

Síndrome de Klinefelter Associada a Lupus Eritematoso Sistêmico. Interferência dos Esteróides Sexuais

apresentação de caso

RESUMO

A associação de síndrome de Klinefelter e lupus eritematoso sistêmico (LES) é muito rara, com cerca de 21 casos descritos na literatura. Relatamos um caso com desenvolvimento de pericardite, artrite, anemia e alopecia. O uso irregular de testosterona resultou em níveis séricos subnormais deste hormônio, que coincidiram com a abertura do quadro de LES, bem como com duas recidivas. O caso está em consonância com a literatura, que fortalece a hipótese de que os esteróides sexuais tenham um papel relevante sobre o desencadeamento de doenças autoimunes, especialmente o LES. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:299-305**)

Descritores: Klinefelter; Lupus eritematoso; Autoimunidade; Androgênios; Estrogênios

ABSTRACT

Klinefelter's Syndrome Associated to Systemic Lupus Erythematosus. Interference of Sexual Steroids.

The association of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus (SLE) is very rare, with about 21 cases described to date. We report on a patient who has developed pericarditis, arthritis, anemia and alopecia, while he has been using testosterone irregularly; the subnormal testosterone levels were coincident with the initial symptoms and re-incidences of SLE. This case is in agreement with the literature, which gives support to the hypothesis that sexual steroids participate in the emergence of autoimmune diseases, specially SLE. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:299-305**)

Keywords: Klinefelter; Lupus erythematosus; Autoimmunity; Androgens; Estrogens

ASÍNDROME DE KLINEFELTER (SK) é a causa mais comum de hipogonadismo masculino, com incidência de 1:1000 homens (1).

Em 1969 ocorreu a primeira descrição de associação entre SK e lupus eritematoso sistêmico (LES), por Ortiz-Neu e LeRoy (2) e, desde então, cerca de 21 casos foram documentados na literatura (3,4).

Descrevemos a seguir o caso de um paciente com SK que desenvolveu LES com acometimento articular, cardíaco, hematológico e de fâneros, discutindo brevemente a evolução da doença quando comparada à variação sérica dos níveis de testosterona.

CASO CLÍNICO

ACC, 37 anos, negro, começou a notar, aos 20 anos de idade (1984), dificuldade para manter a ereção, procurando então outro serviço médico, onde lhe foi solicitado um espermograma, que revelou ausência de espermatozoides

*Arquimedes de A. Rangel
Rafael P. Mendes
Ruth Clapauch
Jaime da C. Barros
Silvia Lordello*

Setores de Endocrinologia (AAR, RPM e RC) e Reumatologia (JCB), Serviço de Clínica Médica e Serviço de Cardiologia (SL), Hospital da Lagoa, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ.

*Recebido em 28/03/02
Revisado em 20/05/02
Aceito em 28/05/02*

com raras células leucocitárias. Encaminhado a um serviço de urologia, foram-lhe solicitadas dosagens hormonais, que mostraram concentrações diminuídas de testosterona e aumentadas de gonadotrofinas.

Submetido a uma biópsia de testículo, o fragmento de consistência pouco firme apresentou cor pardo-acastanhada, alguns túbulos seminíferos em linhagem até espermatócito de primeira ordem e hiperplasia de células de Leydig, quadro evidente de atrofia testicular.

Aos 26 anos (1990), foi encaminhado ao Serviço de Endocrinologia do Hospital da Lagoa, com a queixa acima, para tratamento.

Exame Físico: Altura: 1,85m; peso: 91kg; IMC: 26,6kg/m²; PA: 110x60mmHg; FC: 88bpm; FR: 21rpm; Temp. axilar: 36,7°C. Encontrava-se normocorado, acianótico, com erupções cutâneas com aspecto de impetigo distribuídas por todo o tórax, distribuição de gordura de padrão ginecóide e ausência de ginecomastia.

