

Este exemplar corresponde a versão final da Tese de Doutorado, apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Medicina, área Medicina Interna, do Médico SÊRGIO TAHAN VILARINHO.

Campinas, 23 de novembro de 1995.

Profª Drª Lilian Tereza Lavras Costallat
Orientadora



Sérgio Tahan Vilarinho

***AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO-
GONADAL EM HOMENS PORTADORES DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO***

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-
Graduação, da Faculdade de Ciências Médicas, da
Universidade Estadual de Campinas para Obtenção do
Título de Doutor em Medicina, área de Medicina Interna.*

Orientadora: Prof.Dra. Lilian Tereza Lavras Costallat

Campinas, 1995



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	I UNICAMP
V	V71a
Ex.	
TOMBO BC/26401	
PROC.	667/96
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	13/01/96
N.º CPDE	m.000.83269-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Vilarinho, Sérgio Tahan

V71a

Avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal em homens portadores de lupus eritematoso sistêmico/Sérgio Tahan Vilarinho. Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador : Lillian Tereza Lavras Costallat.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Lupus eritematoso sistêmico. 2. Hormônios sexuais. 3. Masculino. I. Costallat, Lillian Tereza Lavras. II Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Profa. Dra. Lilian Tereza Lavras Costallat

Membros:

1.

Camargo

2.

Costallat

3.

M. S. ...

4.

Sandra ...

5.

Costallat

Curso de pós-graduação em Medicina, área Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

À minha esposa Márcia, pela presença em todos os momentos.
À Carolina, minha filha, pela dimensão que deu aos meus valores.
Aos meus pais (Nair e João) e tio Tufti, pelo exemplo e apoio.
À tia Foete, pela saudade que deixou.

Agradecimentos

À Dra Lilian, pela valiosa orientação, incentivo e paciência.

À Sandra Maria Grandim Pereira pela contribuição nas dosagens hormonais.

À Dra Arlete M. V. Coimbra, pela análise estatística dos dados.

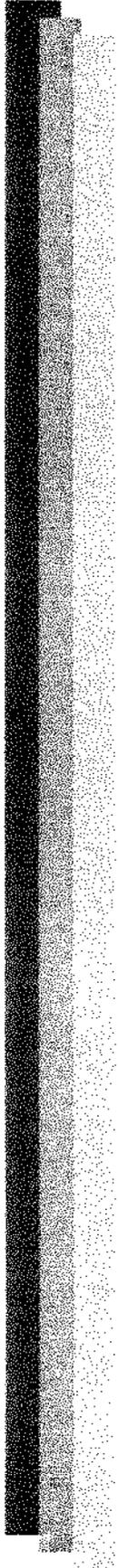
Aos profissionais do serviço de audio visual da FCM- UNICAMP, pelo imprescindível trabalho na elaboração final desta obra.

Aos docentes da Reumatologia Profs Samara, João Francisco, Sandra, Manoel e Ibsen: pela formação e apoio.

Especial agradecimento aos doentes lúpicos e voluntários normais, que se entregaram acreditando nesta idéia.

“...quando vier a perfeição, o que é limitado desaparecerá; agora vemos em espelho e de maneira confusa, mas depois veremos face a face ...”

(de I Coríntios 13)



Sumário

RESUMO.....	i
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Considerações gerais.....	2
1.2. Epidemiologia.....	2
1.3. Etiologia.....	3
1.3.1. Genética.....	4
1.3.2. Viral.....	5
1.3.3. Fatores do meio ambiente.....	5
1.3.4. Hormonal.....	6
1.3.4.1. Hormônios sexuais e doenças auto-imunes.....	7
1.3.4.1.1. Considerações gerais.....	7
1.3.4.1.2. Mecanismo de ação.....	8
1.3.4.2. LES e alterações hormonais.....	12
1.3.4.2.1. Modelos animais.....	12
1.3.4.2.1. Modelos humanos.....	14
2. OBJETIVOS.....	19
3. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4. RESULTADOS.....	28
4.1. Dados clínicos.....	29
4.1.1. Frequência das manifestações clínicas.....	30
4.1.2. Alterações laboratoriais.....	31
4.1.3. Terapêutica utilizada.....	32
4.1.4. Atividade de doença.....	33
4.2. Dosagens hormonais basais.....	35
4.2.1. Testosterona Total (TT) e Livre (TL).....	35
4.2.2. Androstenediona (ANDRO).....	37
4.2.3. Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA).....	38
4.2.4. Estradiol.....	38
4.2.5. Prolactina.....	39
4.2.6. LH e FSH.....	40
4.2.7. Relação E_2 / TT e E_2 / TL	42
4.2.8. Correlação entre atividade de doença e dosagens hormonais.....	42

4.3. Testes de estímulo.....	44
4.3.1. Avaliação do Eixo Hipotálamo-Hipofisário.....	44
4.3.2. Avaliação do Eixo Hipofisário-Gonadal.....	46
5. DISCUSSÃO.....	48
6. CONCLUSÕES.....	62
7. SUMMARY.....	64
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
9. ANEXOS.....	80

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

Figura 1 - Etiologia multifatorial do LES.....	4
Figura 2 - Metabolismo dos androgênios conversão da testosterona para estradiol de androstenediona para estrona.....	52
Figura 3 - Metabolismo do estradiol.....	56
Gráfico I - Testosterona total: dosagem basal em pacientes e em controles.....	36
Gráfico II - Testosterona livre: dosagem basal em pacientes e em controles.....	36
Gráfico III - Androstenediona: dosagem basal em pacientes e controles.....	37
Gráfico IV - S-DHEA: Dosagem basal em pacientes e controles.....	38
Gráfico V - Estradiol: dosagem basal em pacientes e em controles.....	39
Gráfico VI - Prolactina: dosagem basal em pacientes e em controles.....	40
Gráfico VII - LH - dosagem basal em pacientes e controles.....	41
Gráfico VIII - FSH- dosagem basal em pacientes e controles.....	41
Gráfico IX - Dosagem basal de LH e após estímulo com LH-RH em pacientes controles.....	45
Gráfico X - Dosagem basal de FSH e após estímulo com LH-RH em pacientes e controles.....	45
Gráfico XI - Dosagem basal de testosterona total e após estímulo com HCG em pacientes em controles.....	47

Gráfico XII - Dosagem basal de testosterona livre e após estímulo com HCG em pacientes e controle.....	47
--	----

TABELAS

Tabela I - LES: Dados comparativos de idade, peso, altura e superfície corporal de pacientes lúpidos e controle.....	29
Tabela II - LES: Dados clínicos de 10 pacientes do sexo masculino.....	31
Tabela III - LES: Alterações laboratoriais em 10 pacientes do sexo masculino.....	32
Tabela IV - LES: Medicamentos em uso em 10 pacientes do sexo masculino.....	33
Tabela V - LES: idade, tempo de doença, medicamento em uso, média do SLEDAI e dosagem de cortisol em 10 pacientes do sexo masculino.....	34
Tabela VI - LES: Média dos valores das dosagens hormonais em lúpidos comparados com o grupo controle.....	35
Tabela VII - LES: Relação entre as médias das dosagens hormonais de E_2 / TT e E_2 / TL, no grupo de pacientes e controles.....	42
Tabela VIII - LES: Correlação entre dosagens hormonais e atividade de doença (SLEDAI).....	43
Tabela IX - LES: Avaliação do eixo hipotálamo - hipofisário através da dosagem de LH e FSH basais e após estímulo com LH-Rh lúpidos e controles...	44
Tabela X - LES: Teste de estímulo com HCG para avaliação testicular através da dosagem de TT e TL em lúpidos e controles.....	46



Resumo

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, que acomete principalmente mulheres em idade fértil. Vários estudos têm demonstrado que os hormônios sexuais desempenham um importante papel na etiopatogenia desta doença, porém, o verdadeiro mecanismo desta interligação ainda não foi esclarecido. Por estas razões, nosso objetivo foi o de estudar de maneira mais abrangente o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal em homens portadores de LES .

Foram estudados dez pacientes do sexo masculino, portadores de LES acompanhados no ambulatório de Reumatologia da FCM-UNICAMP. Foi realizada a avaliação clínica e do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal através das dosagens hormonais basais de testosterona total (TT), testosterona livre (TL), androstenediona (ANDRO), sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), estradiol (E2) , prolactina (PRL), LH e FSH, e também através de estímulo com LH-RH, com as dosagens de LH e FSH basais e após estímulo. A avaliação testicular foi realizada com teste de estímulo com HCG, sendo dosadas TT e TL basais e após estímulo. Todos os resultados foram comparados com um grupo controle com a mesma faixa etária e superfície corporal. Foi analisada, ainda, a correlação entre o índice de atividade de doença e as dosagens hormonais obtidas.

Não houve correlação significativa entre as dosagens hormonais basais que estavam alteradas e a atividade de doença, avaliada através do SLEDAI (SLE Disease Activity Index) no momento do estudo.

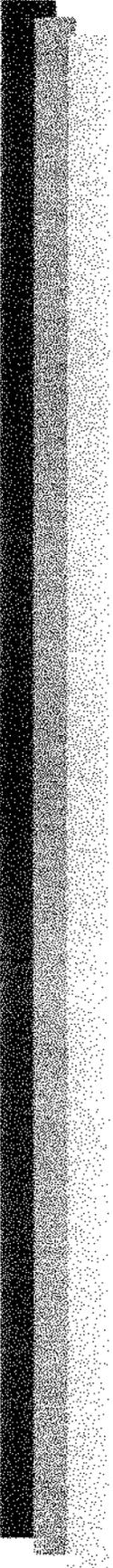
As dosagens dos androgênios TT, TL e ANDRO foram menores, mas sem significância no grupo de pacientes. Já o S-DHEA foi significativamente mais baixo.

Quanto ao E2, foi encontrado significativamente menor nos pacientes, enquanto que a PRL apresentou-se normal. Com relação às gonadotrofinas, o LH foi normal. As dosagens de FSH porém, foram significativamente mais elevadas nos pacientes.

O grupo de doentes, após estímulo com LH-RH, apresentou uma resposta mais acentuada à elevação das gonadotrofinas do que o de controles, entretanto esta diferença foi significativa apenas para o FSH. No teste com HCG houve uma diferença significativa nas dosagens de TL, que se elevou bem menos nos pacientes, após estímulo, do que no grupo de controles.

Na avaliação das relações E2/TT e E2/TL não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos.

O eixo hipotálamo-hipofisário apresentou níveis basais e resposta elevada de FSH para o estímulo com LH-RH, o que representa uma alteração gonadal, provavelmente do epitélio germinativo. Por outro lado, a baixa resposta ao teste de estímulo com HCG e produção de TL, parece significar um defeito gonadal nas células de Leydig. Sendo assim, neste estudo do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal encontrou-se uma hipofunção gonadal nos pacientes homens, portadores de LES.



1. Introdução

1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, multissistêmica, que acomete principalmente mulheres em idade fértil, lesando vasos de pequeno e médio calibre, e que se caracteriza pela exuberante formação de auto-anticorpos. É uma enfermidade descrita desde o século passado e, desde então, novos conhecimentos vêm sendo acumulados, principalmente após a descrição da célula LE em 1948 por Hargraves, o que possibilitou diagnósticos mais precisos. Por outro lado, a descoberta quase simultânea dos corticosteróides e sua posterior utilização no tratamento dos pacientes, proporcionou maior sobrevida e, portanto, mais tempo de seguimento clínico (ROTHFIELD, 1989).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Após descrição da célula LE, o LES que até então era pouco diagnosticado, passou a ser mais observado, o que, conseqüentemente, provocou o aumento de sua incidência e prevalência. Este fato foi constatado em trabalho sobre a incidência de doenças do tecido conjuntivo, cujo dados foram obtidos através do número de admissões no "Medical Center", em Los Angeles (EUA), o que evidenciou o crescente aumento de casos novos de LES por ano: 1928 - nenhum caso, em 1938 - 4 casos, em 1948 - 9 casos, em 1958 - 36 casos, em 1968 - 97 casos, em 1978 - 149 casos, em 1982 - 211 casos (DUBOIS & WALLACE, 1987).

Os estudos epidemiológicos variam com relação à incidência e prevalência. Na cidade de Nova Yorque, a incidência foi de 2,0/100.000 por ano, durante o período de 1956 à 1965, com prevalência de 14,6/100.000 (SIEGEL & LEE, 1973). FESSEL (1974), encontrou uma incidência de 7,4/100.000 por ano e prevalência de um caso para 1969 habitantes, em estudo realizado no período de 1965 a 1973 em São Francisco (EUA). KURLAND et al. (1969) registraram a incidência de 2,8/100.000 por ano entre 1956 à 1959 e 5,7/100.000 por ano de 1960 à 1967 e prevalência de 17/100.000 em 1960 e 48/100.000 em 1968.

A predominância da doença, é maior em mulheres, principalmente em idade fértil entre quinze e trinta anos, numa proporção de 9:1, enquanto que esta relação diminui em pacientes com idade abaixo de doze anos (KING, 1977) e acima de sessenta e cinco anos (MADDOCK, 1985; SIEGEL & LEE, 1973).

Um estudo epidemiológico realizado em São Francisco (EUA), demonstra que a prevalência do LES em mulheres negras com idade entre 16 e 64 anos foi de 1/245 comparada com a prevalência de 1/700 em mulheres brancas e chinesas. A relação da prevalência em mulheres negras para brancas foi de 3/1 (FESSEL 1988). SIEGEL & LEE (1973) mostram que em Nova York há uma menor incidência em mulheres negras com idade entre quinze e sessenta e quatro anos, do que mostram os estudos em São Francisco, isto é, 1/1164 habitantes. Entretanto, a relação de mulheres negras com LES para brancas se manteve semelhante, ou seja, 3,5/1.

Esta doença tem uma distribuição universal, porém, os estudos são conflitantes com relação à incidência e prevalência, levando-se em conta o fator racial ou determinadas regiões geográficas. Os trabalhos indicam um aumento da incidência do LES entre negros americanos, enquanto que esta enfermidade parece ser rara na África (ROTHFIELD, 1989; FESSEL, 1988). Estudos com a população brasileira mostram maior incidência nos pacientes caucásios (SATO et al., 1991 ; COSTALLAT, 1992). As razões para essas diferenças embora não estejam bem definidas, indicam que vários fatores, estão envolvidos no desenvolvimento desta doença tais como condições sócio-econômicas, ambientais, culturais e outros.

1.3. ETIOLOGIA

Ainda que sejam conhecidos diversos fatores desencadeantes do LES, o verdadeiro mecanismo etiológico ainda não está claro. O que se pode afirmar é que, existe uma predisposição genética e um fator desencadeante do processo. Há várias hipóteses para este fator "gatilho", como a influência do meio ambiente, através da luz solar, a utilização de drogas como hidralazina, procainamida, isoniazida, dentre outras, fatores infecciosos virais, ou ainda um distúrbio hormonal. Isto confere uma etiologia multifatorial à esta doença auto-imune (STEINBERG & KLINMAN, 1988).

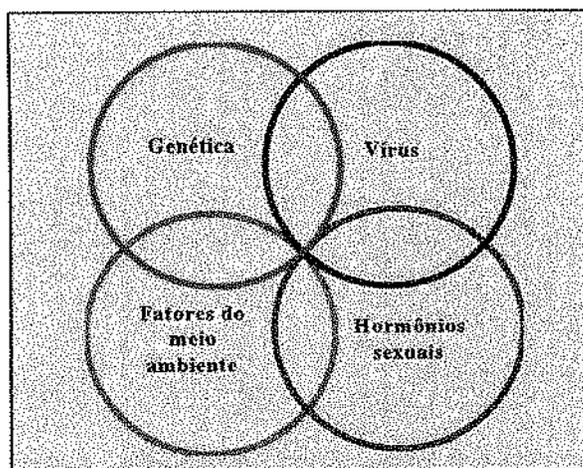


Figura 1- Etiologia Multifatorial do LES.

(Modificado de TALAL, N. SLE Etiology. in: Dubois EL ed. Lupus Erythematosus. Los Angeles; Lea & Febiger, 1974:232-79)

1.3.1. Genética

Vários estudos em familiares de pacientes com LES revelaram que, alguns apresentam alterações imunológicas sem desenvolverem a doença (MILES & ISENBERG, 1993). Por outro lado, há também a ocorrência da doença em membros da mesma família, sendo que, esta frequência é muito maior quando se trata de gêmeos univitelinos, caracterizando, assim, uma participação genética na etiologia do LES (BLOCK et al., 1975; LAHITA et al., 1983a; FESSEL, 1988; STEINBERG & KLINMAN, 1988).

