

Função do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em homens cirróticos antes e após o transplante hepático

Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation

BRUNO T. ZACHARIAS¹; JULIO C. U. COELHO, TCBC-PR²; MÔNICA B. PAROLIN³; JORGE E. F. MATIAS, ACBC-PR¹; ALEXANDRE C. T. DE FREITAS, TCBC-PR¹; JOSÉ LUIZ DE GODOY³

R E S U M O

Objetivo: avaliar a influência da doença hepática terminal e do transplante hepático ortotópico na função hipofisária e no metabolismo hormonal através da aferição dos níveis séricos dos hormônios folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (HL), estradiol (E2) e prolactina (PRL) antes e após o transplante hepático. **Métodos:** em um estudo prospectivo, níveis séricos dos hormônios folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (HL), estradiol (E2) e prolactina (PRL) de 30 paciente masculinos com cirrose foram determinados duas a quatro horas antes e seis meses após o transplante hepático. Os resultados foram comparados de acordo com o *Model for End-stage Liver Disease* (MELD). **Resultados:** pacientes masculinos com cirrose hepática apresentam hipogonadismo. O FSH encontravam-se normais, porém inapropriadamente baixos devido à falência androgênica; já o E2 e o PRL estavam elevados. Após o transplante hepático, os níveis de FSH e HL aumentaram ($p < 0,05$), enquanto o E2 e o PRL normalizaram ($p < 0,05$). O MELD não influenciou as alterações no FSH, HL ou PRL, todavia, quanto mais grave a cirrose, mais significativa foi a normalização do E2 ($p=0,01$). **Conclusão:** pacientes masculinos com cirrose e hipogonadismo apresentam níveis inapropriadamente normais de FSH e HL, associados com elevação do E2 e PRL. Após o transplante hepático, FSH e HL aumentaram, enquanto E2 e PRL retornaram aos valores normais. As alterações nos níveis de E2 foram mais pronunciadas em pacientes com MELD > 18 . A gravidade da cirrose não teve influência no FSH, HL e PRL.

Descritores: Transplante de Fígado, Cirrose Hepática, Hipófise, Hipogonadismo.

INTRODUÇÃO

Pacientes com doença hepática terminal apresentam diversas disfunções endocrinológicas, que incluem alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e nos níveis séricos de hormônios sexuais¹⁻⁴. Atrofia testicular, redução na libido, impotência, oligoespermia, infertilidade, perda de pelos corporais, redução das dimensões prostáticas, ginecomastia, aranhas vasculares, distribuição ginecóide da gordura e eritema palmar são encontrados frequentemente em homens cirróticos⁵⁻¹⁰. Estes achados são mais pronunciados em pacientes com cirrose alcoólica, devido ao efeito nocivo direto do etanol nos testículos. A fisiopatologia do hipogonadismo em pacientes com doença hepática avançada é complexa e controversa.

Poucos trabalhos avaliaram as disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em homens cirróticos antes e após o transplante hepático ortotópico (THO). A correlação entre as alterações nos níveis séricos de hormônios sexuais e o escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) ainda não foi estudada.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da doença hepática terminal e do THO na função hipofisária e no metabolismo hormonal através da aferição dos níveis séricos dos hormônios folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (HL), estradiol (E2) e prolactina (PRL) antes e após o transplante hepático.

MÉTODOS

Entre agosto de 2008 e abril de 2011, foram realizados 93 transplantes hepáticos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Foram incluídos neste estudo todos os pacientes do sexo masculino que não apresentassem nenhum dos seguintes critérios de exclusão: pacientes submetidos a transplante intervivos, re-transplante, transplante multivisceral, transplante em dominó e transplante com fígado dividido (*split liver*). Cinco pacientes que foram a óbito também foram excluídos. No total, 30 homens foram selecionados e acompanhados prospectivamente.

1. Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná; 2. Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Transplante Hepático da Universidade Federal do Paraná, Curitiba; 3. Serviço de Transplante Hepático da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná.