ACV: RCR 2T, bulhas hipofonéticas, sem sopro, jugulares planas; AR: MV + bilateralmente, sem ruídos adventícios; ABD: flácido, doloroso em flanco direito, sem visceromegalia, fígado não palpável com hepatimetria de 12cm, peristalse presente, traube livre; MMII: presença de cicatrizes e úlceras varicosas.

Genitália: pilificação ginecóide, testículos tópicos, firmes com 3cm em seu maior diâmetro, pênis sem alterações;

O resultado de um cariotipo foi: 47,XXY.

Paralelamente iniciou reposição hormonal com Durateston®, 250mg IM a cada 21 dias, com melhora dos sintomas e aumento transitório da libido, que diminuía próximo à dose seguinte, permitindo o encurtamento do intervalo para 15 dias. No ano seguinte (1991), constatou-se, além do aumento da

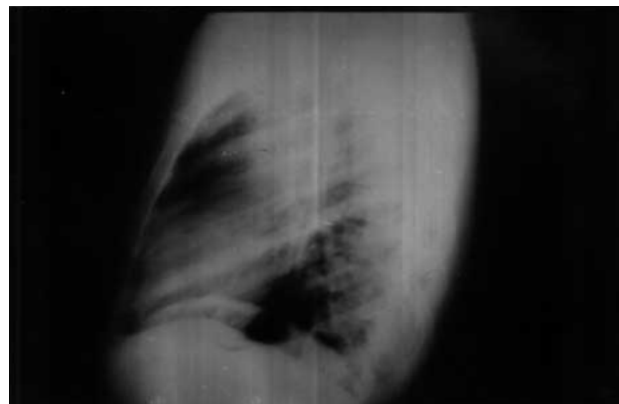
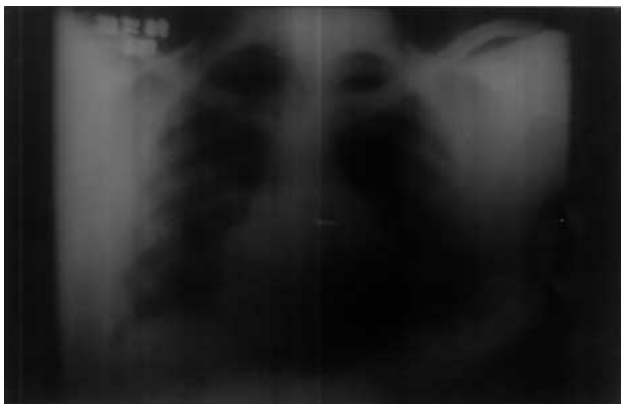
massa muscular esquelética, aumento da pressão arterial (160x100mmHg), tendo o RX de tórax evidenciado um aumento da área cardíaca. O ecocardiograma apresentou hipertrofia de VE e sobrecarga em VD. Novamente aumentou-se o intervalo da administração de Durateston® 250mg para 21 dias e iniciou-se captopril 12,5mg VO de 8/8h.

Permaneceu sem intercorrências nem queixas por cerca de 7 anos, mantendo dosagens plasmáticas de testosterona com variações dentro da normalidade.