Com relação aos antígenos de histocompatibilidade (HLA), sabe-se que, os indivíduos HLA B8 e DR3 apresentam, normalmente, uma hiperreatividade de resposta imune, tanto humoral quanto celular (AMBINDER et al., 1982; KALLENBERG, KLARSSIN, BELLEN, 1985). A associação entre o LES e os HLA B8, DR3 e DR2, vem sendo cada vez mais descrita, entretanto, esta combinação varia de um trabalho para outro (FESSEL, 1988; REINERTSEN et al, 1988;) Há relatos da associação do LES com defeitos hereditários da imunidade como, por exemplo deficiência de C2, C3 e C4 (AGNELLO, 1978; FESSEL, 1988). Já foi descrito também a predominância do fenótipo acetilador lento no LES espontâneo como no induzido (FISHBEIN & ALARCON - SEGOVIA, 1976).

1.3.2. Viral

Estudos em animais evidenciam o desenvolvimento de doença auto-imune relacionado à infecções virais, como é o caso de experimentos com camundongos MRL/l, BX/XB e (NZB X NZW) fl. Estes últimos desenvolvem doença auto-imune de forma muito semelhante ao LES. Trabalhos têm mostrado que, um dos causadores deste tipo de doença são vírus RNA tipo C, que possui a enzima transcriptase reversa, capaz de transferir seu código genético ao genoma da célula infectada e promover a transmissão vertical de pais para filhos, de acordo com as leis mendelianas (vírus endógeno). Entretanto, é necessário uma susceptibilidade genética para que se desenvolva a doença, sendo que a resposta imune ao vírus é controlada geneticamente (YOSHIKI et al., 1974; SATO, 1986).

Embora haja evidência da participação viral na etiologia desta enfermidade, como a presença de anticorpos antivirais e achados de inclusão viral nos tecidos, a relação causal entre o agente infeccioso e o desencadeante da doença, ainda não pode ser confirmada definitivamente, sendo necessário que se considere a possibilidade da infecção ser posterior ao início da doença, uma vez que se trata de pacientes imunodeprimidos.

1.3.3. Fatores do meio ambiente

Dentre os fatores ambientais, a luz solar é o principal elemento a interferir no desencadeamento da doença, uma vez que, aliado a outros mecanismos, os raios ultra violeta promovem uma desnaturação do DNA da pele, expondo, assim, mais antígenos, o que leva à uma maior produção de anticorpos e, conseqüentemente, a uma reação inflamatória tecidual (ROTHFIELD, 1989).

O LES induzido por droga foi descrito, pela primeira vez, em 1945, e estava associado com o uso de sulfadiazina. A partir de então, várias drogas tais como, isoniazida e procainamida, têm sido relacionadas com a indução da doença. Hoje, existe uma relação de cerca de cinquenta e seis drogas com freqüências variáveis desta enfermidade (HESS & MONGEY, 1991). Vários estudos mostram que, indivíduos acetiladores lentos

estão mais sujeitos a desenvolverem lupus induzido, uma vez que, estas drogas são metabolizadas, no fígado pela enzima n-acetil transferase (ALARCON - SEGOVIA, FISBEIN, BETANCOURT, 1969; PERRY, 1973; JOHANSON et al., 1976).

1.3.4. Hormonal

A etiologia hormonal está presente nos conceitos mais abrangentes da doença que afirmam um comprometimento, principalmente de mulheres e em idade fértil. Outras observações que reforçam tal etiologia é a exacerbação da doença com o uso de anticoncepcionais orais (JUNGERS et al., 1982a), alterações no curso da doença durante a gravidez (JUNGERS et al., 1982c; RAMEI - GOLDMAN, 1988; LUCKSHIN, 1989), após ooforectomia (YOCURU et al., 1975), e a associação do LES com a síndrome de Klinefelter (STERN et al., 1977; FRENCH & HUGHES, 1983; FOLOMEEV, KOSHELEVA, ALEKBEROVA, 1991). As publicações tendem a mostrar que, os estrogênios estão associados com a piora da doença, tanto em modelos animais, quanto em seres humanos, enquanto os androgênios exercem um papel protetor nos animais (LAHITA et al., 1985; BAER & GREEN, 1990; BLANCK et al., 1990) . Mais recentemente, a prolactina tem sido considerada de fundamental importância nas relações imunoendócrinas, sendo que, alguns estudos mostram elevação deste hormônio em pacientes com LES (LAVALLE et al., 1987; JARA, LAVALLE, ESPINOZA, 1992). Tais constatações incentivam cada vez mais o estudo do papel dos hormônios sexuais no LES, no sentido de esclarecer as alterações hormonais nestes pacientes e com a expectativa de que o entendimento etiopatogênico da doença facilite o diagnóstico, o controle, o tratamento, e no futuro talvez a sua prevenção.

1.3.4.1. *Hormônios sexuais e doenças auto-imunes*

1.3.4.1.1. *Considerações Gerais*

Tem sido sugerido que, durante a ontogênese os sistemas imuno-endocrinológico são interdependentes e que, em organismos imunologicamente maduros, o sistema neuroendócrino continua exercendo um papel regulador sobre o processo imunológico, como por exemplo, a atuação do estrogênio sobre a maturação de células B e a formação de anticorpos (PIERPAOLI, FABRIS, SORKIN, 1970; BHALLA, 1989).

Existe uma reconhecida diferença na capacidade imune entre o sexo masculino e feminino. É sabido que as mulheres são imunologicamente mais ativas que os homens o que pode ser provado, através dos maiores níveis de imunoglobulinas encontrados naquelas, suas melhores respostas contra heteroantígenos e a rejeição mais rápida a aloantígenos. Em geral, as mulheres apresentam maior resistência às infecções virais, bacterianas e de protozoários; e mostram uma citotoxicidade mais elevada para certos tipos de virose. Provavelmente, esta melhor capacidade imune seja responsável pela maior sobrevivência das mulheres (AHMED & TALAL, 1989; BHALLA, 1989).

Entretanto, esta maior resposta imunológica torna-as mais susceptíveis à doenças auto-imunes, com proporções variáveis em relação aos homens, como no LES 9:1, na AR 4:1, e na tireoidite de Hashimoto 25-50:1 (AHMED, PENHALE, TALAL, 1985).

Várias publicações sugerem que, os hormônios sexuais estão envolvidos na patogênese das doenças auto-imunes. A maior incidência deste tipo de patologia, em enfermidades como o LES e Miastenia grave na Síndrome de Klinefelter, que é uma doença determinada geneticamente por XXY e caracterizada por anormalidades nos hormônios sexuais tais como testículos pequenos, distribuição anormal de pêlos e ginecomastia é uma destas evidências. Outras constatações são, alterações no curso das doenças auto-imunes durante a gravidez ou uso de anticoncepcionais orais (ACO), após a menopausa e ooforectomia. Sabe-se que o LES piora com o uso de ACO e melhora com a retirada dos mesmos (JUNGERS et al., 1982a). Uma gêmea monozigótica foi submetida à ooforectomia (com provável redução dos níveis hormonais femininos) e não desenvolveu LES, enquanto

sua irmã desenvolveu a doença, confirmando o efeito dos hormônios sexuais femininos na patogenia desta enfermidade (YOCURU et al., 1975). Portanto, no LES há uma tendência a se observar um estado hiperestrogênico e hipoandrogênico (LAHITA, 1992a).

CUTOLO et al., (1988), avaliaram o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal (incluindo testes de estímulos) em homens com artrite reumatóide (AR) e encontraram níveis baixos de testosterona e dehidrotestosterona devido à uma hipofunção testicular. Em estudo realizado em homens portadores de AR, encontrou-se níveis diminuídos de testosterona como consequência do uso de corticóides, mesmo quando administrados em baixas doses (MARTENS et al., 1994). BRAVO, ZAZUETA, LAVALLE (1992) em estudo com pacientes portadores da síndrome de Reiter, tratados com bromocriptina, um inibidor da prolactina, observaram que estes pacientes apresentaram remissão da doença.

1.3.4.1.2. Mecanismo de Ação

- Timo

Existem evidências de que o timo seja o primeiro órgão alvo de ação dos hormônios sexuais, visto que, a administração de hormônios gonadais leva a uma atrofia do timo, enquanto que a orquiectomia leva à hiperplasia deste órgão. Estudos em comundongos NZB/NZW mostram que, hormônios sexuais atuam no timo provocando uma alteração quantitativa e qualitativa em subpopulação de linfócitos, através da ação direta nos timócitos ou afetando funcionalmente o timo. Os hormônios sexuais podem afetar a subfunção, maturação e migração de células para a periferia, e também a migração de células da medula óssea para o timo (AHMED et al., 1985; GOLSTEYN & FRITZLER, 1987; AHMED & TALAL, 1989).

- Células T

Os hormônios sexuais afetam a diferenciação, maturação e migração de células, atuam nas células pré T e pré B, bem como na maturação das células T.

A grande influência dos hormônios sexuais nos timócitos confirma a influência destes sobre as células T. Estudos de laboratório sugerem que as células T sejam o alvo primário da ação dos hormônios sexuais. A administração destes hormônios em ratos induz a uma grande atrofia no timo, resultando na diminuição das células Thy1.2+, Lyl1+ e Lyl2+, com grande influência na resposta imune T dependente e na produção de linfocinas pelas células T (AHMED & TALAL, 1989).

Os hormônios sexuais diminuem a proliferação de linfócitos em cultura. Sabe-se que o estrogênio suprime ou diminui a atividade funcional das células T supressoras, tendo sido demonstrado "in vitro", tanto em modelos animais quanto em humanos; enquanto que os hormônios masculinos mantêm esta atividade (GOLSTEYN & FRITZLER, 1987; AHMED & TALAL, 1989).

Outro efeito deste tipo de hormônio é a modulação de linfocinas, interleucinas-2 (IL-2) e γ interéferon. Todos os modelos animais de LES tendem a apresentar uma diminuição da atividade de IL-2, tendo sido observado que os hormônios sexuais modulam esta ação, e, mais especificamente, androgênios mantêm essa atividade. Quanto ao γ interéferon, provavelmente produzidos pelas células T, afeta a imunidade celular e humoral, sendo que os hormônios sexuais podem modular este efeito, embora com mecanismo ainda desconhecido (TALAL et al., 1987).

- Células B

O efeito dos hormônios sexuais nas células B ainda não está claro. Entretanto sabe-se que eles podem modular anticorpos e sua produção, porém sem estabelecer um efeito direto sobre estas células. É possível que o estrogênio exerça alguma função sobre as

células B, uma vez que este hormônio favorece a síntese de imunoglobulinas como IgM, IgA e IgG. A testosterona diminui a produção de anticorpos para ácidos nucleicos em camundongos NZB X NZW, prolongando a sobrevivência destes (AHMED & TALAL, 1989). Contudo é provável que este efeito seja consequência de uma atuação indireta da testosterona sobre as células T (T-"helper"), parecendo, portanto, que os hormônios sexuais agem direta ou indiretamente, afetando os estágios iniciais de produção de anticorpos pelas células B, sem atingir as células plasmáticas (AHMED et al., 1985; GOLSTEIN & FRITZLER, 1987; AHMED & TALAL, 1989).

- Monócitos e Macrófagos

Os hormônios sexuais também atuam sobre monócitos e macrófagos, que por sua vez, exercem papel importante no processamento e apresentação de antígenos aos linfócitos. Podemos citar como exemplo, estados de hiperestrogenismo quando se observa um aumento da capacidade fagocitária destas células. Sabe-se que o estrogênio estimula o sistema retículo endotelial, divisão das células de Kupffer no fígado, e o número de macrófagos e monócitos. Os hormônios esteróides podem modular o "clearance" do complexo eritrócito - IgG em ratos NZB/NZW. Assim, enquanto o estrogênio inibe, a testosterona aumenta esta depuração. Também foram encontrados receptores para hormônios sexuais nos tecidos reticulares do timo, nódulos linfáticos, baço e epitélio arterial (AHMED et al., 1985).

- Outros órgãos alvos dos hormônios sexuais

Os hormônios sexuais podem influenciar o sistema imune atuando no SNC. Receptores para estes hormônios foram encontrados em vários locais do cérebro. Os principais são os neurônios do núcleo ventromedial do hipotálamo, o qual tem participação na resposta imune e apresenta grande quantidade de receptores para os hormônios sexuais.

É possível que uma ligação entre estes hormônios e neurônios provoque uma atividade que influencie o sistema imune (AHMED et al., 1985).

Hormônios sexuais podem alterar o sistema imune, atuando em tecidos como a medula óssea, onde foram encontrados receptores para estes.

Também podem agir em outros órgãos endócrino ou neuroendócrinos e influenciar seus efeitos, como por exemplo a hipófise e tireóide (AHMED & TALAL, 1993).

Podem atuar nas células produtoras de complemento e influenciar a síntese de alguns componentes do complemento, particularmente C4 e C5. Coincidentemente, genes que controlam a fisiologia da testosterona e os que determinam a produção de complemento estão no complexo H-2 (AHMED et al., 1985).

Outras células como as secretoras da mucosa epitelial, células das glândulas lacrimais e hepatócitos, também são alvos direta ou indiretamente da ação dos hormônios sexuais (AHMED et al., 1985).

- Hormônios Sexuais e Alterações no Equilíbrio Imune

Sabe-se que há um equilíbrio entre a resposta imune humoral e celular. Este equilíbrio que é importante para a prevenção de alterações imunológicas, como doenças auto-imunes pode ser alterado pelos hormônios sexuais. Dois fatores apontam nesta direção: a- estudos com ratos Tx-X concluem que os hormônios sexuais levam a uma alteração funcional entre as células "helper" e "supressor". b- há evidências de alterações nos subtipos de células "supressor"/"helper" (LyT-2/LyT-1) em ratos e portadores de doenças auto-imunes (AHMED et al., 1985).

Os hormônios sexuais podem influenciar sobre a quantidade de linfócitos, atuando, diretamente, no DNA das células com receptores para estes e modificando a transcrição de genes específicos (modulação na síntese do RNA-mensageiro (RNA-m) ou

ainda alterar a expressão de antígenos de superfície, interferindo, assim na interação de células. Estudos com testosterona marcada mostraram que esta se incorpora nos núcleos de linfócitos humanos. Este hormônio também modifica a migração de linfócitos. No entanto, algumas perguntas ficam ainda sem resposta, tais como: quais os órgãos e tecidos sensíveis aos hormônios sexuais?; qual o tipo de células afetada?; como os hormônios sexuais provocam alteração celular ou subcelular nos linfócitos?; quais outras células podem influenciar o sistema imune? (SIITERI, 1979; AHMED et al., 1985; GOLSTEYN & FRITZLER, 1987; AHMED & TALAL, 1989).

1.3.4.2. LES e Alterações Hormonais

1.3.4.2.1. Modelos Animais

Há camundongos que desenvolvem LES, como por exemplo, o clássico modelo murino de NZW/NZB híbrido F1, animais que apresentam, espontaneamente, anemia hemolítica, glomerulonefrite proliferativa difusa, imunocomplexos circulantes e anticorpos anti-DNA. Pesquisas com estes animais mostram que há divergências entre os sexos, destacando-se os diferentes tipos de imunoglobulina que aparecem já na quarta semana de vida - IgG para fêmeas e IgM para os machos além do aumento mais precoce do título de anticorpos anti-DNA e antiácido poliadenílico, (poly A) em fêmeas (ROUBINIAN et al., 1979).

A castração pré-puberal não afeta a sobrevivência das fêmeas mas a diminui em machos. Provoca, também, o decréscimo dos títulos de anticorpo anti-DNA anti poly A e anticorpos citotóxicos anticélula T nas fêmeas, e aumenta-os em machos.

Enquanto a progesterona apenas aumenta o título de anticorpos em fêmeas e machos castrados, a reposição hormonal com estrogênio, além deste aumento, diminui a sobrevivência. Com a reposição de testosterona aumenta-se a sobrevivência em fêmeas, diminuindo, parcialmente, a produção de anticorpos. Entretanto, a reposição deste hormônio não exerce efeito expressivo nos machos (ROUBINIAN et al., 1979). Outro importante estudo

demonstra que os hormônios sexuais induzem doença "Lupus-Like" em combaias que não apresentam tendência genética a desenvolverem enfermidade auto-imune (BLANK et al., 1990).

Em relação ao efeito protetor dos androgênios sabe-se que a reposição de danazol, hormônio que possui efeito antigonadotrófico, não altera a sobrevivência ou os títulos de auto-anticorpos. Já o bloqueio androgênico com cyproterona, um derivado sintético da hidroxiprogesterona que também têm efeito antigonadotrófico, quando utilizada em machos não castrados contribuiu para o aumento prematuro de auto-anticorpos. E a nafoxidina, um inibidor estrogênico, provoca um decréscimo mais significativo levando a um retardo na auto-imunidade. Já os animais que receberam estrogênios apresentaram maior infiltrado linfocitário e alterações glomerulares (ROUBINIAN et al., 1979; ASHERSON & LAHITA, 1991; GREENSTEIN, 1993).