Foram utilizados os escores de Child-Pugh e MELD para determinação da gravidade da doença hepática. Entre os incluídos no estudo, três pacientes (12%) eram Child-Pugh classe A, 6 (24%) classe B, e 16 (64%) classe C. O MELD variou de 10 a 30 pontos, com média de 17,7 + 4,2 (IC = 95% 16,1 – 19,2). Não foram consideradas as pontuações adicionais para cirróticos com carcinoma hepatocelular associado. Para avaliar a relação entre a gravidade da doença hepática e a variação nos níveis dos hormônios sexuais, os sujeitos do estudo foram distribuídos em dois grupos, baseados na classificação MELD, sendo 17 indivíduos com MELD < 18 e 13 com MELD > 18.

A média de idade foi 51,4 ± 7,6 anos. As principais etiologias da cirrose foram infecção pelo vírus da hepatite C e uso abusivo do álcool (Tabela 1). Todos os pacientes com cirrose alcoólica estavam abstêmios há mais de seis meses antes do THO.

Após o transplante hepático, todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo padrão de terapia imunossupressora, consistindo em tacrolimus ou ciclosporina, micofenolato de mofetila e corticoesteróides.

Foram coletadas amostras sanguíneas periféricas de duas a quatro horas antes da indução anestésica e

seis meses após o transplante hepático, com determinação dos níveis de FHS, HL, E2 e PRL, através de kits comerciais de imunoensaio. A bilirrubina total, a protrombina e a creatinina também foram mensuradas, através de testes bioquímicos rotineiros, para a determinação do escore MELD no dia do transplante.

O protocolo do estudo estava em conformidade com diretrizes da declaração de Helsinki de 1975, e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Brasil (CAAE: 0159.0.208.000-08 e Registro CEP: 1712.129/2008-07). Todos os pacientes receberam termo de consentimento livre e esclarecido para participarem da pesquisa.

Análise Estatística

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média + DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelos testes paramétricos, teste *t* de Student para amostras dependentes e Anova para medidas repetidas, enquanto que para variáveis de distribuição assimétrica, os testes não-paramétricos de Wilcoxon e Anova de Friedman foram empregados. O teste de MacNemar foi aplicado no estudo do comportamento das variáveis bioquímicas e hormonais de acordo com os valores de referência, avaliando as variações de categorias: normal, abaixo e acima do valor de referência antes e após o transplante hepático. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os níveis de FSH e HL estavam dentro dos limites normais, e aumentaram, respectivamente, de 8,1 mUI/mL para 13,4 mUI/mL ($p = 0,002$) e de 4,6 mUI/mL para 9,9 mUI/mL ($p < 0,001$) após o THO. O estradiol encontrava-se inicialmente elevado, e retornou aos valores normais após o transplante hepático ($p = 0,001$). Os níveis de prolactina também estavam elevados no pré-operatório, após o THO os seus níveis decresceram até o normal ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 1 - Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes.

Características	Pacientes
Número	30
Idade (em anos)	
Média ± DP	51,4 ± 7,6
Variação	25 – 64
IC 95%	48,6 – 54,3
Sexo (masculino/feminino)	30/0
Etiologia da Cirrose	N (%)
Infecção pelo VHC	10 (33,33)
Abuso de Álcool	8 (26,67)
NASH	3 (10,0)
Infecção pelo VHB	2 (6,67)
Hemocromatose	2 (6,67)
Outras	5 (16,67)
Hepatocarcinoma Associado	4 (13,33)

IC= intervalo de confiança; DP= desvio padrão; VHC= vírus da hepatite C; VHB= vírus da hepatite b; NASH= Nonalcoholic Steatohepatitis

Tabela 2 – Níveis séricos de FSH, LH, EE e PRL.

Hormônio	Referência	Pré-THO	Pós-THO	p
FSH	1,5 – 12,4 mUI/mL	8,1 (0,7 – 73,0)	13,4 (2,2 – 92,5)	0,002
HL	1,7 – 8,6 mUI/mL	4,6 (1,3 – 34,0)	9,9 (2,9 – 82,2)	< 0,001
E2	< 43 pg/mL	54,7 (26,0 – 466,0)	33,5 (15,5 – 314,0)	0,001
PRL	2,0 – 15,2 ng/mL	16,5 (4,8 – 68,1)	8,4 (3,2 – 29,0)	< 0,001

THO= Transplante Ortotópico de Fígado; FSH= Hormônio Folículo Estimulante; HL= Hormônio Luteinizante; E2= Estradiol; PRL= Prolactina.

