

# TUBERCULOSE E HIPERCALCÉMIA

J. MENESES SANTOS, PAULA MONTEIRO, ALICE FORTES, ESMERALDA SILVA,  
M. A. PEREIRA BARBOSA, A. G. DA PALMA-CARLOS  
Serviço de Medicina 3. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO

Os autores apresentam um caso de tuberculose disseminada, constituído por febre, diaforese nocturna, anorexia, astenia, ascite, poliadenopatias e envolvimento granulomatoso da medula óssea, o qual ocorreu num doente com insuficiência renal crónica terminal em hemodiálise. Nos vinte e nove meses de insuficiência renal que precederam o início da tuberculose, durante os quais o doente fez terapêutica com carbonato de cálcio e calcitriol, os níveis da calcémia oscilaram dentro ou abaixo dos valores considerados normais, verificando-se um hiperparatiroidismo secundário. Iniciado o processo tuberculoso, a calcémia elevou-se acima da normalidade, observando-se, então, uma frenação da hormona paratiroideia. Suspensa a terapêutica com cálcio e calcitriol, manteve-se a hipercalcémia. Com a resolução daquele processo, induzida por terapêutica antibacilar, os valores da calcémia normalizaram e o valor sérico da hormona paratiroideia voltou, de novo, a elevar-se acima da normalidade.

## SUMMARY

### Tuberculosis and Hypercalcemia

The authors present a case of disseminated tuberculosis in a patient under dialysis with end-stage renal disease. Fever, nocturnal sweating, anorexia, asthenia, ascites, lymph node involvement and granulomatous involvement of the bone marrow were observed. In the twenty nine months of renal failure which preceded the beginning of the tuberculosis, serum calcium levels were normal or low-normal and there was a secondary hyperparathyroidism. During that period the patient was treated with calcium carbonate and calcitriol. At the onset of tuberculosis, serum calcium levels rose above normal. Treatment with calcium and calcitriol was withdrawn but hypercalcemia remained unchanged. Serum concentration of parathormone fell significantly. Antituberculosis drugs were started. The resolution of active tuberculosis was accompanied by normalization of serum calcium levels and by elevation above normal of serum concentration of parathormone.

## CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso dum doente de 43 anos de idade, de raça negra, com insuficiência renal crónica terminal em hemodiálise desde Janeiro de 1992 por nefropatia do chumbo. Desde aquela data até Maio de 1994, teve valores de hipo ou normocalcémia que oscilaram entre os 1.97 e os 2.59mmol/L (valores de referência (VR): 2.02-2.61mmol/L), elevação dos valores da hormona paratiroideia(PTHi) que oscilaram entre os 125 e os 702pg/mL (VR:12-72pg/mL) e valores de hiperfosfatémia, fazendo carbonato de cálcio, 1.5 a 3mg/dia e calcitriol, 0.25 a 0.50 µg/dia. Em princípios de Junho de 1994 começou com anorexia e astenia e, 6 semanas depois, com febre e diaforese nocturna. Passadas mais 6 semanas, na 2ª semana de Setembro de 1994, observou-se a

presença de ascite. Não se encontraram outros sinais relevantes no exame objectivo. A 17.06.94 a calcémia estava elevada (2.73mmol/L; VR: 2.02-2.61mmol/L) com frenação da PTHi (67pg/mL; VR: 12-72pg/mL). A terapêutica com calcitriol e carbonato de cálcio foi interrompida dois meses depois, isto é, a 16.08.94. No entanto, passadas 4 semanas da interrupção, a 13.09.94, a calcémia mantinha-se elevada (2.82mmol/L; VR: 2.10-2.59mmol/L) e a PTHi frenada (50pg/mL; VR: 10-65pg/mL). A fosfatémia persistiu sempre em valores elevados. Documentou-se a presença de adenopatias pré-traqueais e lombo-aórticas por tomografia axial computadorizada. Identificou-se na medula óssea um granuloma epitelióide com células gigantes multinucleadas e orla linfocitária, sem necrose central e sem microorganismos observáveis. O líquido ascítico tinha característi-

cas de exsudado e dele se isolou, em meio de Lowênstein, *Mycobacterium tuberculosis*. Não se observaram imagens radiológicas compatíveis com tuberculose osteo-articular. Iniciou terapêutica anti-bacilar a 20.09.94 (isoniazida, 300mg/dia e 150mg após cada sessão de diálise, rifampicina, 600mg/dia e pirazinamida, 2000mg/dia). Ficou apirético passados quatro dias, referindo uma regressão progressiva da anorexia, da astenia e da diaforese nocturna. Verificou-se uma total regressão da ascite à terceira semana de Outubro de 1994. A 26.10.94 a calcémia era normal (2.44mmol/L; VR: 2.02-2.61mmol/L). A 22.11.94 o seu valor era de 2.14mmol/L e a PTHi estava, de novo, elevada (263pg/mL; VR: 12-72pg/mL). No início de Fevereiro de 1995 documentou-se a regressão das adenopatias torácicas e abdominais.