Os hormônios sexuais também exercem efeitos importantes na capacidade de depuração de imunocomplexos. Fêmeas castradas, tratadas com androgênios nas três primeiras semanas de vida tem melhora na depuração de eritrócitos sensibilizados com IgG, enquanto que machos tratados com estrogênios esta depuração diminui ainda mais (TALAL, 1981).

Em outros modelos animais como é o caso dos Mrl/lpr que desenvolvem LES mais precocemente que os modelos NZB/NZW fl, embora os androgênios retardem e os estrogênios acelerem o curso da doença, o efeito é muito menos expressivo do que observado nos NZB/NZW fl. Em contraste, modelos BXSB machos que desenvolvem uma doença grave lupus "like" não apresentam resposta à manipulação hormonal (SHEAR, WOFSY, TALAL, 1983)

Outras doenças auto-imunes, também apresentam uma menor incidência em machos quando estudados modelos animais, como é o caso de ratos Tx-X com tireoidite auto-imune e os modelos experimentais de Miastenia grave. A orquiectomia ou tratamento com estrogênios aceleram o processo de doença, enquanto os androgênios o diminuem (AHMED et al., 1985).

1.3.4.2.2. *Humanos*

Estudos com hormônios sexuais em seres humanos com LES, tendem a mostrar um estado de hiperestrogenismo e/ou hipoandrogenismo (LAHITA, 1992a; LAHITA, 1992b). Exemplo disto, são os casos clássicos de pacientes com síndrome de Klinefelter e LES, que apresentam estriol urinário elevado e aumento da oxidação dos androgênios no C-17. Entretanto, os resultados são conflitantes, variando de um trabalho para outro, pois, associando-se o desconhecimento do verdadeiro mecanismo de ação e a complexidade do metabolismo dos hormônios, torna-se difícil concluir se determinada alteração seria causa ou consequência do LES e ainda, se estas desordens são anteriores à doença ou decorrentes de alterações causadas pela enfermidade nos diversos órgãos e sistemas, ou ainda de sua terapêutica.

Com relação aos androgênios são descritos baixos níveis destes hormônios em mulheres com LES em atividade de doenças às custas de maior oxidação da testosterona, enquanto que em homens estes níveis são normais (LAHITA, KUENKEL, BRADLOW, 1983b). Também foram detectados níveis baixos de androgênio em mulheres com doença inativa (T, DHT, ANDRO, DHEA e S-DHEA) (LAHITA et al., 1987b). Já em homens, trabalhos anteriores mostravam que os androgênios encontravam-se normais nos pacientes com LES. Entretanto os resultados de LAVALLE et al., 1987 e FOLEEMEV et al., 1992, divergem destes achados, quando mostram níveis baixos de androgênios nestes doentes. Uma diminuição da resposta hipofisária ao estímulo LH-RH pode ser consequência dos níveis séricos elevados de prolactina (LAVALLE et al., 1987; MARSHAL, 1989).

Os estrogênios encontram-se elevados no LES, sendo que INMAN et al., (1982), demonstraram estradiol elevado em quatro dentre oito pacientes. Há evidências de que o metabolismo dos estrogênios está alterado nesta patologia, existindo inclusive, uma particularidade em relação a cada sexo. As mulheres apresentam níveis aumentados dos metabólicos decorrentes da 16- α -hidroxilação, isto é, estrona e estriol, e diminuídos os metabólitos decorrentes de C-2 hidroxilação; enquanto os homens apresentam níveis de estrona elevados e estriol normais (LAHITA et al., 1979; LAHITA et al., 1985). A importância destes achados é que os metabólitos apresentam uma atividade estrogênica

maior que o estradiol, assim, um desvio do metabolismo neste sentido, pode levar a um desequilíbrio na interrelação do sistema endócrino e imunológico (LAHITA et al., 1985).

É importante lembrar que apenas uma pequena parcela, cerca de 10 a 20%, do estradiol no homem é produzida nos testículos, pelas células de Sertóli e talvez pelas células intersticiais. O restante é derivado da conversão periférica da ANDRO para E1 e T para E2, ou produção adrenal (SIITERI, 1979; SMITH & RODRIGUEZ - RIGAU, 1989).

Com relação a prolactina (PRL), acredita-se que a interrelação entre os sistemas neurológicos e imune seja mediada por citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, Interferon, Fator de necrose tumoral e outros), as quais são capazes de modificar a secreção de prolactina e outros neurorreguladores. Estudos em animais revelam que, a hiperprolactinemia em ratos provoca a secreção de gama interferon e estimula a mitose dos esplenócitos. Estas células do baço são ricas em genes para citocinas, isto é, em grande quantidade de RNA-m para IL-4 e IL-6. O aumento de IL-6 é importante porque esta interleucina exerce efeito na maturação de células B e produção de anticorpos (IgG e IgM). A prolactina induz a expressão de receptores de IL-2 e a secreção desta. Acredita-se que a PRL atua como co-fator para o mecanismo de ação da IL-2, uma vez que, a inibição deste hormônio impede a proliferação de linhagens de células dependentes de IL-2. É concebível que as células T "helper", inicialmente, necessitem tanto da PRL quanto da IL-2 para proliferação e, gradualmente, desenvolvam na memória, células capazes de produzirem PRL e IL-2 sob estimulação de antígenos e, assim, tornem-se auto-suficientes na iniciação e manutenção da resposta imune (TALAL et al., 1987; JARA et al., 1990).

Recentes publicações tem considerado a prolactina como sendo o principal hormônio na estimulação do sistema imune. Níveis séricos elevados de PRL foram descritos em homens portadores de LES, em mulheres lúpicas no pós-parto e também relacionados com a atividade de doença (JARA - QUEZADA, GRAEF, LAVALLE, 1991; BERCZI, 1993; GUTIERREZ et al, 1994). FOLOMEEV et al. (1990b) demonstraram que, pacientes homens com LES e doença ativa possuem níveis mais elevados de prolactina quando comparados com pacientes portadores de AR e controles. LAVALLE et al., 1987, propõem que, a prolactina diminui a resposta hipofisária ao LH-RH e, conseqüentemente, diminui a

produção de testosterona, mostrando uma relação inversa entre prolactina e hormônios gonadais. A prolactina diminui, também, a secreção de LH e, secundariamente, bloqueia a ação das gonadotrofinas nas gônadas. Estudos com NZB/NZW mostram que, quando se induz a hiperprolactinemia ocorre uma aceleração da doença, enquanto que a redução dos níveis séricos promove uma proteção contra a enfermidade (LAVALLE, 1992; LAVALLE et al., 1993).

Encontram-se receptores da PRL nas células T e B, e este hormônio funciona como importante fator de crescimento para linfócitos. Portanto, parece que a PRL exerce sua função imunorreguladora através de controle da proliferação de linfócitos (WALKER, 1993).

Terapêutica Hormonal

Com relação à terapêutica hormonal, até o momento os resultados com o uso de substâncias androgênicas no tratamento do LES tem sido desanimadores, seja por ineficácia ou por alta frequência de efeitos colaterais. As principais substâncias usadas são: a) decanoato nandrolone (19-nortestosterona) - embora tenha se mostrado efetiva em modelos animais fl (NZBXNZW) não mostrou bons resultados em um estudo com mulheres portadoras de LES (HAZELTON et al., 1981). LAHITA utilizando um androgênio sintético, tipo nortertosterona, em mulheres com LES, obteve uma piora da doença, a qual pode ser justificada pela diminuição da testosterona livre e do LH (ASHERSON & LAHITA., 1991). O Danazol que possui efeito anti-gonadotrófico (diminui FHS e LH), foi empregado sem eficácia, em um estudo murino. Porém em um teste com sete mulheres proporcionou melhora clínica enquanto nos homens ficou reduzida a concentração de testosterona e, conseqüentemente, houve piora clínica (AGNELLO et al., 1983); similar a uma castração nos modelos animais (ROUBINIAN et al., 1979). Esta droga tem sido usada, com bons resultados, na trombocitopenia associada ao LES (AGNELLO et al., 1983). A cyproterona que é um derivado sintético da hydroxiprogesterona, também tem efeito antigonadotrófico, isto é, suprime a ovulação e diminui a secreção de estrogênio pelo ovário. Seu emprego em mulheres com LES tem sido associado com a redução do número

de exacerbações clínicas da doença e melhora clínica importante de alguns sintomas, tais como úlceras orais. Provavelmente estes efeitos advêm de uma diminuição do FSH, LH e do estradiol (JUNGERS et al., 1985; ASHERSON & LAHITA, 1991).

LES no homem

Algumas considerações acerca do LES no sexo masculino merecem ser analisadas, visto que a doença pode apresentar algumas particularidades neste sexo. Vários estudos sobre o LES no homem revelam um comprometimento em torno de 4 a 22% dos casos, sendo que a proporção em relação à mulheres varia de 5,9 a 12,3/1. Entretanto, após os sessenta e quatro e antes dos doze anos, idade em que os efeitos hormonais são mínimos, a proporção entre os sexos varia de 1,4 a 3 mulheres para um homem (MASI & KASLOW, 1978; INMAN, 1978). O pico de incidência da doença no sexo feminino situa-se entre dezesseis e vinte e cinco; no sexo masculino, está entre trinta e nove e quarenta e cinco anos (MILLER et al., 1985).

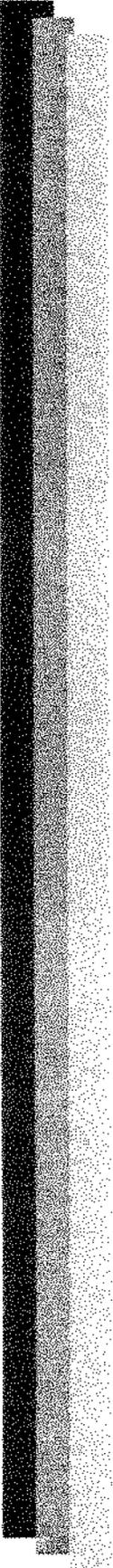
Quanto aos estudos clínicos e laboratoriais, considerando-se doentes do sexo masculino e feminino, há várias controvérsias dentre os resultados obtidos, sendo que, tais discordâncias podem ser justificadas pelos critérios de seleção dos pacientes, diferenças étnicas ou sócioeconômicas. De forma geral o espectro da doença tende a ser semelhante nos dois grupos, com diferença apenas em alguns achados clínicos, o que varia de um estudo para outro (GUIMARÃES et al., 1993). AYDINTUG et al (1992) observaram que, os homens no início da doença apresentam maior incidência de serosite quanto comparados com o grupo de mulheres. Já HOCHBERG et al (1985), demonstraram que, a única diferença entre os dois sexos foi a neuropatia periférica, sendo esta, mais freqüente em homens. No relato de MILLER et al (1985), os homens tiveram uma tendência a desenvolver menor comprometimento neurológico, alopecia e trombocitopenia; e maior incidência de pleurite, entretanto, estas diferenças não foram significativas. FONT et al (1992) mostraram que pacientes do sexo masculino apresentam menor incidência de "rash" malar e artrite e maior de lesão discóide e serosite. WARD & STUDENSKI (1990) encontraram apenas a maior freqüência de convulsão em homens. O envolvimento renal foi

maior em homens segundo alguns estudos de BLUM, RUBINOW, GALUN (1991) e KAUFMAN et al (1989). Neste sentido, AUSTIN et al (1983) demonstraram que, os homens possuem um fator prognóstico pior, associado a nefrite, isto é, evoluem mais rapidamente para falência renal. A sobrevida dos pacientes do sexo masculino foi menor quando comparada à de mulheres, sendo que a *causa mortis* mais freqüente foi a insuficiência renal (FOLOMEEV & ALEKBEROVA, 1990c). Porém em estudo com homens indianos demonstrou-se que estes apresentam doença menos grave do que as mulheres (PANDE et al., 1994).

Inman et al (1982), estudaram a função sexual de homens com LES e, em 19% dos casos encontraram diversos distúrbios sexuais (libido, ereção e ejaculação), enquanto outros autores relatam maior freqüência destas desordens, sendo que, em cerca de 50% destes casos havia impotência sexual, ressaltando-se que esta queixa surgiu na maioria dos casos, prévia ou concomitantemente com o início do LES (FOLOMEEV & ALEKBEROVA, 1990A). O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários nestes pacientes é descrito como normal, com exceção dos portadores da Síndrome de Klinefelter (INMAN et al., 1982).

O objetivo deste trabalho foi estudar um grupo de pacientes com LES, do sexo masculino, acompanhados no ambulatório de Reumatologia da FCM-UNICAMP, com a finalidade de caracterizar melhor este sub grupo de doentes, do ponto de vista hormonal, através do estudo abrangente do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, na tentativa de um melhor entendimento da ligação entre alterações nos níveis de hormônios sexuais e esta doença.

Apesar de vasta literatura a respeito da relação entre LES, seja no homem ou na mulher, e o papel hormonal, apenas as dosagens basais dos hormônios sexuais foram estudadas até o momento e muito pouco se conhece a respeito do eixo-hipotálamo-hipofisário-gonadal através de teste de estímulo. Sendo assim, a proposta do presente trabalho foi a de incluir testes de estímulo para uma avaliação endocrinológica completa deste eixo, em pacientes do sexo masculino portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico.

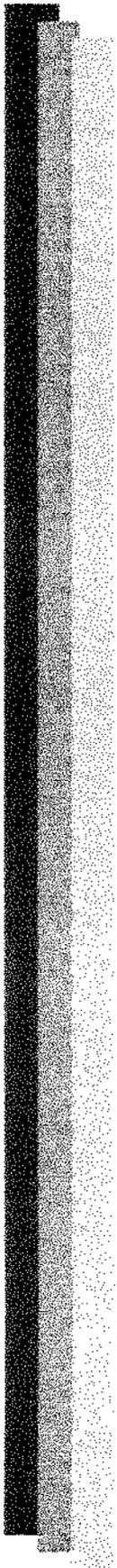


2. Objetivos

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
LIBRARY

- 1-** Avaliar pacientes com LES do sexo masculino quanto a dosagens hormonais basais dos seguintes hormônios: testosterona total e livre, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona, estradiol, prolactina, LH e FSH; correlacionando estas dosagens, quando possível com a atividade de doença.

- 2-** Avaliar o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal através da dosagem de LH e FSH basais e após estímulo com LH-RH e, num segundo teste, com HCG para avaliar a testosterona total e livre basais e após estímulo.



3. Casuística, Material e Métodos

A - CASUÍSTICA:

I. O material clínico constituiu-se a partir de indivíduos normais e pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), todos do sexo masculino e que concordaram com a participação neste estudo após esclarecimentos sobre o mesmo.

1.1. Controles normais:

Submeteram-se a investigação clínica e laboratorial dez indivíduos normais, voluntários, entre dezesseis e trinta e dois anos (média $24,3 \pm 4,6916$). Todos eram saudáveis e não estavam usando qualquer tipo de medicação e, principalmente, sem história e/ou clínica de doença auto-imune, hepática ou tireoidiana. Em relação a apresentação de caracteres sexuais secundários, todos foram P-5 e G-5 pelo estadiamento puberal, segundo Tanner. (MARSHAL e TANNER, 1970).

1.2. Pacientes

Foram estudados dez pacientes do sexo masculino com LES, atendidos no ambulatório da disciplina de Reumatologia da FCM-UNICAMP, que preencheram quatro ou mais critérios da classificação diagnóstica de LES propostos pela ACR (TAN et al., 1982). Foram avaliados clinicamente, preenchendo ficha-padrão que consta no anexo I. Nenhum paciente apresentava evidência clínica ou laboratorial de insuficiência hepática e/ou tireoidiana que pudesse provocar alterações nas dosagens hormonais. Em relação à apresentação de caracteres sexuais secundários, todos foram P-5 e G-5, segundo estadiamento puberal de Tanner. (MARSHAL e TANNER, 1970).

1.3. Avaliação da Atividade de Doença

Para a avaliação da atividade de doença foi usado o índice SLEDAI (SLE Disease Activity Index) conforme ficha em anexo II (BOMBARDIER et al., 1992). O valor do SLEDAI foi considerado da seguinte forma: abaixo de 20 = atividade mínima (classe I), entre 21-40 = atividade moderada (classe II) e acima de 40 = atividade grave (classe III) (FOLOMEEV et al., 1992).

B - MATERIAL E MÉTODOS

2. As amostras de sangue foram colhidas entre sete e nove horas da manhã, através de punção venosa periférica, em tubo seco e com paciente em jejum. Após a retração do coágulo, o material foi centrifugado durante vinte minutos e o soro separado foi mantido a -20°C, sendo descongelado apenas quando de sua utilização.

3. Técnicas para as dosagens hormonais:

Utilizou-se neste trabalho a técnica do radioimunoensaio em fase sólida, com anticorpo monoclonal, tendo como marcador radioativo o I¹²⁵.