A análise estatística multivariável, baseada em modelos lineares generalizados, não demonstrou qualquer influência da idade na data do transplante ou da etiologia da cirrose nas alterações hormonais observadas.

Observou-se, em ambos os grupos MELD, uma elevação dos valores séricos de FSH, antes e após o THO ($p = 0,004$), porém sem diferença significativa ($p = 0,89$) (Figura 1). Houve um aumento do HL no grupo com MELD < 18 ($p = 0,01$), enquanto não houve alteração no grupo com MELD \geq 18 ($p = 0,26$). Também não houve diferença significativa na comparação entre os grupos ($p = 0,89$) (Figura 2). Houve uma queda nos valores do estradiol após o THO tanto no grupo com MELD < 18 ($p = 0,05$), como no MELD \geq 18 ($p = 0,005$), sendo foi mais pronunciada no grupo com MELD \geq 18 ($p = 0,006$) (Figura 3). Houve uma redução nos níveis séricos da prolactina no grupo MELD < 18 ($p = 0,03$) e no MELD \geq 18 ($p = 0,005$), sem diferença estatística entre eles ($p = 0,07$) (Figura 4).

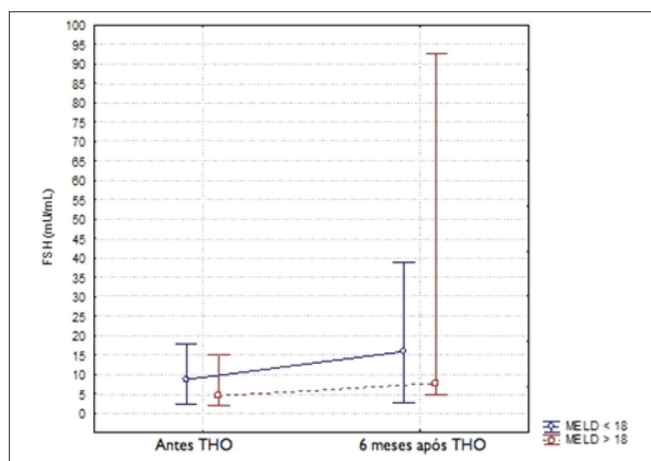


Figura 1 - Transplante hepático ortotópico (THO); hormônio folículo estimulante (FSH). Aumento nos níveis séricos de FSH em ambos os grupos MELD < 18 e MELD \geq 18 ($p = 0,04$), sem diferença entre eles ($p = 0,89$).

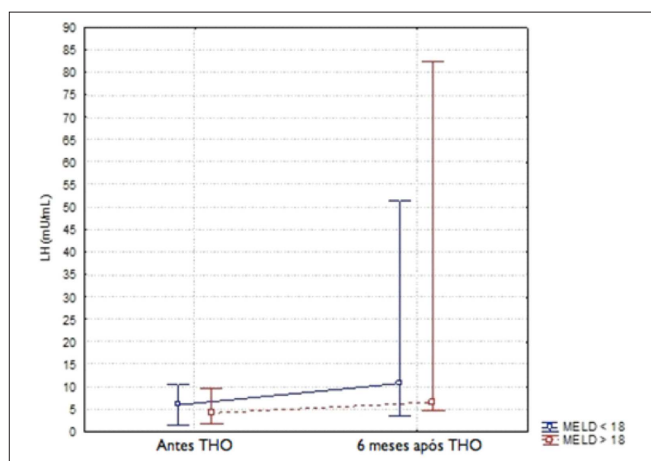


Figura 2 - Transplante hepático ortotópico (THO); hormônio luteinizante (HL). Aumentos nos níveis séricos de HL no grupo MELD < 18 ($p = 0,01$), mas o mesmo não foi observado no grupo MELD \geq 18 ($p = 0,26$), sem diferença entre eles ($p = 0,89$).