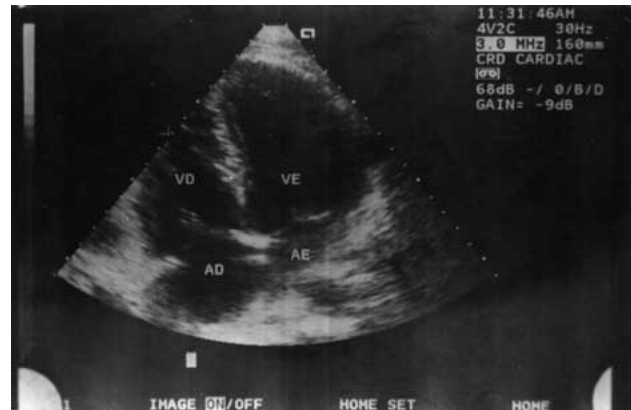
Aos 34 anos (1998), apresentou dispnéia, dor torácica e febre, tendo sido medicado com amoxicilina 500mg VO de 8/8h, por 7 dias. A dor iniciava-se na região interescapular, migrava para a região retroesternal e então para a área precordial; aumentava quando deitado e estava associada à dispnéia aos pequenos esforços. Não tendo havido melhora com amoxicilina, foi realizado um RX de tórax, que demonstrou infiltrado intersticial peribrônquico nas bases pulmonares e aumento do diâmetro transversal do coração (figura 1). Um cardiologista solicitou ecocardiograma, cujo resultado evidenciou leve hipertrofia de VE, discreto aumento de líquido pericárdico e possível área de espessamento pericárdico junto à parede lateral do VD e posterior do VE, sem sinais de restrição diastólica (figura 2). Foi internado por 14 dias com hipótese diagnóstica de tuberculose, tendo iniciado esquema RIP.

A cultura, bacterioscopia e pesquisa de BAAR no líquido pericárdico foram todos negativos. Teve alta ainda em uso de esquema RIP e persistência da dispnéia, e orientado a procurar um reumatologista.

Reavaliação: No Hospital da Lagoa foi avaliado em conjunto pelos Serviços de Endocrinologia e de Reumatologia, com suspeita de LES, queixando-se de dor no precórdio, joelho, cotovelo e mão direitos.



Figuras 1A e 1B - Rx de tórax demonstrando aumento do diâmetro transversal do coração e Infiltrado intersticial peribrônquico nas bases pulmonares.



Figuras 2A e 2B. Ecocardiograma pós punção para coleta de líquido pericárdico: leve hipertrofia ventricular esquerda, área de espessamento pericárdico junto à parede lateral do ventrículo direito e posterior do ventrículo esquerdo, sem sinais de restrição diastólica.

Exame Físico: P: 90kg, IMC: 26,31kg/m²; PA: 120x80mmHg, FC: 80bpm, Temp: 36,5°C. LOTE, corado, hidratado, acianótico, afébril, anictérico, eupnéico; ACV: RCR 2T, bulhas hipofonéticas, sem sopros; AR: MV + bilateralmente, sem ruídos adventícios; ABD: flácido, indolor, sem visceromegalia, fígado não palpável com hepatimetria de 10cm, peristalse presente, traube livre. MMSS: cotovelo direito com pequeno edema doloroso à palpação, sem calor. MMII: joelho direito com presença de pequeno edema doloroso à palpação, sem calor.

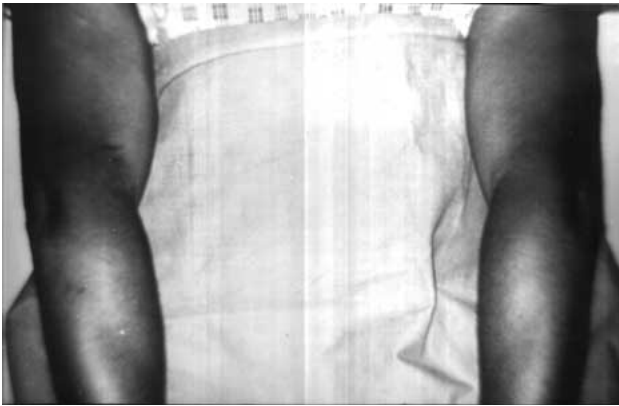
Trazia consigo as seguintes dosagens hormonais realizadas em 1998: FSH: 19,2UI/L (VN: 1 a 14); LH: 16,4UI/L (VN: 1 a 10); testosterona total: 229ng/dl (VN: 241 a 827); T3: 0,9ng/ml (VN: 0,5 a 2,1); T4: 9,7mcg/dl (VN: 4,5 a 13); TSH: 1,1mU/L (0,5 a 4,7).