3.1. Dosagem basal de estradiol, sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona total e androstenediona

“Kit” comercial para a determinação da concentração sérica de estradiol, sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona total e androstenediona, marca DSL, WEBSTER, TEXAS, USA.

Valores normais :

E2- <74 pg/ml

S-DHEA- 2,5-9,5 ng/ml

TT- 2,8-8,8 ng/ml

ANDRO- idade	valor
<20	0,04-1,96 ng/ml
20-40	0,3-3,1 ng/ml

Coefficiente de variação intraensaio - 5 %

Coefficiente de variação interensaio - 7 %

3.2. Dosagem basal de LH, FSH e prolactina

“Kit” comercial para a determinação da concentração sérica de LH, e prolactina, marca SERONO DIAGNOSTIC SA, CONSINS, SUÉCIA.

Valores normais :

LH - 1,5-9,2 mUi/ml

FSH - 1,0-14,0 mUi/ml

PRL - 2,0-14,5 ng/ml

Coefficiente de variação intraensaio - 5 %

Coefficiente de variação interensaio - 7 %

3.3. Dosagem basal de testosterona livre

“Kit” comercial para a determinação da concentração sérica de testosterona livre, marca DPC, LOS ANGELES, USA.

Valores normais :

TL - idade	valor
20-29	19-41 pg/ml
30-39	18-39 pg/ml

Coeficiente de variação intraensaio - 5 %

Coeficiente de variação interensaio - 7 %

3.4. Dosagem basal de cortisol

“Kit” comercial para a determinação da concentração sérica de cortisol, marca DSL, WEBSTER, TEXAS, USA.

Valores normais :

Cortisol - 7,0-24 mcg/dl

Coeficiente de variação intraensaio - 5 %

Coeficiente de variação interensio - 7 %

4. Testes realizados - procedimentos:

Foram submetidos aos testes todos os pacientes e controles, sempre com início entre sete e nove horas.

4.1. Teste de estímulo com LH-RH - "RELISORM" 100mcg (SERONO):

- cateterizou-se uma veia periférica e instalou-se um frasco de soro fisiológico a 0,9% para a manutenção da veia.
- repouso durante trinta minutos.
- colheram-se amostras basais para a dosagem de LH e FSH.
- após, injetaram-se 100 mcg de LH-RH via endovenosa.
- colheram-se amostras de sangue para dosagem de LH e FSH nos tempos: quinze, trinta, quarenta e cinco e sessenta minutos.

4.2. Teste de estímulo com HCG - "PREGNYL" (ORGANON):

- cateterização de veia periférica para coleta de 10 ml de sangue, para a dosagem de testosterona total e testosterona livre.
- injetaram-se 1500 u de HCG ("Pregnyl") intramuscular por três dias consecutivos, sendo que no quarto dia colheram-se amostras para as dosagens de testosterona total e livre.

Observação - Os testes foram realizados com intervalo mínimo de quatro semanas entre um e outro.

5. Análise Estatística

Realizou-se a comparação das variáveis qualitativas, utilizando-se teste de qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher (Fisher, 1958). Para exame das variáveis quantitativas empregou-se a análise de variância e, quando necessário, o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (KRUSKAL & WALLIS, 1952). Com a finalidade de

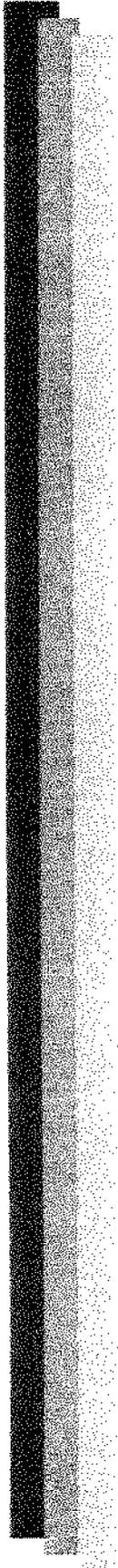
investigar a associação entre as variáveis utilizou-se os coeficientes de correlação de Pearson ou, sempre que preciso, o de Sperman. Em todos os casos adotou-se o nível de significância de 0,05 (ROSCOE, 1975).

Nas tabelas de contingência não foi realizada a comparação de freqüência entre grupos e subgrupos todas as vezes em que mais de 20% das caselas foram menores que cinco ou a freqüência esperada menor que um.

Os calculos foram efetuados empregando-se o programa de computador Microstat, Ecosoft Inc, 1984.

6. Referência Bibliográficas

As referências bibliográficas seguiram as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), (HERANI, 1990).



4. Resultados

4.1. DADOS CLÍNICOS

Todos os dez pacientes masculinos estudados pertenciam a raça caucasóide. Quanto a faixa etária, variou entre dezesseis e trinta e sete anos com média de $25,5 \pm 6,0415$, sendo que, o tempo de doença oscilou entre três e cento e oitenta meses com média de $23,7 \pm 50,7$. Os dados comparativos referentes a idade, peso, altura, e superfície corporal, entre os controles e os pacientes lúpicos, constam da tabela I, mostrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre eles.

TABELA I

LES: Dados comparativos de idade, peso, altura e superfície corporal de pacientes lúpicos e controles

	X		S (x)		P
	PAC	CONT	PAC	CONT	
IDADE	25,5	24,3	6,0415	4,6916	N.S.
PESO	69,67	66,74	15,1322	11,2	N.S.
ALTURA	1,686	1,697	0,0633	0,059	N.S.
SUP. CORP.	1,7537	1,764	0,1833	0,1595	N.S.

PAC=PACIENTES; CONTROLES; SUP. CORP=SUPERFÍCIE CORPORAL

N.S.=Não significante

4.1.1. Freqüência das manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas observadas nos dez pacientes constam da tabela II. Todos (100%) desenvolveram algum tipo de manifestação cutânea-mucosa, sendo o “rash” malar o mais freqüente (80%), alopecia e fotossensibilidade também ocorreram em oito doentes (80%); quatro desenvolveram úlceras digitais (40%); dois pacientes apresentaram úlceras orais (20%); um teve lesão discóide (10%) e também apenas um doente desenvolveu lesões eritematosas generalizadas (10%).

Nove doentes (90%) apresentaram envolvimento renal, em nenhum dos dez pacientes, no entanto, desenvolveu insuficiência renal.

Desenvolveram algum tipo de serosite seis pacientes doentes (60%), sendo seis (60%) pleurite, três (30%) pericardite e um peritonite (10%). Além dos três pacientes com pericardite, dois apresentaram miocardite (20%).

Desenvolveram algum tipo de envolvimento neuropsiquiátrico três doentes (30%), sendo dois com neuropatia periférica (20%) e um com cefaléia significativa (10%).

Dois pacientes (20%) desenvolveram fenômenos tromboembólicos, associados a presença do anticoagulante lúpico. Apresentaram fenômeno de Raynaud três pacientes (30%). Um paciente desenvolveu como manifestação ocular, iridociclite (10%), enquanto outro apresentou uma uveíte anterior (10%).

TABELA II

LES: Dados clínicos de 10 pacientes do sexo masculino

CLÍNICA	Nº DE PACIENTES	%
Lesões cutâneas	10	100
Artrite/Artralgia	10	100
Nefrite	09	90
Serosite	06	60
Manifestações neuropsiquiátricas	03	30
Fen. Raynaud	03	30
Distúrbio Cardíaco	02	20
Fen. Tromboembólicos	02	20
Alterações Oculares	02	20

4.1.2. Alterações Laboratoriais

As principais alterações laboratoriais destes pacientes, estão listadas na tabela III.

Oito pacientes (80%) apresentaram alteração hematológica durante a evolução da doença, sendo que a anemia normocrômica e normocítica esteve presente em sete (70%), três desenvolveram anemia hemolítica (30%), também três (30%) tiveram trombocitopenia, dois (20%) apresentaram leucopenia e dois (20%), linfopenia.

Todos apresentaram FAN positivo (100%) e nove (90%) células LE positiva. Quanto aos auto-anticorpos, quatro (40%) apresentaram anti-DNA positivo, três (30%) anti-Ro e dois (20%) anti-Sm.

TABELA III**LES: Alterações laboratoriais em 10 pacientes do sexo masculino**

ALTERAÇÃO	Nº DE PACIENTES	%
Anemia Hemolítica	03	30
Leucopenia	02	20
Trombocitopenia	03	30
Anemia	07	70
Fator Anti Núcleo	10	100
Células LE	09	90
Auto-anticorpos		
Anti-DNA	04	40
Anti-Ro	03	30
Anti-Sm	02	20

4.1.3. Terapêutica utilizada

Dos dez pacientes, sete (70%) estavam em uso de corticosteróide. Além da corticoterapia os doentes em estudo recebiam outras medicações. Cinco (50%) estavam em uso de azatioprina, dois de ciclofosfamida oral, um de antimaláricos, e um em esquema de ciclofosfamida endovenosa. Dois doentes (20%) não estavam usando nenhuma medicação, sendo que o paciente nº 3 apresentava doença ativa e ainda sem medicação, e o de nº 9 com doença inativa há seis anos (Tabela IV).

TABELA IV

LES: Medicamentos em uso em 10 pacientes do sexo masculino

MEDICAÇÃO	Nº DE PACIENTES	%
Corticóide via oral	07	7
Antimalárico	01	10
Azatioprina	05	50
Ciclofosfamida Oral	02	20
Ciclofosfamida Endovenosa	01	10
Sem Medicação	02	20

4.1.4. Atividade de doença

Com relação à atividade de doença segundo SLEDAI (modificado por Folomeev et al., 1992), três (30%) dos doentes apresentaram atividade moderada (Classe II) e sete (70%) atividade mínima (Classe I), sendo que dentre os últimos está incluído um paciente sem qualquer indício de atividade de doença (nº 9). Nenhum paciente apresentou atividade grave no momento deste estudo.

A tabela V mostra os dados comparativos dos pacientes quanto à medicação em uso, dosagem do cortisol e média do SLEDAI. As dosagens do cortisol constam desta tabela pois foram realizadas para avaliar a função supra-renal, visto que os doentes eram usuários crônicos de corticosteróides. Comparando-se com a média normal, previamente estabelecida, de (7,0-24 mcg/dl), este hormônio estava diminuído em sete pacientes (70%), sendo seis sob terapêutica com corticóide. Três (30%) apresentaram cortisol normal, dois sem corticoterapia e um sob tratamento com corticóide.

TABELA V

LES: Idade, tempo de doença, medicação em uso, média do SLEDAI e dosagem de cortisol em 10 pacientes do sexo masculino.

PAC.	ID. anos	T.D. meses	MEDICAÇÃO EM USO mg/dia	SLEDAI	CORTISOL mcg/dl (7,0-24)
01	21	32	Prednisona-40 Aza-150	21	6,6
02	25	30	Ciclo endovenosa Aza-100 Prednisona-30	28	1,4
03	23	03	--	19	7,2
04	16	07	Prednisona-40 Cloroquina-250	29	<1,0
05	26	30	Aza-100	09	6,0
06	25	36	Prednisona-15 Ciclo-100	10	1,9
07	37	12	Aza-100 Prednisona-40	04	23,5
08	23	32	Ciclo-50 Prednisona-20	08	9,3
09	34	180	--	00	13,0
10	25	32	Aza-100 Prednisona-40	16	<1,0

PAC=PACIENTE, ID=IDADE, TD=TEMPO DE DOENÇA, AZA=AZATIOPRINA, CICLO=CICLOFOSFAMIDA, SLEDAI=ATIVIDADE DE DOENÇA

4.2. DOSAGENS HORMONAIS BASAIS

As dosagens hormonais basais em lúpicos e controles constam do anexo III.

As médias dos valores das dosagens hormonais basais em lúpicos comparados com o grupo controle constam da tabela VI.

TABELA VI

LES: Média dos valores das dosagens hormonais em lúpicos comparados com o grupo controle

HORMÔNIOS	PACIENTES		CONTROLES		P	
	X	S(X)	X	S(X)		
TT	4,44	1,5457	4,98	1,7635	0,2359	N.S.
TL	24,37	10,1211	36,15	28,1228	0,1143	N.S.
ANDRO	0,60	0,3736	1,6	0,5312	0,3349	N.S.
S-DHEA	0,92	1,2595	3,06	1,5967	0,0018	**
E2	72,25	54,8023	105,3	38,7529	0,0171	*
PRL	12,32	8,5685	9,27	7,2514	0,2007	N.S.
LH	3,31	1,4866	3,14	1,2886	0,3939	N.S.
FSH	13,75	10,8404	3,89	2,0431	0,0055	*

* p<0,05

** p<0,01

N.S.= não significante

4.2.1. Testosterona Total (TT) e Livre (TL)

No grupo de pacientes estudados, considerando-se níveis séricos basais de cada hormônio, comparados com a variação de normalidade, encontramos que, dois pacientes apresentaram testosterona total diminuída (20%). A testosterona livre foi dosada abaixo do normal, também em dois doentes (20%). Quando comparados os valores do grupo de pacientes com o de controles, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, quanto aos valores médios das dosagens de TT ($4,44 \pm 1,54$ x $4,98 \pm 1,76$ ng/ml-p<0,2359) e TL ($24,37 \pm 10,12$ x $36,15 \pm 28,12$ pg/ml p<0,1143) (Tabela VI - Gráficos I e II).

GRÁFICO I
Testosterona total: dosagem basal em pacientes e em controles

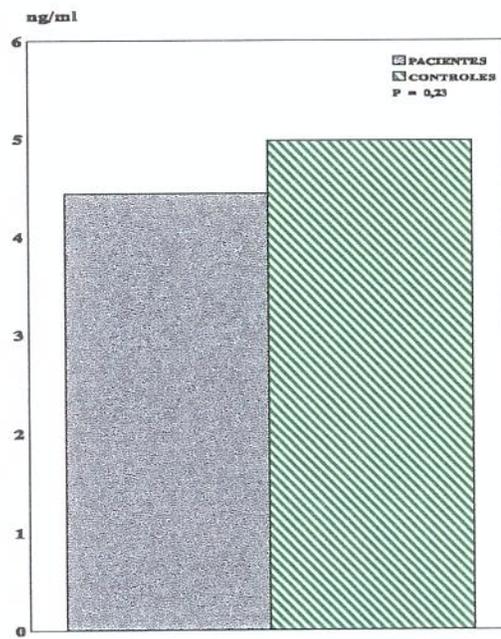
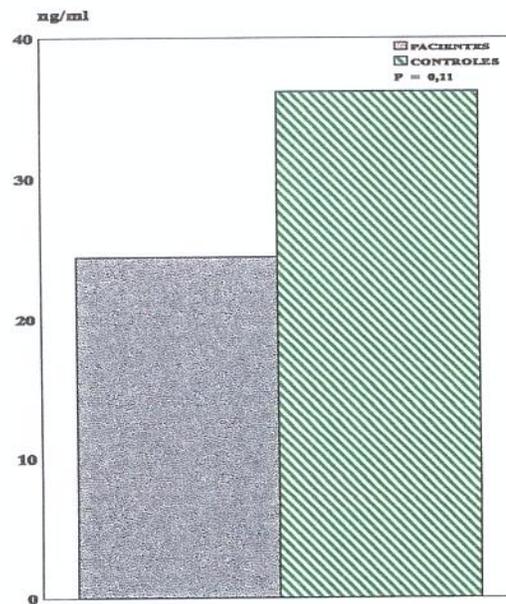
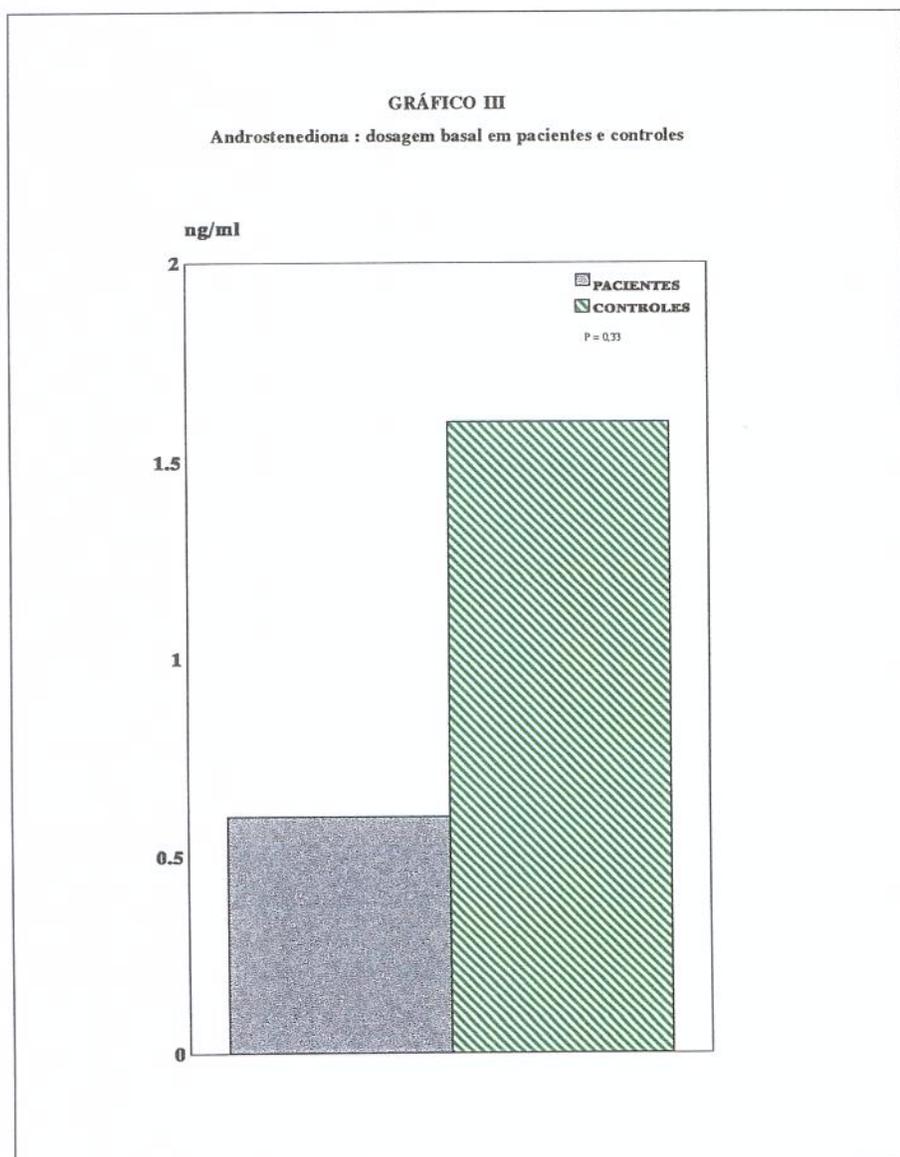