DISCUSSÃO

Pacientes cirróticos do sexo masculino apresentam diversas alterações na regulação dos seus hormônios sexuais, resultando em hipogonadismo e feminilização. A doença hepática terminal causa disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e no metabolismo periférico hormonal^{1,2,11,12}, resultando em uma importante piora na qualidade de vida³⁻¹⁰.

Nosso estudo prospectivo demonstrou que homens cirróticos têm alterações significativas nas funções regulatórias hipofisárias, e que estas disfunções são completamente revertidas após o transplante hepático.

O FSH e o HL encontravam-se em níveis dentro dos seus valores de referência, e aumentaram após o THO¹³. Estes dados confirmaram os resultados de estudos prévios. Todavia, é importante ressaltar que os níveis séricos destes hormônios eram inapropriadamente baixos, tendo em vis-

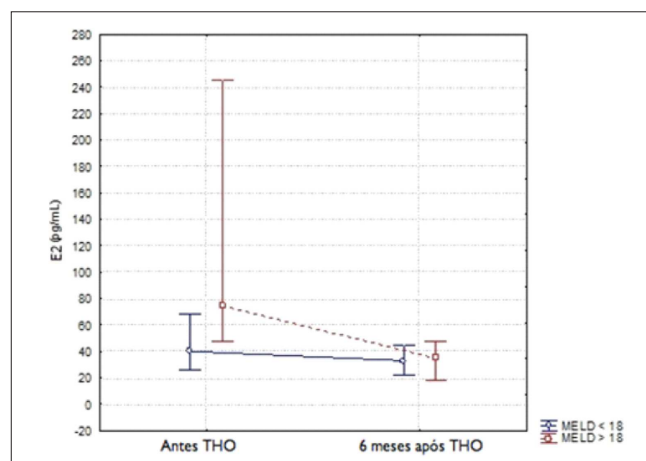


Figura 3 - Transplante Hepático Ortotópico (THO); estradiol (E2). Redução nos níveis de E2 nos grupos MELD < 18 ($p = 0,05$) e MELD \geq 18 ($p = 0,005$), mais pronunciada no grupo MELD \geq 18 ($p = 0,01$).

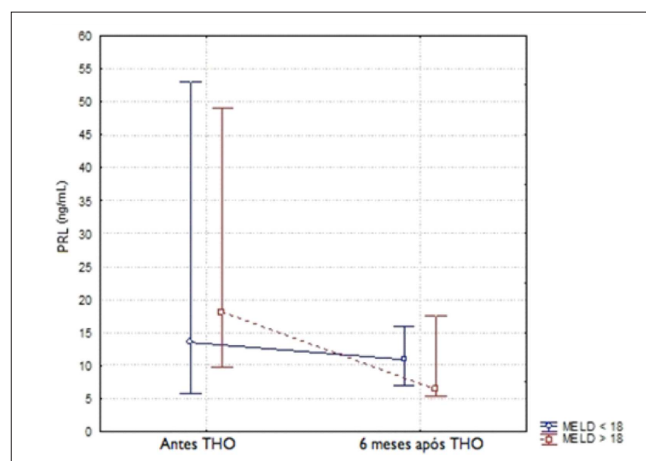


Figura 4 - Transplante Hepático Ortotópico (THO); prolactina (PRL). Redução nos níveis de PRL nos grupos MELD < 18 ($p = 0,03$) e MELD \geq 18 ($p = 0,005$), sem diferença entre eles ($p = 0,07$).

ta a falência androgênica evidenciada nestes pacientes^{7,14,15}. Na realidade, seria esperado que eles sofressem uma elevação compensatória, devido aos reduzidos níveis de testosterona sérica. Os nossos resultados demonstraram que, seis meses após o transplante, os valores do FSH e HL apresentaram uma elevação significativa, sugerindo que a doença hepática tinha influência direta nesta anormalidade, o que é condizente com a literatura disponível sobre o assunto^{3,12,13,16}.