Foram solicitados novos exames: Líquido pericárdico: material grumoso basofílico com raros leucócitos, negativo para células neoplásicas, cultura geral negativa, detecção de mycoplasma negativa, adenosina deaminase: 30UI/L (VN: até 20), leucócitos: 7000/mm (86% de PMN e 14% de MN), glicose: 81mg/dl, PTN total: 7,2g/dl; PH: 8,0; LDH: 4667U/L.

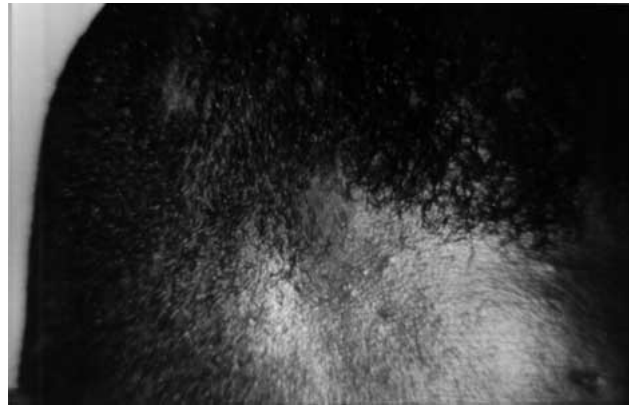
Sangue: mucoproteína: 176mg/dl (VN: 45 a 117), tirosina: 7,4mg/dl (VN: 1,9 a 4,9), células LE: negativa, fator reumatóide (látex) negativo, PCR positiva: 1/80 (12mg/dl); Waaler-Rose <8UI/ml (VN: <8UI/ml); FAN positivo, 1/640 padrão salpicado fino; C3: 158,0mg/dl (VN: 70 a 176mg/dl); C4: 18mg/dl (VN: 20 a 50); VDRL: não reagente; complemento total (CH 50): 200 U hemolíticas (VN: 100

Tabela 1. Manifestações clínicas e laboratoriais do LES.

Critérios clínicos	Paciente	Critérios laboratoriais	Paciente
Artrite	Positivo (+)	Teste de Coombs	Negativo
Peritonite	Negativo	Anemia	Positivo
Pancreatite	Negativo	Leucopenia	Negativo
Desordens neurológicas	Negativo	Trombocitopenia	Negativo
Desordens renais	Negativo	VDRL falso positivo	Negativo
Desordens cardiovasculares	Pericardite + HAS	PTT > 40 Seg	46 segundos
Alopécia	Positivo (+++)	Células LE	Negativo
Miosite	Negativo	FAN	Posit: 1/640, salpicado fino
Pleurite	Negativo	Anticorpos anti-DNA	Positivo
Fenômeno de Raynaud	Negativo	C3, C4 e CH50	Normal
Vasculite	Negativo	T3, T4 e TSH	Normal
Úlcera mucosa	Negativo	Glicemia	Normal
Linfadenopatia	Negativo	Mucoproteína	Aumentada
Anormalidades hepáticas	Negativo	Tirosina	Aumentada
Esplenomegalia	Negativo	Fator reumatóide (látex)	Negativo
Doença intestinal Inflamatória	Negativo	PCR	Positivo
Rash malar	Negativo	Waller Rose	Negativo
Rash discóide	Negativo	Anti-histona, Anti-RNP	Negativo
Fotossensibilidade	Negativo	VHS	Aumentado



Figuras 3. Foto demonstrando pequeno edema dos cotovelos.



Figuras 4. Foto evidenciando pequenas áreas de alopecia.