GRÁFICO II
Testosterona livre: dosagem basal em pacientes e em controles



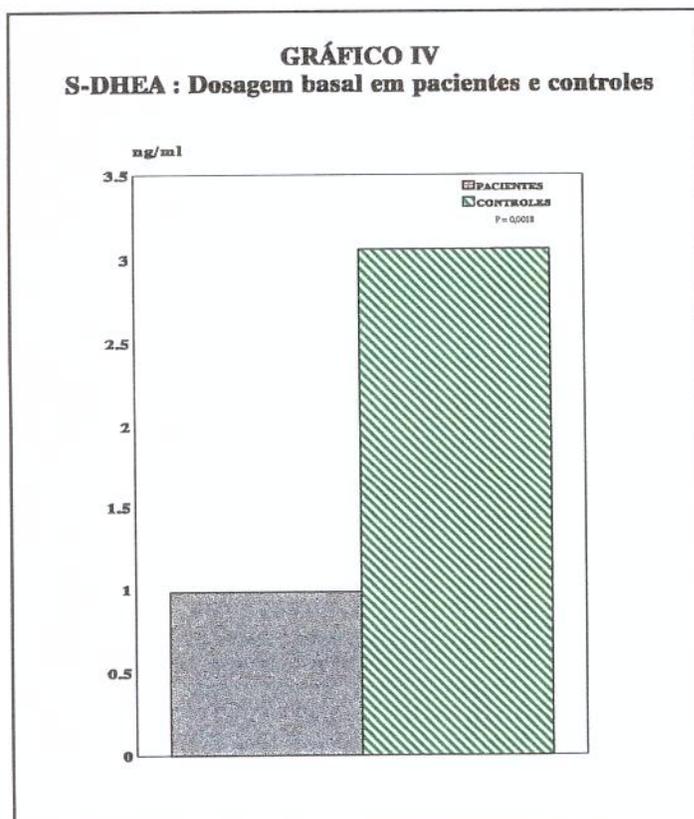
4.2.2. Androstenediona (ANDRO)

A androstenediona foi normal em todos os pacientes. Comparando-se com o grupo controle, não houve diferença, estatisticamente significativa, apesar de apresentar uma tendência a estar diminuída no grupo de doentes ($0,60 \pm 0,37$ x $1,6 \pm 0,53$ ng/ml $p < 0,3349$) (Tabela VI - Gráfico III).



4.2.3. Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA)

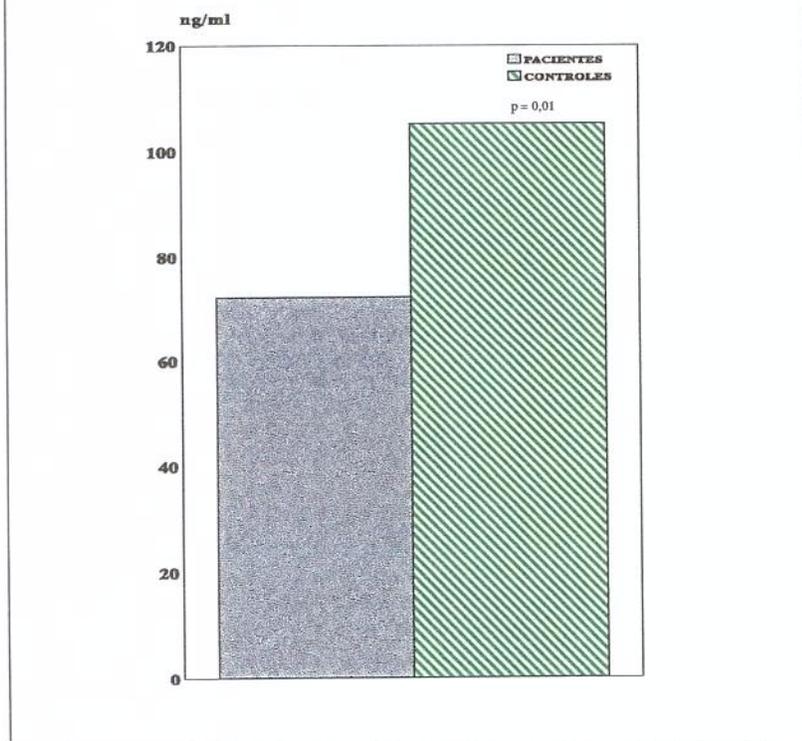
Apresentaram níveis abaixo do normal de S-DHEA oito (80%) dos doentes. Todos estavam em terapia imunossupressora. Em dois (20%) que não estavam recebendo medicação, os níveis séricos deste hormônio foram normais (Tabela VI). Quando comparados estes valores com os do grupo controle, a diferença foi estatisticamente significativa ($0,92 \pm 1,25$ x $3,06 \pm 1,59$ ng/ml $p < 0,0018$) (Tabela VI - Gráfico IV).



4.2.4. Estradiol

O estradiol apresentou-se elevado em três pacientes (30%), entretanto, houve diferença, estatisticamente significativa, quando se comparou as médias das dosagens séricas dos pacientes às do grupo controle, isto é dosagem menor no grupo de doentes. ($72,25 \pm 54,80$ x $105,3 \pm 38,74$ pg/ml $p < 0,0171$) (Tabela VI - Gráfico V).

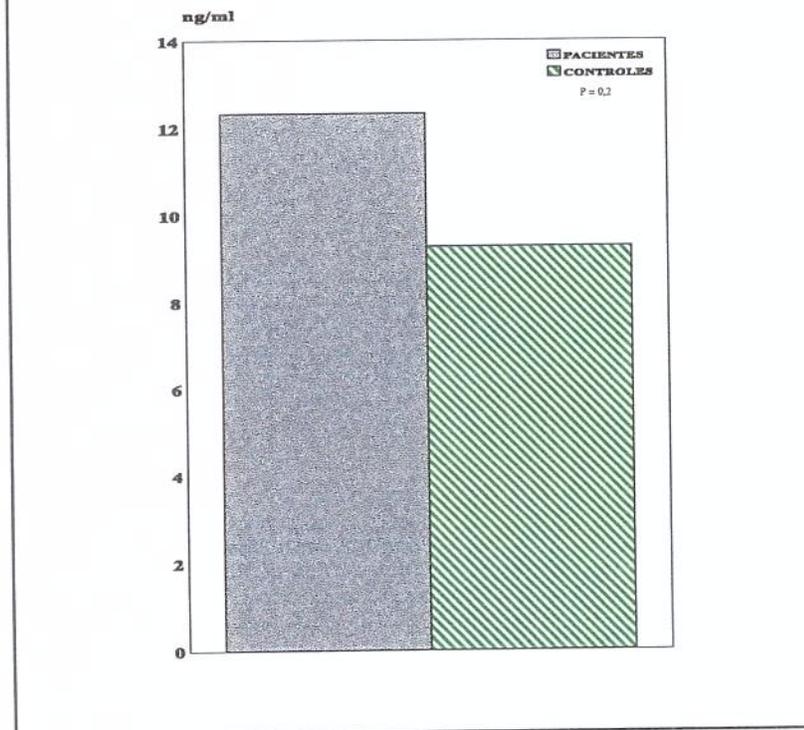
GRÁFICO V
Estradiol : dosagem basal em pacientes e em controles



4.2.5. Prolactina

A prolactina mostrou-se elevada em três doentes (30%). Quando comparado com o grupo controle, o dos pacientes apresentou níveis séricos mais elevados, porém, esta diferença não foi significativa ($12,32 \pm 8,56$ x $9,27 \pm 7,25$ ng/ml $p < 0,2007$) (Tabela VI - Gráfico VI).

GRÁFICO VI
Prolactina : dosagem basal em pacientes e em controles



4.2.6. LH e FSH

O LH apresentou-se baixo em um paciente (10%) e o FSH elevado em dois (20%). Comparando-se os dois grupos, o LH mostrou-se discretamente elevado no grupo de doentes, embora sem significância estatística ($3,31 \pm 1,48$ x $3,14 \pm 1,28$ mui/ml $p < 0,3939$). Já o FSH apresenta diferença, estatisticamente significativa, entre os dois grupos. Este hormônio está mais elevado no grupo de doentes ($13,75 \pm 10,84$ x $3,89 \pm 2,04$ mui/ml $p < 0,0055$) (tabela VI - Gráfico VII e VIII).

GRÁFICO VII
LH : dosagem basal em pacientes e controles

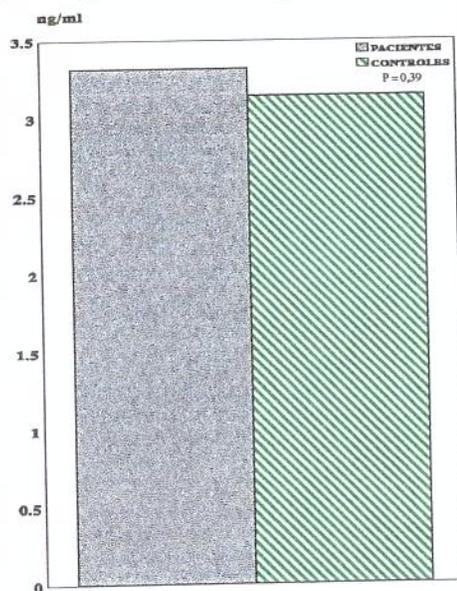
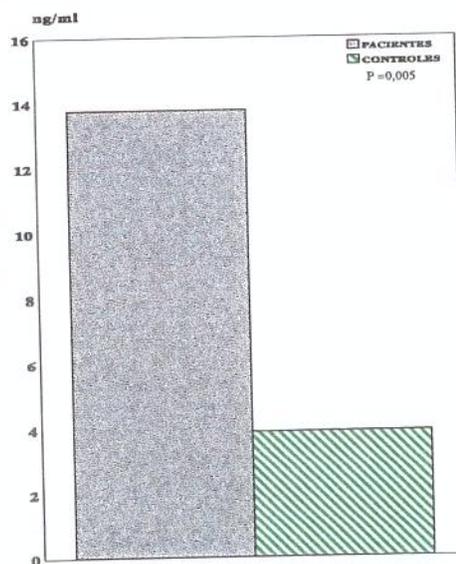


GRÁFICO VIII
FSH : dosagem basal em pacientes e controles



4.2.7. Relação E2/TT e E2/TL

Foi avaliada a relação dos valores médios das dosagens séricas entre E2 e TT. Não foi encontrada diferença, estatisticamente significativa, entre o grupo de doentes e o grupo controle. Também não houve diferença significativa na relação entre E2 e TL, quando comparados os dois grupos (Tabela VII).

TABELA VII

LES: Relação entre as médias das dosagens hormonais de E2/TT e E2/TL, no grupo de pacientes e controles.

	PACIENTES	CONTROLES	P
E2/TT	18,21±15,83	25,16±13,95	0,15
E2/TL	5,43±8,28	4,19±2,60	0,3

4.2.8. Correlação entre atividade de doença e dosagens hormonais

A tabela VIII mostra correlação entre atividades de doença e dosagens basais dos hormônios sexuais. O paciente que apresentou maior índice de atividade de doença teve TT e TL, isto é, os dois hormônios diminuídos.

Não houve, porém, diferença significativa, quando se correlacionou atividade de doença e dosagens hormonais alteradas no grupo de doentes.

TABELA VIII

LES: Correlação entre dosagens hormonais e atividade de doença (SLEDAI).

HORMÔNIO	Nº. PAC ATIVIDADE MÍNIMA CLASSE (I)	Nº. PAC ATIVIDADE MODERADA CLASSE (II)	Nº. PAC ATIVIDADE GRANDE CLASSE (III)	(P)
TEST. TOTAL BAIXO NORMAL	1 6	1 2	---	0,533
TEST. LIVRE BAIXO NORMAL	1 6	1 2	---	0,533
ANDRO BAIXO NORMAL	1 6	--- 3	---	0,700
S-DHEA BAIXO NORMAL	5 2	3 ---	---	0,466
E2 ELEVADO NORMAL	1 6	2 1	---	0,183
PROLACTINA ELEVADO NORMAL	2 5	1 2	---	0,670
LH BAIXO NORMAL	1 6	--- 3	---	0,700
FSH ELEVADO NORMAL	1 6	1 2	---	0,533

TEST.=TESTOSTERONA

4.3. TESTES DE ESTÍMULO

4.3.1. Avaliação do Eixo Hipotálamo-Hipofisário

Na avaliação dos eixo hipotálamo-hipofisário, estudado através de estímulo com LH-RH, observamos que o LH apresentou uma resposta maior, ou seja, houve uma elevação maior dos níveis séricos no grupo de doentes embora não significativa. O FSH, no mesmo teste, mostrou uma elevação, significativamente maior, no grupo de pacientes (tabela IX - Gráfico IX e X)

TABELA IX

LES: Avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário através da dosagem de LH e FSH basais e após estímulo com LH-RH lúpicos e controles

LH			
	PACIENTE	CONTROLE	P
BASAL	3,31±1,4866	3,14±1,2886	N.S.
15 MIN	19,29±6,4167	20,2±8,8794	N.S.
30 MIN	33,85±22,7401	28,2±13,2397	N.S.
45 MIN	29,85±22,566	23,6±8,4617	N.S.
60 MIN	29,15±20,0583	30,7±22,5255	N.S.

FSH			
	PACIENTES	CONTROLE	P
BASAL	13,75±10,8404	3,89±2,0431	*
15 MIN	23,85±17,442	5,32±3,1985	*
30 MIN	24,75±19,996	7,09±4,463	*
45 MIN	24,76±20,2224	7,85±4,8054	*
60 MIN	29,32±23,9119	7,23±3,856	*

* p<0,05 N.S.=não significante

GRÁFICO IX
Dosagem basal de LH e após estímulo com LH-RH em pacientes e controles

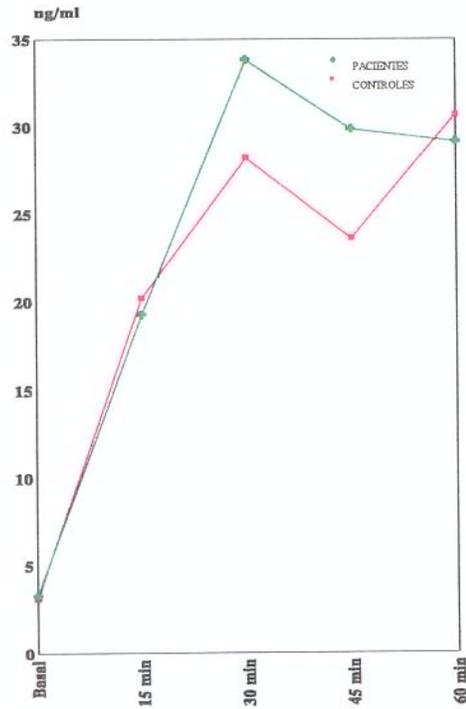
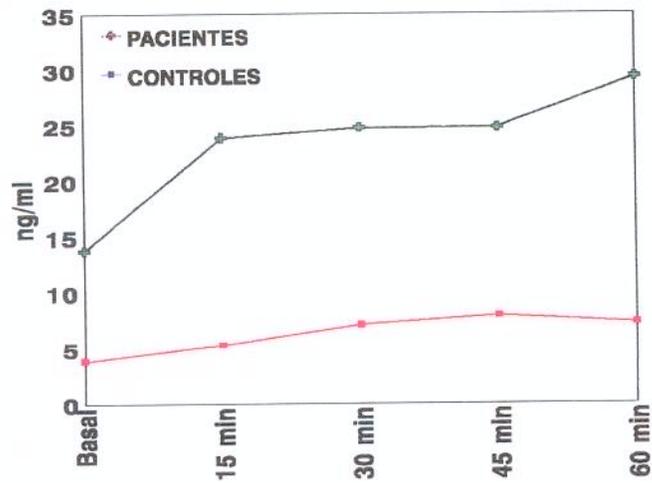


GRÁFICO X
Dosagem basal de FSH e após estímulo com LH-RH em pacientes e controles



4.3.2. Avaliação do Eixo Hipofisário-Gonadal

Quando o eixo hipofisário-gonadal foi avaliado através do estímulo com HCG, verificou-se que os pacientes apresentaram uma resposta menor que o grupo controle nas dosagens de TT, porém, esta diferença não foi significativa. Por outro lado, observando-se a TL, a resposta foi significativamente menor no grupo de pacientes, evidenciando que os pacientes do sexo masculino, portadores de LES, possuem baixa resposta testicular ao estímulo com HCG na produção de androgênios (tabela X - Gráfico XI e XII).

