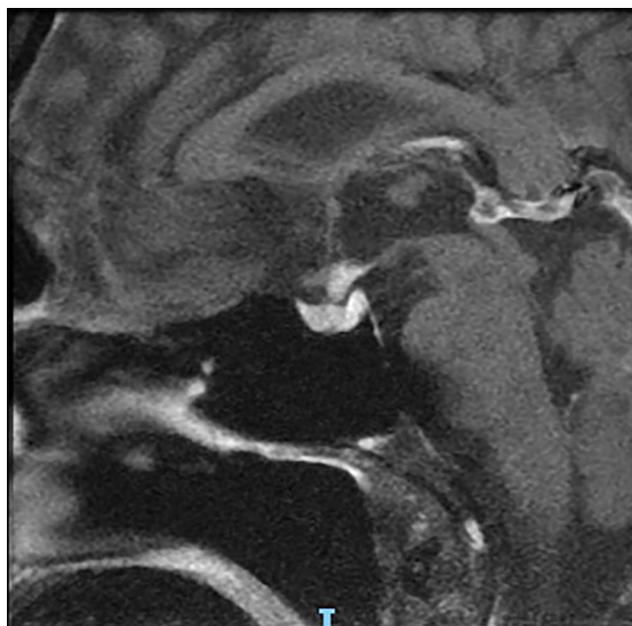


Figura 1. Corte sagital de ressonância magnética ponderada em T1 (com contraste) evidenciando espessamento da haste hipofisária, perda de sinal no lobo posterior (neurohipófise) e acometimento do infundíbulo.

DISCUSSÃO

O hipopituitarismo tem como principais causas os tumores, efeitos de radioterapia e vasculopatias em geral, sendo mais recente o reconhecimento de possíveis etiologias infecciosas². A tuberculose destaca-se como a infecção mais comum do acometimento hipofisário, levando à formação de tuberculomas, quadros de vasculite e exsudatos na região selar, seja por extensão direta do seio esfenoidal, cérebro ou meninges, seja por disseminação hematogênica na presença ou não de doença miliar². A disfunção hipofisária pode ainda ser uma manifestação isolada ou associada a outros sítios acometidos pela doença¹.

A apresentação clínica da hipofisite tuberculosa é variável, podendo ser desde assintomática ou com anormalidades endócrinas sutis, até manifestar sintomas sistêmicos ou queixas neurológicas localizadas decorrentes do alargamento da glândula (cefaleia e sintomas visuais), o que pode acontecer em qualquer porção da hipófise e do hipotálamo¹. As disfunções hormonais mais precoces costumam ser a deficiência de hormônio do crescimento (GH), deficiência de LH, FSH e corticotrofina (ACTH). Na presença de um tuberculoma, cita-se mais frequentemente deficiências de ACTH, TSH e hiperprolactinemia². Nosso caso manifestou-se pelo hipogonadismo, hiperprolactinemia e pela menos descrita diabetes insipidus.

O hipopituitarismo associado à tuberculose pode ocorrer de forma simultânea ou após anos da infecção inicial³. Um estudo retrospectivo avaliou a função hipofisária em 49 adultos com meningite tuberculosa na infância e encontrou 10 pacientes com anormalidades funcionais, nenhuma sendo diabetes insipidus³. Em outro estudo indiano, 75 adultos com meningite tuberculosa de diagnóstico recente apresentavam hiperprolactinemia (49,3%), insuficiência de cortisol (42,7%), hipotireoidismo central (49,3%) e múltipla deficiência hormonal (29%), também sem registro algum de diabetes insipidus⁴.

Os exames de imagem podem complementar este diagnóstico, em especial a RNM. Os achados mais comuns são atrofia ou alargamento da hipófise e hipotálamo e dilatação de terceiro ventrículo, além de eventual tumor intrasselar e até espessamento de haste hipofisária com ou sem extensão para seio esfenoidal¹, tal como observado em nosso paciente. No já citado estudo, a RNM revelou alterações em apenas 13,3% dos casos, sendo que não houve uma correlação direta entre as anormalidades radiológicas e as disfunções hormonais⁴. Vale lembrar que o tuberculoma selar pode ser fator de confusão por sua semelhança com os adenomas, tal

como relatado em uma série de pacientes biopsiados devido a esta outra hipótese diagnóstica inicial⁵.