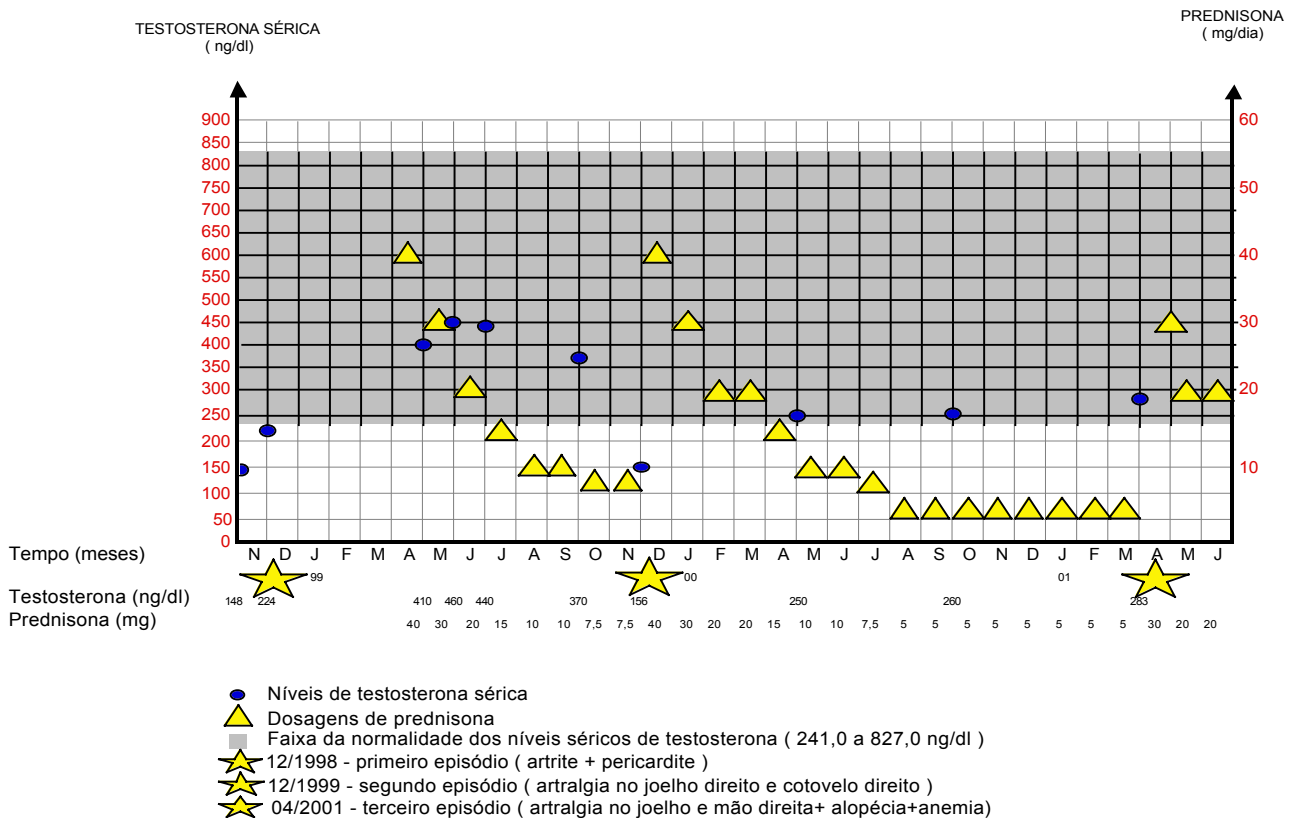
a 300), anti-histona negativo; anti-DNA positivo; anti-RNP negativo; VHS: 20mm (1ª. hora).

Foi feito diagnóstico de LES (tabela 1) e iniciado prednisona 40mg VO/dia, com melhora progressiva dos sintomas articulares e da dispnéia. O esquema com Durateston® foi cumprido mais fielmente neste período, obtendo-se níveis plasmáticos de testosterona dentro da

normalidade. Após 6 meses (1999), estava assintomático em uso de prednisona 30mg VO/dia, que foi gradualmente diminuída, em 4-5 meses, para 7,5mg/dia.