A causa exata desta disfunção central ainda não foi claramente elucidada. É especulado que a cirrose hepática por si só pode causar um mau funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal^{1,3,10}. Além disso, altos níveis circulantes de estradiol e prolactina também contribuem com o hipogonadismo^{2,3}, seja por supressão regulatória ou por inibição direta da função testicular¹⁰. Os resultados obtidos também demonstraram que tanto o E2 como a PRL estavam com valores acima do normal nos pacientes com doença hepática terminal, com normalização após o THO, em sintonia com estudos prévios^{1,17,18}. O aumento nos níveis séricos de E2 ocorre principalmente devido ao aumento na conversão periférica de andrógenos em estrógenos e pela redução na função hepática de extração^{5,7}. A hipertensão portal pode levar a um redirecionamento do fluxo sanguíneo do fígado para os tecidos periféricos, resultando em um aumento ainda maior na transformação de esteróides em estrógenos⁸. Ainda que alguns estudos^{2,19,20} tenham estabelecido uma correlação entre o aumento da PRL na cirrose e a hiperestrogenemia, o mecanismo que leva a hiperprolactinemia ainda não está claro.

Outro importante achado do nosso estudo consiste na correção entre estas alterações hormonais e o escore MELD na data do transplante. Foi constatado que a gravidade da doença hepática não tem qualquer influência nas alterações do FSH, HL e PRL ($p = 0,89$, $p = 0,89$ e $p = 0,07$, respectivamente) após o THO. Isto pode ter ocorrido pelo limitado número de pacientes incluídos na presente análise.

Entretanto, os valores de E2 diminuíram após o transplante hepático de forma diretamente proporcional com a pior função hepática ($p=0,01$). Ademais, quanto mais alto o valor do MELD no dia do THO, mais significativa foi a normalização do estradiol ($p = 0,006$).

Por fim, após a avaliação do impacto do transplante hepático nas disfunções hipotálamo-hipófise-gonadais em pacientes cirróticos do sexo masculino, constatou-se que todos os níveis hormonais estão normais seis meses após o transplante. Esta conclusão é consistente com a literatura^{3,7,10,13,16-18}. *Seehofer et al*, após de um seguimento de cinco anos dos seus pacientes, constataram que esta melhora é persistente¹².

O presente estudo demonstrou que pacientes masculinos com doença hepática terminal apresentam níveis inapropriadamente baixos de FSH e HL, tendo em vista a falência androgênica, além de elevação sérica de E2 e PRL. Após o transplante hepático, os valores de FSH e HL aumentaram, enquanto os do E2 e PRL retornam ao normal. As alterações no estradiol são mais pronunciadas em pacientes com MELD mais elevado ($MELD > 18$). As alterações do FSH, HL e PRL não variaram de acordo com a gravidade da doença hepática.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the influence of end-stage liver disease and orthotopic liver transplantation in the pituitary function and hormone metabolism before and after liver transplantation. **Methods:** In a prospective study, serum levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) and prolactin (PRL) of 30 male patients with cirrhosis were determined two to four hours before and six months after liver transplantation. The results were compared according to the Model for End-stage Liver Disease (MELD). **Results:** male patients with liver cirrhosis have hypogonadism. FSH was normal, but inappropriately low due to androgen failure; E2 and PRL, on their turn, were high. After liver transplantation, FSH and LH levels increased ($p < 0.05$), whereas E2 and PRL normalized ($p < 0.05$). The MELD score did not influence changes in FSH, PRL and LH, however, the more severe the cirrhosis was, the more significant was the normalization of E2 ($p = 0.01$). **Conclusion:** Patients with cirrhosis and male hypogonadism have inappropriately normal levels of FSH and LH, associated with an increase in E2 and LRP. After liver transplantation, FSH and LH increased, while E2 and PRL returned to normal. Changes in E2 levels were most pronounced in patients with $MELD > 18$. The severity of cirrhosis had no influence on FSH, PRL and LH.

Key words: Liver Transplant. Liver Cirrhosis. Pituitary. hypogonadism.