A meningite tuberculosa geralmente é paucibacilar, com baixo rendimento da baciloscopia direta e cultura⁶. A maior sensibilidade diagnóstica neste contexto compete ao Xpert Mtb-RIF, sendo 34,5% versus 33,9% para a coloração de Ziehl-Neelsen e 25,1% para a cultura⁷. Esta realidade clínica desmascara a ausência de um padrão ouro de referência e foi bem exemplificado na limitação diagnóstica do nosso caso, onde a hiperproteiorraquia, a pleocitose e a hipoglicorraquia foram reforçadas pelo resultado positivo do LAM na urina. O envolvimento pulmonar concomitante corresponde somente a metade dos pacientes com neurotuberculose⁸. É importante perceber que, em contraposição às formas meníngeas, o diagnóstico de hipofisite tuberculosa só pode ser considerado definitivo se houver a devida documentação de granulomas no tecido neural, caso contrário deve-se considera-lo apenas presumido¹.

Um estudo realizado na Zâmbia comparou o rendimento diagnóstico do LAM na urina e no LCR ao Xpert (somente no LCR) em 550 adultos com suspeita de meningite tuberculosa (dos quais 86,2% eram pessoas vivendo com HIV). Os respectivos índices de sensibilidade e especificidade (considerando a cultura para micobactérias do LCR como padrão ouro) foram 24,1 e 76,1% para o LAM na urina, 21,9 e 94,2% para o LAM no líquor e 52,9% e 94% para o Xpert no LCR, destacando-se a baixa sensibilidade do LAM tanto na urina como no LCR, mas com especificidade no LCR comparável à do Xpert⁹.

Existem sistemas de pontuação que podem auxiliar o raciocínio clínico em busca do diagnóstico de meningite tuberculosa. Um destes sistemas é o consenso Lancet¹⁰, no qual 20 parâmetros são divididos em quatro categorias (clínica, análise do LCR, neuroimagem e evidência de tuberculose em outro sítio) - a pontuação máxima possível é 20. Embora não tenha sido efetivamente utilizado na condução do nosso caso (o uso desta pontuação não consta registrado em prontuário), o paciente em questão obteria 6 pontos devido à duração dos sintomas acima de cinco dias e a presença de sinais sistêmicos, mais 4 pontos pelo LCR alterado e mais outros 4 pontos pela evidência de tuberculose em outro sítio (LAM positivo na urina), totalizando 14 pontos que favorecem o diagnóstico como sendo "provável"¹⁰. As neuroimagens preconizadas nesta pontuação não estavam presentes no nosso caso, a saber: hidrocefalia, realce meníngeo, tuberculoma, infarto e hiperdensidade pré-contraste¹⁰.

O tratamento específico da meningite tuberculosa segue o preconizado pelo Ministério da Saúde, prolongando-se a fase de manutenção com isoniazida e rifampicina para 10 meses¹¹. A corticoterapia é recomendada nas primeiras quatro a oito semanas, conforme a gravidade, com redução progressiva da dose nas quatro semanais subsequentes¹¹. O início da TARV deve ser postergado para a 4ª ou 6ª semana do tratamento da tuberculose, a fim de evitar os eventos adversos da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune¹².

Em relação à disfunção hormonal, a resposta ao tratamento é variável, oscilando entre a persistência de alguma insuficiência específica ou mesmo o pan-hipopituitarismo temporário^{13,14,15} e a resolução radiológica e clínica completa, mesmo que somente depois de quatro anos¹⁶. Desta forma, observa-se evolução e resposta terapêutica inconsistentes mesmo nos casos em que houve abordagem cirúrgica ou resolução de lesão¹⁵.