Dois meses depois (1999), por queixar-se de dor no cotovelo direito e joelho direito (figura 3), a dose foi aumentada para 40mg/dia, com rápida diminuição para 20mg/dia em 3 meses e daí para

GRÁFICO COM VARIAÇÕES DE TESTOSTERONA SÉRICA, PREDNISONA E EVOLUÇÃO DO QUADRO CLÍNICO



5mg/dia em mais 6 meses. Mantinha, entretanto, VHS de 58mm e FAN positivo.

Nos 2-3 meses seguintes, houve nova recidiva da dor no joelho direito, cotovelo direito e na mão direita, como alopecia (figura 4). Apresentava anemia (Hb: 10,5g/dl) e VHS de 98mm, tendo-se aumentado a dose de prednisona para 30mg/dia, que foi mantida depois em 20mg/dia, havendo melhora da alopecia, anemia e dores articulares. O paciente permanece clinicamente estável do LES há dois anos.

As dosagens de testosterona, realizadas sempre no último dia do intervalo (antes da injeção de Durateston® e da administração de prednisona), mostram a evolução do quadro de LES, estando representadas no gráfico 1.

DISCUSSÃO

As doenças autoimunes são geralmente mais comuns em mulheres do que em homens, especialmente o LES, que tem maior incidência durante a fase fértil feminina (5,6). A exacerbação do LES tem sido associada com a gravidez (7) e ao uso de anticoncepcional oral (8,9).

A prevalência das doenças autoimunes, incluindo o LES, pode ser maior nos pacientes com SK, que apresentam maiores concentrações sanguíneas de estrogênio e menor relação testosterona/estradiol, apesar da maioria dos artigos se limitarem à descrição isolada de casos (5). A coexistência de LES e SK é compatível com a hipótese envolvendo a influência genética e hormonal na patogênese de LES. A estimulação crônica com estrogênios (10), a diminuição da produção de testosterona (11), o aumento de anticorpos autoimunes em pacientes com aberrações cromossômicas (2) e a presença de LES em parentes de primeiro grau (12) têm sido implicados como fatores da patogênese do LES (13).

Estudos prévios (14,15) demonstraram que homens com cariotipo normal 46,XY e com LES apresentam concentrações elevadas de estrogênios (E_1 , E_2 ou ambos), provavelmente derivados da conversão periférica de testosterona testicular para E_2 e da androstenediona proveniente da adrenal para E_1 , não tendo sido associados a quadro clínico de feminização ou infertilidade.

Relatos prévios sugerem que ocorre aumento da α -hidroxilação do E_2 em homens e mulheres com LES (16,17). Assim, a manutenção da atividade estrogênica que, juntamente com o aumento do estrogênio plasmático referido em alguns homens com LES,

reforçam a hipótese do envolvimento do hiperestrogenismo no desenvolvimento do LES (9,18). Os estrogênios, atuando através de macrófagos ou do epitélio tímico, modificariam a resposta imune que, favorecida por outros fatores, poderia culminar, finalmente, na expressão clínica da doença (6).

A liberação do sinal químico (citoquinas), por diferentes subconjuntos de linfócitos T, pode determinar a forma de resposta autoimune. A célula mediadora da resposta do tipo artrite reumatóide é gerada quando um subconjunto das células T, designado TH1, é ativado. Os anticorpos humorais dirigidos, com atividade imune *LES-like*, surgem quando o subconjunto das células T, designado TH2, torna-se estimulado. Os sinais gerados pelas células TH1 atenuam os sinais de TH2, e a recíproca é verdadeira. A artrite reumatóide e o LES são, portanto, até certo ponto, fundamentados em respostas imunes opostas. Essas características fortalecem observações clínicas de que o LES pode ser agravado, de certa forma, pelos hormônios femininos, e a artrite reumatóide melhora por eles (19,20).

A reposição androgênica em homens com SK e LES está frequentemente associada com a resolução dos sintomas reumáticos (21), mas há contradições sobre a resolução das anormalidades imunológicas. As muitas associações entre baixos níveis de androgênios e autoimunidade em homens sugerem que o androgênio tenha um potencial terapêutico (5,22).