REFERÊNCIAS

1. Zietza B, Locka G, Placha B, Drobnik W, Grossmann J, Scholmerich J, Strauba R. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 495-501.
2. Gonzales PH, Rhoden CR, Luz C, Correa G, Marbosa-Coutinho LM, Oliveira MC. Male gonadal function, prolactin secretion and lactotroph population in an experimental model of cirrhosis. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 1383-8.
3. Heneghan M, Selzner M, Yoshida E, Mullhaupt B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatol* 2008; 49: 507-19.

4. Sorrell J, Brown J. Sexual Functioning in Patients With End-Stage Liver Disease Before and After Transplantation. *Liver Transpl* 2006;12: 1473-7.
5. Southren L, Gordon G, Olivo J, Rafii F, Rosenthal W. Androgen Metabolism in Cirrhosis of the Liver. *Metabolism* 1973; 22: 695-702.
6. Guichelaar M, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke B, Hay J. Immunosuppressive and Postoperative Effects of Orthotopic Liver Transplantation on Bone Metabolism. *Liver Transpl* 2004; 10: 638-47.
7. Guechot J, Chazouilleres O, Loria A, Hannoun L, Balladur P, Parc R, Giboudeau J, et al. Effect of liver transplantation on sex-hormone disorders in male patients with alcohol-induced or post-viral hepatitis advanced liver disease. *J Hepatol* 1994; 20: 426-30.
8. Nolte W, Schindler C, Figulla H, Wuttke W, Huefner M, Hartmann H, Ramadori G. Increase of serum estradiol in cirrhotic men treated by transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *J Hepatol* 2001; 34: 818-24.
9. Burra P, Germani G, Masier A, Martin E, Gambato M, Salonia A, Bo P, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: Is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010; 89: 1425-9.
10. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 501-13.
11. Mowat N, Edwards C, Fisher R, McNeilly A, Green R, Dawson A. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with cirrhosis of the liver. *Gut* 1976; 17: 345-50.
12. Seehofer D, Steinmueller T, Graef K, Rayes N, Wiegand W, Tullius S, Settmacher U, et al. Pituitary Function Test and Endocrine Status in Patient with Cirrhosis of the Liver before and after Hepatic Transplantation. *Ann Transplant* 2002; 7: 32-7.
13. Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, Fagioli S, et al. Bone Metabolism and Gonad Function in Male Patients Undergoing Liver Transplantation: A Two-Year Longitudinal Study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 749-54.
14. Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Wielgos M, Zieniewicz K, Krawczyk M. Menstrual Cycle and Sex Hormone Profile in Perimenopausal Women After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 2909-12.
15. Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Wielgos M, Zieniewicz K, Krawczyk M. Menstrual Function in Female Liver Transplant Recipients of Reproductive Age. *Transplant Proc* 2009; 41: 1735-9.
16. Guichelaar M, Malinchoc M, Clarke B, Hay J. The Effect of Hypogonadism Before and After Orthotopic Liver Transplantation (OLT) on Bone Merabolism. *J Hepatol* 2003; 38: 60-6.
17. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez OM, Ordi J, et al. Bone Disease After liver transplantation: A long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and sistomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001; 12: 484-92.
18. Aller R, de Luis D, Moreira V, Boixeda D, Moya J, Fernandez-Rodriguez C, San Román A, et al. The effect of liver transplantation on circulating levels of estradiol and progesterone in male patients: parallelism with hepatopulmonary syndrome and systemic hyperdynamic circulation improvement. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 503-9.
19. Morgan M, Jakobovits A, Gore, M, Willis M, Sherlock S. Serum prolactin in liver disease and its relationship to gynaecomastia. *Gut* 1978; 19: 170-4.
20. Farthing M, Green J, Edwards C, Dawson A. Progesterone, prolactin, and gynaecomastia in men with liver disease. *Gut* 1982; 23: 276-9.

Recebido em 16/01/2014

Aceito para publicação em 20/03/2014

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Bruno T. Zacharias

E-mail: brunozacharias@hotmail.com