## DISCUSSÃO

A hipercalcémia, a hipercalcúria e a supressão dos valores séricos da hormona paratiroideia são alterações que ocorrem em diversas doenças granulomatosas.

A sarcoidose é a doença granulomatosa onde aquelas alterações são referidas com maior frequência, datando de 1939 a primeira descrição de hipercalcémia na sarcoidose, feita por Harrell e Fisher<sup>1</sup>. Em 1979 Papapoulos e colaboradores documentaram a elevação sérica do  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  em doentes com sarcoidose e hipercalcémia<sup>2</sup>. Em 1981 Barbour e colaboradores descreveram um doente anéfrico, com sarcoidose, hipercalcémia e elevação sérica do  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , comprovando a síntese extra-renal deste último na sarcoidose<sup>3</sup>. Em 1983 Adams e colaboradores publicaram o isolamento de um metabolito idêntico ao  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , efectuado a partir de macrófagos pulmonares alveolares de doente com sarcoidose<sup>4</sup>. Em 1985 Adams e colaboradores publicaram um estudo identificador daquele metabolito, provando tratar-se do próprio  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ <sup>5</sup>. Em 1984, em estudo complementar dos dois últimos atrás mencionados, Mason e colaboradores documentaram a conversão do  $25(\text{OH})\text{D}_3$  em  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  em homogeneizado de gânglio linfático sarcoidótico<sup>6</sup>. Concluiu-se, assim, pela origem macrofágica da elevação sérica do  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  observada nos doentes com sarcoidose. Esta elevação determinaria, então, um aumento da absorção intestinal de cálcio e, eventualmente, uma maior reabsorção óssea, conduzindo às alterações endocrino-metabólicas referidas no início desta discussão.

A sarcoidose não é, no entanto, a única doença granulomatosa onde aquelas alterações endocrino-metabólicas são referidas. Elas estão descritas na tuberculose<sup>7,8</sup>, na berliose<sup>9</sup>, na histoplasmose<sup>10</sup>, na coccidioidomicose<sup>11</sup> e em doença granulomatosa causada pela injeção subcutânea de silicone<sup>12</sup>. A publicação em 1984, por Kozeny e colaboradores, dum caso de doença granulomatosa induzida pela injeção subcutânea de silicone com objectivos cosméticos, a qual evoluiu com hipercalcémia, hipercalcúria, nefrolitíase e níveis séricos elevados de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ <sup>12</sup>, levou a que se admitisse, como fenómeno de carácter geral nas doenças granulomatosas, um aumento da produção de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  com origem nas células macrofágicas do granuloma<sup>13</sup>.

Em 1993 Ahmed e Jaspán publicaram um caso de pneumonia a *Pneumocystis carinii* num doente com síndrome de imunodeficiência adquirida, a qual se complicou com elevação sérica do cálcio e do  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Estes normalizaram com a resolução do processo pneumónico. Sabendo que os macrófagos participam naquela forma de pneumonia, aqueles autores admitiram a possibilidade da disfunção macrofágica, induzida pelo *Pneumocystis carinii*, ser a determinante da elevação sérica do  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e, desse modo, da elevação da calcémia<sup>14</sup>. A observação deste caso obriga, assim, a equacionar a possibilidade de alterações do metabolismo do cálcio, causadas por um aumento do  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  com origem macrofágica, serem um fenómeno possível em qualquer processo inflamatório com participação macrofágica.

Ignoram-se os factores que permitem a expressão da  $1\alpha$ -hidroxilase no macrófago, a qual se encontra normalmente reprimida em todas as células nucleadas, à excepção das células do túbulo contornado proximal renal. Já se demonstrou, no entanto, que o interferão  $\alpha$  estimula a actividade da  $1\alpha$ -hidroxilase macrofágica<sup>15</sup>. Sabe-se que a interleucina-1 de origem macrofágica activa os linfócitos T, que as linfocinas por estes produzidas activam, por sua vez, os macrófagos e que estes, ao serem estimulados pelo interferão  $\alpha$ , podem sintetizar  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Sabe-se, também, que os linfócitos activados expressam receptores para o  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e que, na presença deste, diminuem a sua produção de linfocinas. Admite-se, assim, que o  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  possa desempenhar um papel de co-factor na comunicação entre linfócitos e macrófagos<sup>16</sup>.