Em mulheres, um papel protetor para o androgênio e facilitador para o estrogênio tem sido sugerido (15,24). O danazol, droga com efeito composto progestacional e androgênico (destituído de atividade estrogênica), tem sido relatado como indutor de remissão em mulheres com LES e naquelas com síndrome de Sjögren (22,24,25). Mulheres com LES, tratadas com danazol, apresentaram melhora tanto clínica quanto sorológica da doença, em alguns casos relatados e em uma pequena série analisada (5,26,27), como resultado significativamente diminuído dos níveis séricos dos fatores reumatóides e anticorpos antinucleares. Algumas pacientes também mostraram aumento dos níveis de CH50, porém os níveis de anticorpos anti-DNA não foram relatados (22).

As mulheres lúpicas, tratadas com 19-nortestosterona, apresentam alguma melhora clínica, mas os níveis de anti-DNA permanecem elevados (27). Os homens tratados com 19-nortestosterona tiveram agravamento da doença devido à conversão desse hormônio *in vivo* para compostos com atividade estrogênica, pois os níveis de estradiol estiveram aumentados durante o tratamento (27).

No presente relato, percebe-se que o paciente apresentou complicações diversas, como pericardite, artrite, anemia e alopecia, na ocasião em que os níveis de testosterona se encontravam subnormais ou normais baixos. Houve correlação negativa entre os níveis de testosterona sérica e a necessidade de aumento da dose do corticóide para o controle da doença. Devido à irregularidade do uso de Durateston®, não foi possível manter níveis mais elevados e constantes de testosterona plasmática, que poderiam induzir remissão clínica e imunológica. Em um caso recente, semelhante, o reajuste da dose de testosterona, levando a manutenção de níveis séricos equivalentes a 140ng/dl, resultou em uma melhora dramática em ambos os parâmetros, hematológicos e sorológicos, indicadores da atividade do LES, inclusive com aumento de linfócitos CD8 (5). Esse caso é o único relatado em que a testosterona foi eficaz, diminuindo os anticorpos anti-DNA e o CH50, na ausência de tratamento com glicocorticóides ou drogas imunossupressoras mais potentes. Isso foi de interesse, pois antes do tratamento o mais anormal dos subconjuntos das células T era o CD8 citotóxico/população supressora, que estava relativamente diminuído, enquanto as porcentagens dos linfócitos CD4 e CD3 estavam relativamente normais. Após o aumento das doses de testosterona, os números relativos de linfócitos CD3 e CD4 permaneceram constantes, enquanto o subconjunto CD8 aumentou e a relação CD4/CD8 diminuiu. O perfil básico do pré-tratamento foi semelhante ao de outros pacientes com SK e síndromes autoimunes, ocorrendo aumento das células CD8, quando tratados com testosterona (2,3,5).

Em conclusão, nesta rara associação de SK e LES, a alteração da relação testosterona:estrogênio resultaria, hipoteticamente, na perda do “fator proteção” dos andrógenos ou na predominância da atividade estrogênica como facilitadora da atividade do LES, mediada por modificações sobre as diferentes populações linfocitárias, citocinas e anticorpos envolvidos.

O papel dos esteróides sexuais, tanto clínico como imunológico na associação do SK e LES, ainda está para ser elucidado por uma análise sistemática mais detalhada da literatura ou por estudos prospectivos a longo prazo.

AGRADECIMENTOS

À colaboração do Laboratório de Hormônios do IEDE, especialmente ao Dr. Luiz C. Póvoa.