TABELA X

LES: Teste de estímulo com hcg para avaliação testicular através da dosagem de tt e tl em lúpicos e controles

TT			
	PACIENTE	CONTROLE	P
BASAL	4,44±1,5457	4,895±1,763	N.S.
POS-HCG	8,79±2,6417	10,62±3,7903	N.S.

TL			
	PACIENTE	CONTROLE	P
BASAL	24,37±10,1211	36,15±28,1228	N.S.
POS-HCG	55,2±39,484	91,1±46,0952	*

* P<0,05 N.S.=não significante

GRÁFICO XI
Dosagem basal de testosterona total e após estímulo com HCG em pacientes e controles

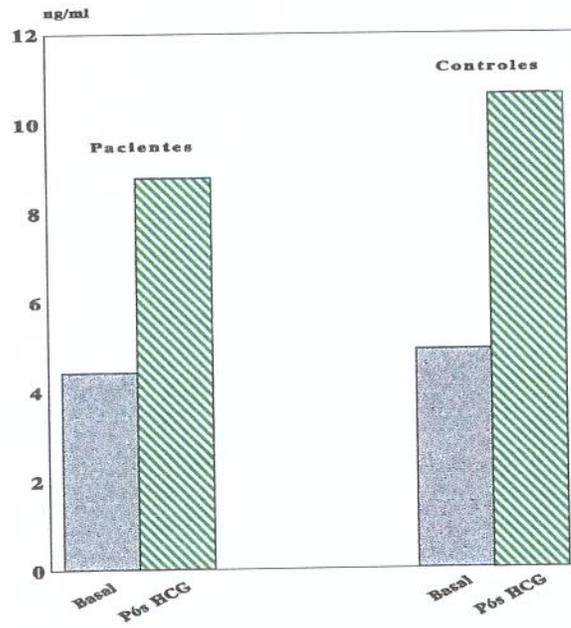
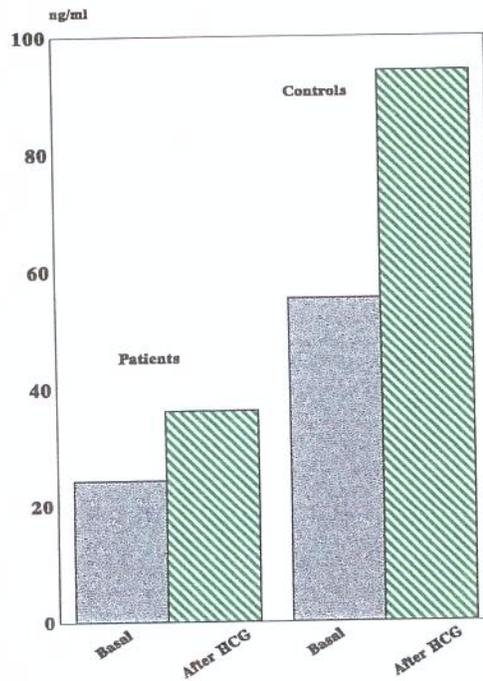
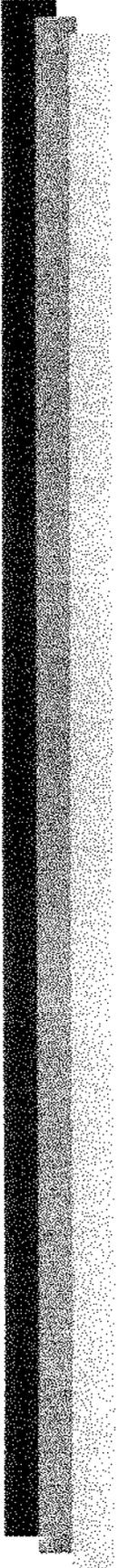


GRÁFICO XII
Dosagem basal de testosterona livre e após estímulo com HCG em pacientes e controle





5. Discussão

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O LES é uma doença multissistêmica que se apresenta das mais variadas formas clínicas, e, com uma predisposição genética importante, o que pode ser comprovado através da concordância da doença em gêmeos idênticos e da ocorrência aumentada de determinados antígenos do sistema HLA, tais como A1, B8, DR2, DR3 FESSEL, 1988. O LES tem predominância no sexo feminino, sugerindo a possibilidade de efeitos protetores dos androgênios estimuladores dos estrogênios ou ambos. Estas assertivas motivaram o interesse de se estudar homens portadores de LES, acompanhados no ambulatório de Reumatologia da FCM-UNICAMP, através de avaliação clínica e laboratorial que, por sua vez, objetivou caracterizar melhor esse subgrupo de pacientes, principalmente do ponto de vista hormonal.

Os testes de estímulo foram realizados na tentativa de uma compreensão adequada do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, visto que os trabalhos existentes, relacionados a hormônios sexuais no lupus masculino, concentram-se apenas nas dosagens basais destes hormônios. Desta forma, este estudo pretende contribuir, através de novas informações, com a literatura médica pertinente.

O grupo estudado constitui-se, predominantemente, de adultos jovens, caucasóides, refletindo a maior incidência do LES nesta raça em nosso meio, já discutido em publicações anteriores. (SATO et al., 1991; COSTALLAT, 1992).

Embora pequeno, pois o LES é uma doença rara no sexo masculino, este grupo apresentou, clinicamente, comprometimento clássico da enfermidade, sendo os envoltimentos cutâneo e articular os mais freqüentes. A incidência de comprometimento renal foi alta (90%), se comparada àquela comumente encontrada no LES que é de, aproximadamente 50% (POLLAK & PIRANI, 1993; GOLBUS & McCUNE, 1994). Para alguns autores, no sexo masculino o LES apresenta maior freqüência e gravidade de nefrite, se comparado à pacientes do sexo feminino (TATENO et al., 1991). O envolvimento das serosas também foi maior neste grupo (sexo masculino) e 30% dos doentes desenvolveu algum tipo de manifestação neurológica e/ou psiquiátrica. Estes dados caracterizam um grupo de pacientes com doença mais grave, ou pelo menos, com envolvimento visceral mais

frequente que o observado no LES em geral ou , quando comparados ao sexo feminino. Esta experiência já havia sido registrada, pois no estudo retrospectivo de dezoito pacientes com LES, na disciplina de Reumatologia da UNICAMP (alguns dos quais constam deste estudo), observou-se uma gravidade maior da doença no sexo masculino, a qual foi confirmada pelo maior envolvimento renal nos homens. (COSTALLAT & COIMBRA, 1993).

Embora o fator hormonal desempenhe papel preponderante na etiologia e/ou manutenção do LES, o que está evidenciado, definitivamente, pelos estudos em modelos experimentais da doença (TALAL et al., 1987), há ainda numerosas controvérsias sobre as alterações dos hormônios sexuais nos doentes lúpicos.

Testosterona Total e Livre

Com relação aos androgênios, a maioria dos trabalhos mostram que, as mulheres lúpicas apresentam níveis séricos baixos de T, DHT e ANDRO. JUNGERS et al. (1982b) encontraram uma diminuição nos níveis de T, DHT, DHA e S-DHEA tanto no grupo de mulheres com doença ativa quanto naquelas com doença inativa. Outras publicações confirmam estes achados, tais como FOLOMEEV & ALEKBEROVA (1990a) que encontraram T abaixo do normal em nove mulheres. LAHITA et al. (1987b) encontraram T diminuída, principalmente em mulheres com doença ativa, assim como níveis de ANDRO, DHA e S-DHEA, também abaixo do normal.

Já em homens com LES, os trabalhos mostram níveis normais de androgênios (STHAL & DECKER, 1978), o que foi confirmado por LAHITA et al. (1983b). No entanto, INMAN, (1982), na avaliação hormonal de homens com LES demonstrou que, a T estava baixa em um paciente apenas, dentre oito que foram estudados. Por outro lado, os achados de FOLOMEEV et al. (1992), constataram níveis baixos de androgênio em homens com LES, dados estes já confirmados por LAVALLE et al. (1987).

A TL, até hoje, foi raramente estudada. O presente trabalho, um dos primeiros a fazê-lo, pretende mostrar a importância em se dosar este hormônio, visto que ele é a fração metabolicamente ativa e, apenas a dosagem de TT não reflete, com fidelidade, o verdadeiro estado dos androgênios. (HORTON, 1989; SMITH & RODRIGUEZ - RIGAU, 1989).

Neste estudo encontramos os níveis séricos de TT e TL dentro da média dos valores normais. Entretanto apesar da diferença entre o grupo de pacientes e o de controle não ser relevante, os pacientes demonstraram uma tendência para níveis séricos mais baixos de TT e TL. Devemos ressaltar que, o doente com maior índice de atividade foi o único a apresentar TT e TL diminuídos concomitantemente. Isto sugere uma correlação entre estas duas variáveis, isto é, baixos níveis de TT e TL indicam susceptibilidade à doença ou uma consequência da mesma. Esta hipótese é reforçada pelo conhecimento da relação inversa de testosterona sérica, com o desenvolvimento de anticorpos antinucleares e antimusculo liso em pacientes com cirrose induzida pelo álcool (GLUD et al., 1981; AHMED & TALAL, 1993). Interessante é também a relação deste hormônio com outras doenças auto-imunes conforme demonstraram CUTOLO et al. (1988), cujas constatações assemelham-se às do presente trabalho, embora aqueles tenham se dedicado ao estudo do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, em pacientes homens com AR, onde demonstraram uma diminuição de testosterona além de dehidroepiandrosterona devido à hipofunção testicular. O tratamento com testosterona nestes doentes melhorou o quadro articular e reduziu os níveis de fator reumatóide. Da mesma forma, mulheres com AR na pós-menopausa têm diminuição dos níveis de testosterona e dehydroapiandrosterona quando comparadas à mulheres normais na pós-menopausa (HERNANDEZ - AVILA et al., 1990). Na doença de Graves também se observa que pacientes do sexo masculino mostram desequilíbrio entre androgênios e estrogênios (AHMED & TALAL, 1989).

A tendência para níveis reduzidos de TT e TL poderia ser ocasionada por uma alteração no metabolismo periférico, com aumento da atividade da aromatase, o que provoca maior conversão em E2, ou ainda, à oxidação aumentada na conversão para ANDRO figura2; ou também ser decorrente de hipofunção gonadal. A primeira hipótese (alteração do metabolismo periférico) foi confirmada através do estudo de FOLOMEEV et al. (1992) que verificaram que, a atividade da aromatase está aumentada em pacientes do

sexo masculino portadores de LES com atividade de doença moderada ou mínima. Este dado contraria os resultados do presente trabalho, uma vez que, encontramos níveis baixos de estradiol, supondo que a atividade da aromatase não está elevada no grupo de doentes estudados o que não justifica, portanto a diminuição dos níveis de testosterona. O aumento da oxidação da testosterona representa outra alteração no metabolismo dos androgênios. Estudos de LAHITA et al. (1983b), demonstraram que as mulheres tem aumento da oxidação da testosterona. Nos homens lúpicos, porém, este aumento não é suficientemente significativo, para diferenciá-los do grupo controle. Ainda com relação aos homens não houve, no trabalho de LAHITA et al. (1983), diferença entre aqueles que estavam ou não usando corticosteróides. Nossos pacientes apresentaram níveis normais de androstenediona, o que se opõe a uma conversão do metabolismo no sentido de maior oxidação da testosterona (figura 2). No entanto, a maioria dos trabalho não inclui, como no presente estudo, teste de estímulo para uma avaliação ampla do perfil hormonal destes doentes. A segunda hipótese, a da hipofunção gonadal, fica mais atraente com os resultados deste estudo, pois, quando estimulamos a produção de testosterona a partir da infusão de HCG encontramos que, os pacientes apresentam resposta menor do que a do grupo corrente, mostrando uma hipofunção das células de Leydig o que, portanto, reforça a hipótese de hipofunção gonadal.

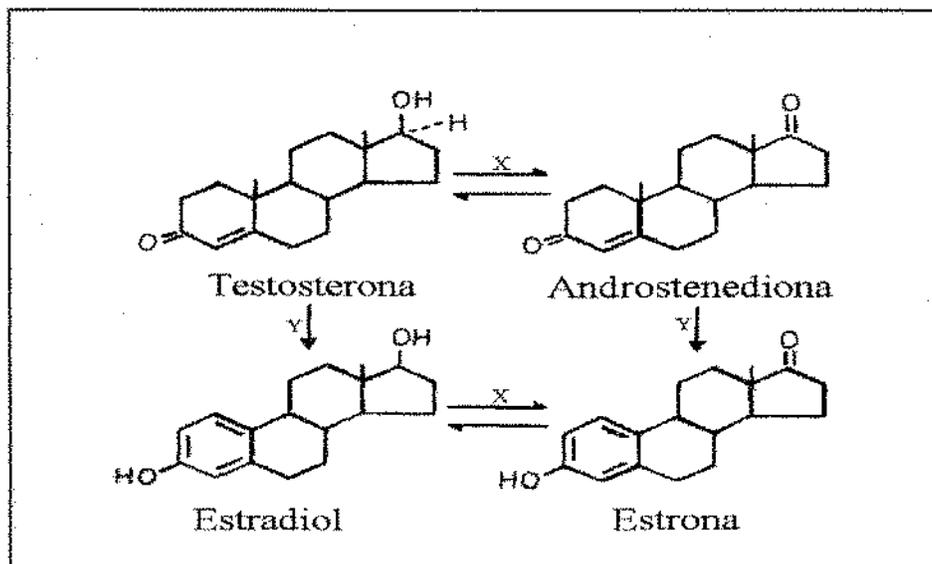


Figura 2 - Metabolismo dos androgênios. Conversão da testosterona para estradiol e androstenediona para estrona. X=17-β-Hidroxysteróide dehidrogenase; Y=aromatase

Sabe-se que em homens a secreção de testosterona, a partir dos testículos, diminui quando se administra ACTH e glicocorticóides, que a nível hipofisário pode haver menor resposta ao LH-RH, o que provoca menor produção de LH. Com o aumento do cortisol endógeno, observa-se baixos níveis de testosterona e menor resposta ao estímulo com LH. Entretanto, estas alterações podem ser consideradas reversíveis, assim que se normalizem os níveis de cortisol (PRATT & LONGCOPE, 1978; McADAMS, WHITE, CHIPPS, 1986).

É relevante o fato de que, sete de nossos pacientes estavam em uso de corticosteróides. Entretanto, estudos anteriores sobre hormônios sexuais no LES, não encontraram diferenças significativas entre grupo de doentes que estavam ou não sob corticoterapia (LAHITA, 1983b).

Dois de nossos pacientes estavam em uso de ciclofosfamida e ambos apresentaram TT e TL normais. Em estudo hormonal de doentes que usavam altas doses deste citostático e por tempo prolongado, constatou-se alterações testiculares no epitélio germinativo e células de Leydig; porém com testosterona normal (HOORWEG-NIJMAN et al., 1992). É importante frisar que nossos pacientes estavam em uso de doses mais baixas e em tratamento há menos tempo.

Outro efeito colateral da ciclofosfamida, a toxicidade hepática, pode alterar o metabolismo dos hormônios sexuais. Porém, os pacientes que estavam em uso deste citostático não apresentavam evidência de alteração hepática (BACON & ROSEMBERG, 1982).