CONCLUSÃO

O caso descrito ilustra o acometimento hipofisário associado à meningite tuberculosa, fenômeno pouco frequente e ainda mais desafiador no contexto da aids. A manifestação de diabetes insipidus instigou uma avaliação funcional do eixo hipofisário-hipotalâmico que, a despeito do tratamento clínico adequado da tuberculose, não alcançou a recuperação total da função glandular e demandou o acompanhamento multidisciplinar para controle das disfunções hipofisárias.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Vinnard C, Blumberg EA. Endocrine and Metabolic Aspects of Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1):10.1128/microbiolspec.tnmi7-0035-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.tnmi7-0035-2016
2. Beatrice AM, Selvan C, Mukhopadhyay S. Pituitary dysfunction in infective brain diseases. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Dec;17(Suppl 3):S608-11. DOI: 10.4103/2230-8210.123546
3. Lam KS, Sham MM, Tam SC, Ng MM, Ma HT. Hypopituitarism after tuberculous meningitis in childhood. *Ann Intern Med*. 1993 May 1;118(9):701-6. DOI: 10.7326/0003-4819-118-9-199305010-00007
4. Dhanwal DK, Vyas A, Sharma A, Saxena A. Hypothalamic pituitary abnormalities in tubercular meningitis at the time of diagnosis. *Pituitary*. 2010 Dec;13(4):304-10. DOI: 10.1007/s11102-010-0234-7
5. Ranjan A, Chandy MJ. Intracellular tuberculoma. *Br J Neurosurg*. 1994;8(2):179-85. DOI: 10.3109/02688699409027964
6. Cherian A, Ajitha KC, Iype T, Divya KP. Neurotuberculosis: an update. *Acta Neurol Belg*. 2021 Feb;121(1):11-21. DOI: 10.1007/s13760-020-01575-0
7. Correia-Neves M, Fröberg G, Korshun L, Viegas S, Vaz P, Ramanlal N, et al. Biomarkers for tuberculosis: the case for lipoarabinomannan. *Biomarkers for tuberculosis: the case for lipoarabinomannan*. *ERJ Open Res*. 2019 Feb 11;5(1):00115-2018. DOI: 10.1183/23120541.00115-2018
8. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, Weidauer S. Central Nervous System Tuberculosis: Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. *Clin Neuroradiol*. 2019 Mar;29(1):3-18. DOI: 10.1007/s00062-018-0726-9
9. Siddiqi OK, Birbeck GL, Ghebremichael M, Mubanga E, Love S, Buback C, et al. Prospective Cohort Study on Performance of Cerebrospinal Fluid (CSF) Xpert MTB/RIF, CSF Lipoarabinomannan (LAM) Lateral Flow Assay (LFA), and Urine LAM LFA for Diagnosis of Tuberculous Meningitis in Zambia. *J Clin Microbiol*. 2019 Jul 26;57(8):e00652-19. DOI: 10.1128/JCM.00652-19
10. Sulaiman T, Medi S, Erdem H, Senbayrak S, Ozturk-Engin D, Inan A, et al. The diagnostic utility of the "Thwaites' system" and "lancet consensus scoring system" in tuberculous vs. non-tuberculous subacute and chronic meningitis: multicenter analysis of 395 adult patients. *BMC Infect Dis*. 2020 Oct 23;20(1):788. DOI: 10.1186/s12879-020-05502-9
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [acesso 2025 fev 20]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-controle-da-tuberculose-no-brasil-2a-ed.pdf/view>

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [acesso 2025 fev 20]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/PCDT_HIV_Modulo_2_2024_eletrnicoISBN.pdf
13. Delsedime M, Aguggia M, Cantello R, Chiado Cutin I, Nicola G, Torta R, et al. Isolated hypophyseal tuberculoma: case report. *Clin Neuropathol*. 1988 Nov/Dec;7(6):311-3.
14. Srisukh S, Tanpaibule T, Kiertiburanakul S, Boongird A, Wattanatrannon D, Panyaping T, et al. Pituitary tuberculoma: A consideration in the differential diagnosis in a patient manifesting with pituitary apoplexy-like syndrome. *IDCases*. 2016 Jul 29;5:63-6. DOI: 10.1016/j.idcr.2016.07.012
15. Tanimoto K, Imbe A, Shishikura K, Imbe H, Hiraiwa T, Miyata T, et al. Reversible hypopituitarism with pituitary tuberculoma. *Intern Med*. 2015;54(10):1247-51. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3435