REFERÊNCIAS

1. Jacobs PS. The incidence and etiology of sex chromosome abnormalities in man. **Birth Defects** 1979;15:3-7.
2. Ortiz-Neu C, LeRoy EC. The coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1969;12:241-6.
3. Lahita RG, Bradlow HL. Klinefelter's syndrome: Hormone metabolism. In: Hypogonadal males with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 1987;14(Supl 13):154-7.
4. Miyagawa S, Matsuura E, Kitamura W, Ohno H, Kichikawa K, Uchida H, et al. **Systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies**. In: Klinefelter's syndrome lupus 1995;4:236-8.
5. Nancy JO, William JK. Testosterone treatment of systemic lupus erythematosus in a patient with Klinefelter's syndrome. **Am J Med Sci** 1995;310(4):158-60.
6. Costallat LTL, Balloni DJ, Siqueira MCS, Tricca MT, Samara AM. Lupus eritematoso sistêmico e síndrome de Klinefelter. **Rev Bras Reumatol** 1986;26(3):99-101.
7. Mund A, Simson J, Rothfield N. Effect of pregnancy on the course of systemic lupus erythematosus. **JAMA** 1963;183:917.
8. Chapel TA, Burns RE. Oral contraceptives and exacerbations of lupus erythematosus. **Am J Obstet Gynecol** 1971;110:366.
9. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus in males. **Medicine** 1983;62(5):327-34.
10. Stern R, Fishman J, Bronsman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. **Arthritis Rheum** 1977;20:18-22.
11. Segami M, Segovia AD. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. **Arthritis Rheum** 1977;20:1565-7.
12. Christian CL. Clues from genetic and epidemiologic studies. **Arthritis Rheum** 1978;(Supl):S130-S133.
13. Marshall JW Jr. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. **Am J Med** 1988;84:180-1.
14. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, Longcope C, Dawood MY, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus in men: Genetic and endocrine features. **Arch Intern Med** 1982;142:11-3.
15. Siiteri PK, McDonald PC. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Greep RO, editor. Handbook of Physiology. Section 7: Endocrinology. **Am Physiol Soc**, Washington, DC. 1973,p.615.
16. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1979;22:1195.
17. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. **J Clin Endocrinol Metab** 1981;53:174.
18. Schattner A, Berrebi A. Klinefelter's syndrome associated with autoimmune disease. **J Royal Soc Med** 1989;82:560.
19. Merrill JT, Dinu AR, Lahita RG. Autoimmunity: The female connection. **Women's Health** 1996;1(11):1-8.

-
20. Mosmann TR, Subash S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2, one more. **Immunol Today** **1996**;17:138-46.
 21. Robert G, Lahita RG. Emerging concepts for sexual predilection in the disease systemic lupus erythematosus. **Ann NY Acad Sci** **1999**;876:64-70.
 22. Bizarro A, Valentini G, Martino GD, DaPonte A, De Bellis A, Iacono G. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** **1987**;64(1):32-6.
 23. Inman RD, Jovanovic LD, Dawood MY, Longcope C. Systemic lupus erythematosus in the male: A genetic and endocrine study. **Arthritis Rheum** **1979**;6:624.
 24. Morley KD, Parke A, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. Two patients treated with danazol. **Br Med J** **1982**;284:1431-2.
 25. Pariser K, Gell J, Gelfand J, Turksoy N, Agnello V. Pilot study on the use of danazol in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. 15th International Congress of Rheumatology, Paris **1981**.p.483 (abstract).
 26. Agnello V, Pariser K, Gell J, Gelfand J, Nuran R. Preliminary observations on danazol therapy of systemic lupus erythematosus: Effects on DNA antibodies, thrombocytopenia and complement. **J Rheumatol** **1983**;10:682-7.
 27. Lahita RG, Cheng CY, Monder C, Bardin CW. Experience with 19-nortestosterone in the therapy of systemic lupus erythematosus: Worsened disease after treatment with 19-nortestosterone in men and lack of improvement in women. **J Rheumatol** **1992**;19:547-55.

Endereço para correspondência:

Arquimedes de Almeida Rangel
Rua da Usina, 950 - Bangu
21.815-180 Rio de Janeiro, RJ
e.mail: rclapauch@openlink.com.br