A azatioprina como droga citotóxica provoca ainda alteração testicular e de dosagens hormonais. Dos pacientes em estudo, cinco estavam em uso desta droga; e destes, um apresentou níveis de TL diminuídos e outro, de TT. Porém, em estudo hormonal com catorze homens portadores de LES, não houve diferença nas dosagens entre o grupo de pacientes que usou ou não azatioprina. (SEQUEIRA et al., 1993). Estes dados nos auxiliam a afirmar que os resultados encontrados em nossos pacientes, são decorrentes da etiopatogenia do LES e não um efeito colateral desta droga.

A insuficiência renal é outro fator que também influencia a produção de testosterona pois leva à uma disfunção nas células de Leydig, através da uremia (HOLDSWORTH, ATKINS, KRETZER, 1977). Uma vez que o rim é, conhecidamente, um órgão alvo no LES, esta informação sempre deve ser considerada. Ressalta-se que nenhum de nossos pacientes apresentava insuficiência renal, embora 90% deles tivesse comprometimento deste órgão (nefrite).

Androstenediona (ANDRO)

As publicações a respeito da androstenediona no LES divergem entre si. LAHITA et al (1987) estudando mulheres com LES, encontraram níveis baixos de ANDRO enquanto FOLOMEEV et al (1992) encontraram níveis normais, tanto em homens quanto em mulheres. Por outro lado, INMAN et al (1982) encontraram níveis baixos de ANDRO em quatro, dos oito homens com LES, estudados. Já LAVALLE et al (1987) através de um estudo do eixo hipotálamo-hipofisário encontraram que, os pacientes com LES do sexo masculino mostraram níveis aumentados de ANDRO, tanto basal bem como após estímulo com LH-RH.

Nossos pacientes não apresentaram diferença significativa nos níveis de ANDRO, apesar de demonstrarem uma tendência para a diminuição deste hormônio, quando confrontados com o grupo controle; o que está de acordo com o observado por outros autores (FOLOMEEV et al., 1992; INMAN et al., 1982).

Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA)

Sabe-se que o S-DHEA é predominantemente, produzido pelo córtex da supra-renal e que o uso de corticóide provoca uma supressão desta glândula e, conseqüentemente, à menor produção de S-DHEA. O nível, significativamente baixo deste hormônio em nossos pacientes poderia ser devido ao uso de corticóides visto que dois deles, que não estavam sob corticoterapia apresentaram níveis normais de S-DHEA. Os níveis de

cortisol mostraram que a supressão adrenal em seis pacientes, coincidia com a diminuição da S-DHEA. Entretanto dois doentes apresentaram níveis normais de cortisol com diminuição da S-DHEA. Nestes dois pacientes a diminuição da S-DHEA não pode ser relacionada à adrenal. Também JUNGERS et al. (1982b), LAHITA et al. (1987) e FOLOMEEV et al. (1992) encontraram que, tanto homens quanto mulheres com LES apresentam tendência para níveis baixos de S-DHEA, mesmo sem uso de corticóide, fato este, diretamente relacionado, à atividade de doença. Estes dados nos levam a inferir que, os baixos níveis hormonais de S-DHEA em nossos pacientes não decorram exclusivamente de iatrogenia, mas também estejam relacionados a doença e/ou a um estado pré mórbido.

Estradiol

Estudos sobre níveis do metabolismo do estrogênio em pacientes com LES são raros. Alguns relatos indicam níveis normais de estrogênio em ambos os sexos (CARRABA et al., 1985; MACIEL, 1988; BLANK et al., 1989). Em estudo a respeito da 16- α -hidroxilação do estradiol encontrou-se que há um aumento desta via de hidroxilação tanto em homens quanto em mulheres, embora somente estas apresentem diminuição da 2-hidroxilação. O resultado desta alteração no metabolismo é, portanto, um acúmulo transitório de 16- α -hidroxiestrone e estriol em mulheres e apenas da 16- α -hidroxiestrone em homens, o que representa também, um aumento da atividade estrogênica periférica, relacionado a atividade de doença (Figura 3). LAHITA et al., (1985), demonstraram que os níveis de 16- α -dehydroxiestrone são mais elevados em pacientes com doença mais ativa. É possível que este aumento na oxidação do estrogênio seja determinado geneticamente, visto que a 16- α -hidroxilação do estradiol em parentes de primeiro grau de lúpicos, também estão aumentados. Além disto, esta alteração metabólica pode ser induzida através de outros fatores tais como ingestão de droga e tabagismo. É provável que uma série de alterações metabólicas também sejam resultantes de fatores exógenos que afetaram indiretamente, os níveis de esteróides não só nos pacientes com seus descendentes.

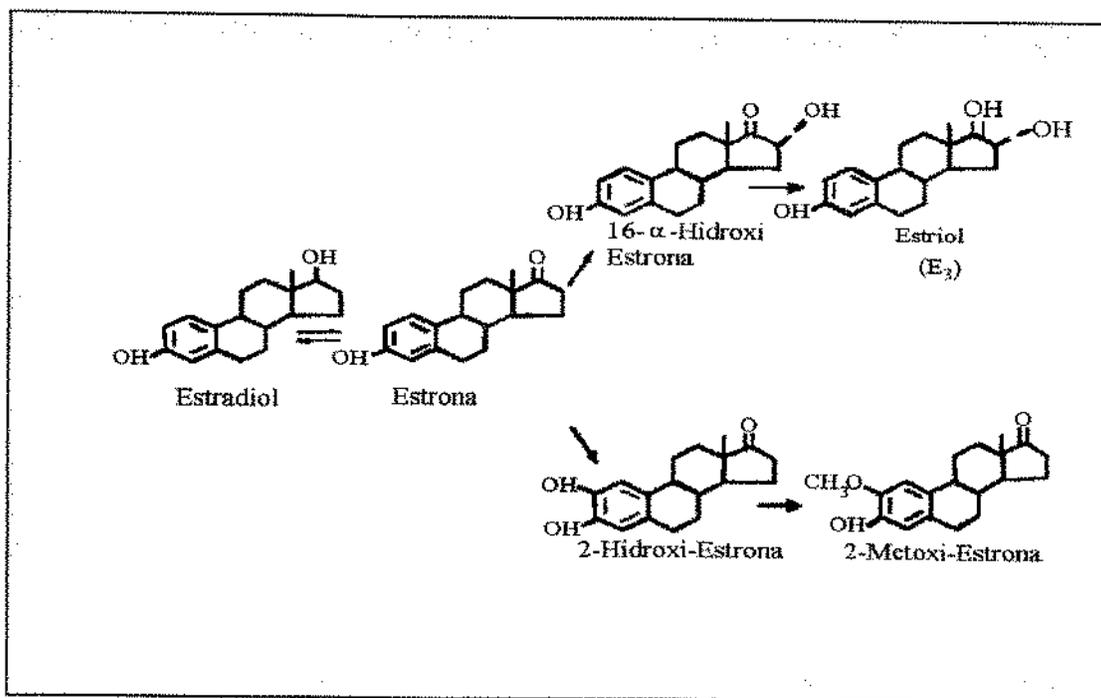


Figura 3 - Metabolismo do estradiol. (Modificado de LAHITA et al., 1981).

Entretanto BAER & GREEN (1990) em estudos no lupus murino com (NZW x NZB) fl, concluíram que, não há evidência da susceptibilidade ao LES associada a distúrbios no padrão de metabolismo do estrogênio, encontrando, apenas, que estão interrelacionados alterações deste hormônio com atividade de doença. Estas desigualdades podem ser justificadas pelo uso de metodologias diferentes em cada um dos trabalhos ou que lupus murino não seja igual ao LES humano, ou ainda, que realmente as alterações do metabolismo do estrogênio sejam somente uma consequência da doença, já que não existe uma experiência confirmatória de sua participação na etiologia do LES.

Nossos resultados em relação ao estradiol mostram níveis significativamente menores nos pacientes, quando comparados aos do grupo controle. Estes dados estão de acordo com os de FOLOMEEV et al. (1992) que encontraram níveis baixos de estradiol estudando pacientes do sexo masculino, em atividade de doença e sem tratamento. Embora sem o exame dos outros metabólitos do estradiol, podemos sugerir que esta diminuição em nossos pacientes represente um desvio do metabolismo deste hormônio, em favor de seus metabólitos com maior atividade estrogênica, à semelhança do que observou LAHITA et al., (1985).

Em homens, 80% do estrogênio advém da conversão periférica de androgênios (ANDRO e TT), os demais 20% são da produção gonadal (SMITH & RODRIGUEZ - RIGAU, 1989). Os pacientes deste estudo apresentaram uma hipofunção testicular, com tendência para níveis mais baixos de androgênios, o que pode justificar os resultados de E2 baixos.

Prolactina

Por décadas o estrogênio deteve um papel preponderante na etiologia do LES o que promoveu a concentração dos estudos. Entretanto em trabalhos recentes, a prolactina tem sido considerada como o hormônio chave na estimulação do sistema imune. Os relatos mostram a coexistência de prolactina aumentada nos pacientes com LES, dado também confirmado em modelos murinos. McMURRAY et al. (1991) demonstraram prolactina elevada com a evolução da doença, em camundongos (NZW x NZB) fl. Estudos controlados em ratos mostram que, quando se induziu hiperprolactinemia ocorreu uma aceleração da doença com aumento dos níveis de IgG e rápida mortalidade, enquanto em um segundo grupo, que recebeu bromocriptina, (inibidor da hiperprolactinemia) obteve certa proteção contra à doença (LAVALLE, 1992).

Outros trabalhos mostram uma elevação de IL-6 associada à hiperprolactinemia, o que é extremamente relevante, uma vez que esta interleucina produz efeitos no estágio final da maturação das células B, além de ser um importante fator na produção de IgG e IgM (JARA et al., 1992). Em homens e mulheres com LES, LAVALLE et al. (1987), encontraram níveis de prolactina elevados, em consequência, uma baixa resposta hipofisária à estimulação com LH-RH. Consideraram, pois, estes dados como uma manifestação hormonal da hiperprolactinemia.

Três de nossos pacientes apresentaram prolactina elevada, mas apenas em um deles o LH estava diminuído. No presente estudo apesar dos pacientes apresentarem níveis maiores de prolactina, a diferença com os controles não foi significativa. Sabe-se que os corticosteróides funcionam como inibidores da prolactina, o que foi comprovado por

FOLOMEEV et al. (1990b) ao encontrarem maiores níveis deste hormônio em pacientes que não estavam em uso de corticóides. Sete de nossos pacientes estavam sob corticoterapia, o que poderia justificar a prolactina normal; no entanto, em três deles que não faziam uso de corticóide, a prolactina também se mostrou normal.

A cloroquina inibe a secreção da prolactina a partir de cultura de células da hipófise anterior (CONCONI & WALKER, 1984). Dentre os pacientes em estudo, apenas um estava em uso de cloroquina. Apresentava, no entanto, dosagem normal de prolactina.

Gonadotrofinas LH eFSH

Poucas publicações referem-se às gonadotrofinas no LES. INMAN et al. (1982) relataram que três pacientes tiveram níveis elevados de LH. LAVALLE et al. (1987) através de um estudo mais completo do eixo hipotálamo-hipofisário, encontraram níveis baixos embora não significativos de FSH, e de LH significativamente mais elevado, no grupo de pacientes. Concluíram, assim que os doentes apresentaram uma resposta parcial ao estímulo do LH-RH devido aos níveis elevados de prolactina ou ainda pela baixa reserva hipofisária de LH, que por sua vez, deveu-se, ao constante estímulo dos níveis de testosterona baixos. Em nosso estudo o LH mostrou-se elevado nos doentes. Esta diferença porém não foi significativa, podendo ser explicada pelo fato da testosterona não estar baixa o suficiente, para que pudesse estimular a produção deste hormônio a nível hipofisário. O FSH basal apresentou-se elevado no grupo de doentes, mostrando um "feed back" negativo com a testosterona baixa.

O LH e o FSH são controlados pelos níveis de testosterona plasmática. E, um fator adicional chamado inibina, que é um polipeptídeo derivado das células de Sertóli, também modula a secreção de FSH. Assim, o FSH e o LH plasmáticos estão elevados na ausência de secreção das células de Leydig. No entanto, apenas o FSH encontra-se elevado diante de uma doença que afete os túbulos seminíferos, isto é, o epitélio germinativo (GONZALES - BARCENA et al., 1974; LIPSETT, 1984; SMITH & RODRIGUEZ-RIGAU, 1989). Os doentes do presente estudo apresentaram somente níveis

elevados de FSH, o que sugere uma alteração do epitélio germinativo gonadal. Outros estudos, também mostram níveis elevados de FSH em pacientes lúpicos (LAHITA, 1990; SEQUEIRA et al., 1993).

Teste de Estímulo com LH-RH

Após estímulo com LH-RH encontramos uma resposta maior no grupo de pacientes na produção de LH, embora não significativa, o que contraria os resultados de LAVALLE et al. (1987) que encontram baixa resposta hipofisária ao estímulo com LH-RH. Esta diferença pode ser explicada pelos níveis de prolactina, que inibe a produção hipofisária de LH, e que estava elevada nos pacientes de LAVALLE et al. (1987) e normal nos pacientes do presente estudo. Observa-se também, que estes pacientes apresentavam níveis mais baixos de testosterona do que o grupo controle, fato associado a elevação do LH após estímulo. Esta associação sugere uma provável alteração gonadal na produção de testosterona, mais especificamente, das células de Leydig. Isto pode ser confirmado no presente estudo, com a baixa resposta destas células ao estímulo com HCG, que será detalhado mais adiante.

Com relação ao FSH observou-se uma elevação deste hormônio tanto nas dosagens basais, quanto após estímulo hipofisário com LH-RH. Esta elevação sugere uma alteração testicular no epitélio germinativo, semelhante aos pacientes portadores da síndrome de Klinefelter que apresentam hipofunção gonadal e por vezes FSH elevado (MASI & KASLOW, 1978). O estudo do sêmem destes pacientes que poderia confirmar esta hipótese, não foi realizado. Entretanto já foram descritas alterações do epitélio germinativo, com resposta aumentada do FSH ao estímulo com LH-RH, porém com análise do esperma, normal (HOORWEG - NIJMAN, 1992).

Teste de Estímulo com HCG

Conforme o exposto anteriormente, a resposta testicular do grupo de doentes ao teste, foi menor quando comparada com o de controles, entretanto, a diferença não foi significativa para TT, sendo apenas para TL, o que mostra uma hipofunção gonadal para a produção de testosterona nos pacientes. Não há trabalhos anteriores estudando o eixo hipofisário-gonadal do LES no sexo masculino, mas este estudo pode ser comparado com o de CUTOLO et al. (1988) que obteve resultados semelhantes, estudando homens com AR.

Relação E2/TT e E2/TL

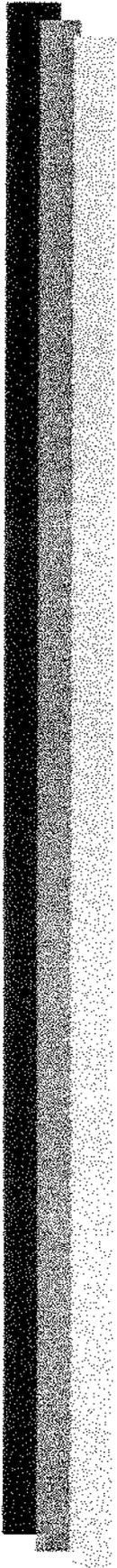
Usamos esta relação que, embora por vezes, seja questionada, é constantemente utilizada em publicações científicas. Quando feita a relação das médias dos valores séricos de E2/TT e E2/TL, observamos que não houve diferença, estatisticamente significativa, entre o grupo de doentes o de controles, o que não corresponde aos achados de FOLOMEEV & ALEKBEROVA (1990a); SEQUEIRA et al. (1993), que encontraram esta relação, significativamente elevada no grupo de doentes.

A verdadeira interligação do sistema endócrino-imune não está bem esclarecida, devido à complexidade do metabolismo hormonal. Isto pode ser identificado tanto na produção, pois, alguns hormônios são produzidos através de pulsos, o que pode falsear os resultados que dependem do momento em que são colhidas as amostras de sangue; quanto na conversão periférica em outros metabólitos, mais ou menos ativos. (HORTON, 1989; MARSHAL, 1989; SMITH & RODRIGUEZ-RIGAU, 1989).