A incidência de alterações do metabolismo do cálcio na tuberculose não é bem conhecida. Ela poderá, contudo, ser elevada se considerarmos o estudo de Lind e Ljunghall que, em análise retrospectiva de 67 doentes com tuberculose pulmonar, encontrou 25% de casos com hipercalcémia<sup>17</sup>, o estudo de Gonzalez-Garcia e colaboradores que, em investigação prospectiva de 40 doentes com tuberculose (30 com doença localizada e 10 com doença disseminada), encontrou hipercalcúria nas formas disseminadas<sup>18</sup> e o estudo de Martinez e colaboradores que, em investigação prospectiva de 40 doentes com tuberculose, também encontrou 25% de casos com hipercalcúria<sup>19</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- HARRELL G T, FISHER S: Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase values. *J Clin Invest* 1939; 18: 687-93.
- PAPAPOULOS S E, CLEMENS T L, FRAHER L J, LEWIN I G, SANDLER L M, O'RIORDAN J L H: 1,25-dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcaemia of sarcoidosis. *Lancet* 1979; 1: 627-30
- BARBOUR G L, COBUM J W, SLATOPOLSKY E, NORMAN A W, HORST R L: Hypercalcaemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981; 305: 440-3
- ADAMS J S, SHARMA O P, GACAD M A, SINGER F R: Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1856-60
- ADAMS J S, SINGER F R, GACAD M A, et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 960-6
- MASON R S, FRANKEL T, CHAN Y-L, LISSNER D, POSEN S:

Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. *Ann Intern Med* 1984; 100: 59-61

7. SHAI F, BAKER R K, ADDRIZZO J R, WALLACH S: Hypercalcaemia in mycobacterial infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 251-6
8. ABBASI A A, CHEMPLAVIL J K, FARAH S, MULLER B F, AMSTEIN A R: Hypercalcaemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1979; 90: 324-8
9. STOECKLE J D, HARDY H L, WEBER A L: Chronic beryllium disease: long-term follow-up of sixty cases and selective review of the literature. *Ann J Med* 1969; 46: 545-61
10. WALKER J V, BARAN D, YAKUD Y N, FREEMAN R B: Histoplasmosis with hypercalcaemia, renal failure, and papillary necrosis. Confusion with sarcoidosis. *JAMA* 1977; 237: 1350-2.
11. LEE J C, CATANZARO A, PARTHMORE J G, ROACH B, DEFTOS L J: Hypercalcaemia in disseminated coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1977; 297: 431-3
12. KOZENY G A, BARBATO A L, BANSAL V K, VERTUNO L L, HANO J E: Hypercalcaemia associated with silicone induced granulomas. *N Engl J Med* 1984; 311: 1103-5
13. LEMANN J JR, GRAY R W: Calcitriol, calcium, and granulomatous disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 1115-7
14. AHMED B, JASPAN J B: Case report: hypercalcaemia in a patient with AIDS and Pneumocystis carinii pneumonia. *Am J Med Sci* 1993; 306: 313-6
15. KOEFFLER H P, REICHEL H, BISHOP J E, NORMAN A W.  $\gamma$ -interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127: 596-603.
16. REICHEL H, KOEFFLER H P, NORMAN A W: Production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by hematopoietic cells. *Prog Clin Biol Res* 1990; 332: 81-97
17. LIND L, LJUNGHALL S: Hypercalcaemia in pulmonary tuberculosis. *Ups J Med Sci* 1990; 95: 157-60.
18. GONZALEZ-GARCIA J J, MARTINEZ-GOMEZ M E, PENA-SANCHEZ-DE-RIVERA J M, SANCHEZ-CABEZUDO M J, CATALAN P, DOMINGUEZ-CASTELLANO A, MARTINEZ M A, DEL ARCO A, MADERO R, VASQUEZ J J: Alterations in calcium metabolism in patients with active tuberculosis. *Med Clin Barc* 1991; 97: 245-9
19. MARTINEZ M E, GONZALEZ J, SANCHEZ-CABEZUDO M J, PENA J M, VASQUEZ J J, FELSENFELD A: Evidence of absorptive hypercalciuria in tuberculosis patients. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 384-7