O ideal para um estudo hormonal no LES, seria trabalhar com pacientes que não tivessem utilizado medicação e sem insuficiência renal, que provoca disfunção das células de Leydig. Ainda assim, haveria o risco de se usar uma amostra de pacientes diferenciados isto é, portadores de uma doença menos agressiva, o que poderia levar a uma alteração nos resultados. Neste estudo, apesar das dificuldades procuramos formar um grupo mais próximo do ideal de estudo, selecionando pacientes com o menor número de variáveis

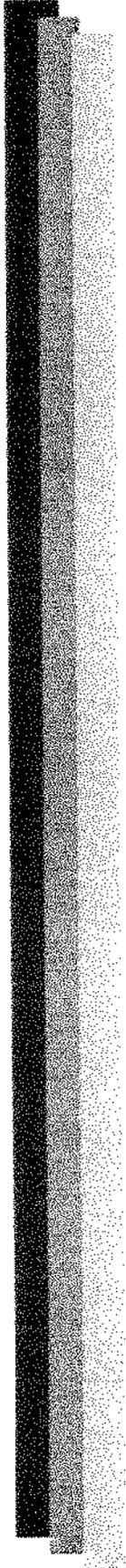
possível, as quais, pelo poder de influenciarem nos resultados obtidos, foram sempre consideradas e, a utilização inevitável de pacientes que estavam em uso de corticóide ou outro imunossupressor, foi levada em conta, antes de qualquer conclusão. Por estas razões torna-se difícil correlacionar as dosagens hormonais encontradas em determinados momentos da doença, e concluir se as mesmas são uma predisposição à enfermidade ou consequência da etiopatogenia.

Estes problemas não têm diminuído a dedicação dos pesquisadores, que mesmo utilizando uma população de doentes longe da ideal, quanto ao uso de corticosteróide, procuram esclarecer qual papel o fator hormonal desempenha no LES. Há, outrossim, necessidade de novos estudos visando o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, em diversos estágios da doença, para um esclarecimento completo desta interrelação.



6. Conclusões

1. Não houve correlação entre as dosagens hormonais basais alteradas e atividade de doença.
2. Com relação aos hormônios androgênicos , as dosagens basais de TT , TL e ANDRO foram mais baixas nos doentes que no grupo controle , embora esta diferença não tenha sido significativa . Quanto à S-DHEA as dosagens basais foram significativamente mais baixas nos pacientes , confirmando um hipoandrogenismo nos homens portadores de LES.
3. A média das dosagens basais de prolactina mostrou-se normal quando comparada com os controles , apresentando-se elevada em três pacientes apenas .
4. Quanto às gonadotrofinas , as dosagens basais de LH estavam normais e as de FSH , elevadas no grupo de pacientes , mostrando uma resposta hipófisária à uma hipofunção gonadal .
5. Após estímulo com LH-RH , não houve diferença entre os dois grupos com relação ao LH . Já os níveis de FSH elevaram-se , significativamente, nos pacientes , confirmando uma provável hipofunção gonadal, principalmente a nível do epitélio germinativo .
6. A baixa resposta ao estímulo com HCG e produção de testosterona livre nestes pacientes, evidencia uma alteração gonadal , mais precisamente nas células de Leydig , responsáveis, em grande parte, pela produção de testosterona .



7. Summary

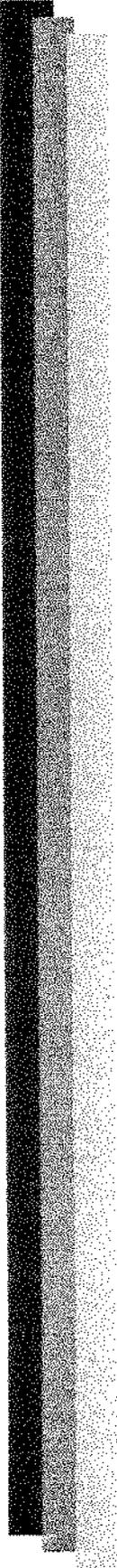
Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology that affects mainly females. Sex hormones are an important factor in the development of this disease, as demonstrated by several studies in animal models and in humans. Male patients with SLE present some alterations in the basal serum levels of sex hormones , but few studies have investigated the importance of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In order to asses the role of sex hormone alterations, we studied ten male with SLE and compared them with ten age-matched controls.

Clinical data, laboratory tests, drugs under use and the disease activity index for SLE (SLEDAI) were determined. The basal serum levels of cortisol, total testosterone (TT), free testosterone (FT), androstenedione (ANDRO), dehydroepiandrosterone-sulfate (S-DHEA), estradiol (E2), prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) were also measured in all individuals .

In addition, the response of LH and FSH to stimulation with luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH, 100 mcg , IV) and the response of TT and FT to stimulation with human chorionic gonadotropin (HCG, 1500 u IM for three days) were examined.

Patients with SLE had lower levels of TT, FT and ANDRO than the controls, but this difference was not significant. The androgenic hormone, S-DHEA was significantly lower in our SLE patients, this confirming other studies with have suggested that low androgen levels play a role in the pathogenesis of SLE. The low response of FT after stimulation with HCG indicated a diminished function of the testes (mainly Leydig's cells). However, in contrat to other studies the levels of E2 were significantly lower in our patients than in the controls. There was no difference between the two grups in either the basal levels of PRL and LH or the levels after stimulation with HCG. These results suggest that the pituitary was functioning normally in these patients. High serum basal levels of FSH and after the administration of LH-RH may reflect testicular damage.

In conclusion, the hypothalamic-pituitary axis was normal in our patients while the testis had a diminished function as demonstrated by the reduced response to HCG and the levels of free testosterone. The high levels of FSH and the hyperresponse to stimulation with LH-RH suggest damage of the germinal epithelium.



8. *Referências bibliográficas*

- Agnello, V. - Association of SLE and SLE -"like" syndromes with hereditary and adquired complement deficient states . **Arthritis Rheum.** , **21**: 5146 , 1978 .
- Agnello, V. ; Pariser, K. ; Gell, J. ; Gelfond, J. ; Turksoy, R.N. - Preliminary observations on danazol therapy of systemic lupus erythematosus : Efectis on DNA antibodies , trombocytopenia and complement . **J. Rheumatol.**, **10(5)**: 682 - 687 , 1983 .
- Ahmed ,S.A. & Talal , N. -Importance of hormones in systemic lupus erythematosus . In : Wallace , D. J. ; Hahn , B. H. - **Dubois ' Lupus Erythematosus** . Philadelphia , Lea & Febiger , 1993 . p. 148 - 156 .
- Ahmed, S.A.; Penhale, W.J. ; Talal, N. - Sex hormone , immune responses ,and autoimmune Deseases . **Am. J. Pathol.**, **121** : 531-551 , 1985 .
- Ahmed, S.A. & Talal, N. - Sex hormones and autoimmune rheumatic disorders . **Scand. J. Rheumatol.** , **18** : 69 - 76 , 1989 .
- Alarcon-Segovia, D. ; Fishbein, E. ; Betancourt, V. M. - Antibodies to nucleoprotein and hydrazide - alterede soluble nucleoprotein in tuberculosis patients receiving isoniazida. **Clin. Exp. Immunol.** , **5** :429 - 437 , 1969.
- Ambinder, L.M. ; Chiorazzin, Giboffky, A. ; Futino, M.; Kunkel, H.G. - Special characteristics of celular imune function in normal individuals of HLA-DR3 type. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, **23**:269, 1982.
- Asherson, R.A. & Lahita, R.G. - Sex hormone modulation in systemic lupus erythematosus : Still a therapeutic option . **Ann. Rheum. Dis.** , **50** : 897-898, 1991.
- Austin , HA ; Muenz , LR ; Joyce , KM Antonovych , T.A. ; Kullick,M.E. ; Klppel, J.H. ; Decker, J.L. ; Balow,J.E. - Prognostic factors in lupus nephritis contribution of histologic data. **Am. J. Med.** ,**75**: 382 - 392 , 1983 .

- Aydintug, A.O. ; Domenech, I. ; Cervera, R. ; Khamashta, M.A.; Jedryka -Goral, A. ; Vianna, J.L. ; Hughes, GRV - Systemic lupus erythematosus in males : Analysis of clinical and laboratory features . **Lupus** ,1: 295-298 , 1992 .
- Bacon, A.M. & Rosemberg, S.A. . Cyclophosphamide hepatotoxicity in patient with systemic lupus erythematosus . **Ann. Int. Med.** , **97**(1) : 62-63 , 1982 .
- Baer, A.N. & Green, F.A. - Estrogen metabolism in the (New Zealand Black x New Zealand White) F1 murine model of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** , **33**:107-112,1990 .
- Berczi, I. - Prolactin, pregnancy and autoimmune disease . **J. Rheumatol.**, **20** (7): 1095-1100, 1993 . [Editorial]
- Bhalla, A.K. - Hormones and the immune response (Review). **Ann. Rheum. Dis.**, **48**:1-6, 1989.
- Blank, M.; Mendlovic, S.; Fricke, H.; Mozes, E. ; Talal, N.; Shoenfeld, Y. - Sex hormone involvement in the induction of experimental systemic lupus erythematosus by a pathogenic anti DNA idotype in naïve mice . **J. Rheumatol.** ,**17**: 311-317 , 1990
- Block, S.R.; Winfield, J.B.; Lockchin, M.D. et al - Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of literature and presentation of 12 additional sets. **AM J. Med.** , **59**:533-552, 1975.
- Blum, A.; Rubinow, A.; Galun, E. - Predominance of renal involvement in male patients with systemic lupus erythematosus, **Clin. Exp. Rheumatol.** , **9**:706-707 , 1991.
- Bombardier, C. ; Gladman, D.D. ; Urowitz, M.B. ; Caron, D. ; Chang, C.H. and The Committee on Prognosis Studies in SLE . Derivation of The SLEDAI : A disease activity indice for lupus patients .**Arthritis Rheum.**, **35**: 630-640 , 1992 .

- Bravo, G.; Zazueta, B. ; Lavalle C. - An acute remission of Reiter's Syndrome in male patients treated with bromocriptine. **J. Rheumatol.**, **19 (5)** : 747-750 , 1992.
- Carraba, M. ; Giovanna, C. ; Chevallard, M. ; Angelinni, M. ; Ambrosi, B. ; Travaglini, P. - Abnormalities of sex hormones in men with SLE . **Clin. Rheumtol.**, **4**:420 , 1985 .
- Conconi, M.V. & Walker, A.M. - Chloroquine affects prolactin secretion and golgi morphology in the mammothroph . **Endocrinology** , **114** :725 -733 , 1984 .
- Costallat, L.T.L. - Contribuições ao estudo do lupus eritematoso sistêmico : Análise de 272 casos (1973 -1992) .Campinas , 1992 . [Tese - Livre Docência- FCM/UNICAMP].
- Costallat, L.T.L. & Coimbra, A.M.V. - Systemic lupus erythematosus in 18 brazilian males : Clinical and Laboratory Analysis . **Clin. Rheumatol.** , **12**:4 , 1993 .
- Cutolo, M.; Balleare; E. ; Giusti, M. ; Monachesi, M.; Accardo, S. - Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: Evidence of low serum concentrations of testosterone et baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation. **Arthritis Rheum.** , **31**:1314-1317, 1988.
- Dubois, E.L. & Wallace. D.J. - Etiology and pathophysiology: Introductin and historical review . In Wallace DJ and Dubois, E.L. , Dubois Lupus Erytematosus . Philadelphia . Lea & Febiger . 33-37 , 1987 .
- Fessel, W.J. - Epidemiology of sytemic lupus erytematosus . **Rheum. Dis. North. Am.**, **14**:14-22 , 1988.
- Fessel, W.J. - Systemic lupus erytematosus in the community . **Arch. Intern. Med.**, **134**: 1027 , 1974 .
- Fishbein , E. & Alarcon Segovia D. Phenotypically low acetyl transferase activy : A characteristics lupus erytematosus (SLE) .**Arthritis Rheum.** , **19** :796, 1976 .
- Fisher, R.A. - Statical methods for research workers. 13° ed., Hafner Publ. Co. Inc., New York, 1958.

- Folomeev, M. & Alekberova, Z. - Impotence in systemic lupus erythematosus . **J. Rheumatol.**, 17 : 117 , 1990a .
- Folomeev, M.; Dougados, M.; Beaune, J.; Kouyoumdjian, J.C.; Nahoul, K.; Amor, B.; Alekberova, Z. - Plasma sex hormone and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, 1: 191-195 ,1992 .
- Folomeev, M. ; Prokaeva, T. ; Nasonova, V. ; Nasonova, V. ; Masenko, V. ; Outraht, N. . - Prolactin levels in men with SLE and AR :**J. Rheumatol.** , 17 (11) : 1569 - 1570 , 1990b .
- Folomeev, M. & Alekberova, Z. - Survival patters of 120 males with systemic lupus erytematosus .**J. Rheumatol.** 17: 856-859, 1990c . [Editorial]
- Folomeev, M. ; Kosheleva, N. ; Alekberova, Z. - Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome - A case report from the USSR . **J. Rheumatol.**, 18 (6) : 940-941 ,1991 . [Editorial]
- Font, J.; Cervera, R.; Navarro, M.; Pallrés L.; Lopes-Soto, A.; Vivancos, J.; Ingelmo, M. - Systemic lupus erytematosus in men : clinical and immunological characteristics .**Ann. Rheum. Dis.** ,51: 1050 -1052, 1992 .
- French, M.A.H. & Hughes, P. - Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. **Ann. Rheum. DIS.** ,42 : 471-473 , 1983 .
- Golbus, J. & McCune, W.J.-Lupus Nephritis: Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment . **Rheum. Dis. Clin. Noth. AM.** , 20 : 213-242, 1994 .
- Gluud, C. ; Tage-Jensen, V. ; Bahnsen, M. ; Dietrichson, O. ; Svejgard, A. - autoantibodies histocompatibiliy antigens and testosterone in males with alcoholic cirrosis . **Clin. Exp. Immunol.**, 44 : 31 - 38 ,1981 .

- Golsteyn, E.J. & Fritzler, M.J. - Review - The role of the thymus - hipotalamo -pituitary - gonadal axis in normal immune processes and autoimmunity . **J. Rheumathol.** ,14(5) : 982-990 ,1987 .
- Gonzales -Barcena, D.; Kastin, A.J.; Coy, D.H. , et al - Induced changes in the reales of LH and FSH after LH-RH administration in human beings . **J. Steroid. Biochem.**, 5:388, 1974.
- Greenstein, B. - Hormonal aspects of lupus : Therapeutic possibilities. **Lupus**, 2 : 349-350, 1993 .
- Guimarães, S.J.; Klumb, E.M.; Pinheiro, S.V.; Cavalcante, E.F.; Lederman, R.; Leite, N. - Lupus eritematoso sistêmico em pacientes do sexo masculino . Estudo de 20 casos . **Rev. Bras. Reumatol.**, 33(4) : 133-137, 1993.
- Gutierrez, M.A.; Scopelitis, E.; Citera, G.; Silveira, L.H.; Anaya, L.M.; Espinoza, L.R. - Prolactin, a neuroimunomodulator implicated in the pathogenesis of rheumatic diseases . **Rev. Bras. Reumatol.** , 34 (2) : 65-69 , 1994 .
- Hazelton, R.A.; McCrudden, A.B.; Sturrock, R.D.; Stimson, W.H. - Hormonal manipulation of the immune response in systemic lupus erythematosus : A drug Trial of in anabolic steroid , 19 - Nortestosterone .**Ann. Rheum. Dis.** , 42: 155-157 ,1983 .
- Herani , M.L.G. - Normas para apresentação de dissertação e teses - São Paulo, BIREME, 1990 . 45 P.
- Hernandez-Avila, M.; Liang, M.H.; Willett, W.C.; Stampfer,M.J; Colditz,G.A.; Rosner, B.; Chang, R.W.; Hennekens, C.H.; Speizer, F.E.-Exogenous sex hrmones and the risk of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** 33 : 947-953 ,1990.
- Hess, E. & Mongey, A.B. - Drug related diseases . **Bull . Rheum Dis.** , 40 :4 ,1991.

- Hochberg, M.C.; Boyd, R.E.; Ahearn, J.M.; Arnett, F.C.; Bias, W.B.; Provost, T.T.; Stevens, M.B. - Systemic lupus erithematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets . **Medicine**, **64** : 285 - 295, 1985.
- Holdsworth, S.; Atkins, R.C.; Kretser, D.M. - The pituitary -testicular axis in men with chronic renal failure. **N. Engl. J. Med.** ,**296 (22)** : 1245 - 1249 , 1977.
- Hoorweg-Nijman, J.J.G.; Waal, H.A.D.; Waal, F.C.; Behrendt, H. - Cyclophosphamide-induced disturbance of gonadotropin secretion manifesting testicular damage . **Acta. Endocrinol.** , **126** : 143 - 148 , 1992 .
- Horton, R. - Testular steroid secretions, metabolism, and mode of action. In : Degroot LJ. - **Endocrinology**. Philadelphia, W. B. Saunders Company ,1989 . p. 2146 - 2151.
- Inman, R.D. - Immunological sex differences and the femmale predominance in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** **21**:849-852, 1978
- Inman, R.D.; Javonovic, L.; Markensos, J.A.; Longcope, C.; Dwoodvm, M.Y.; Lockshin, M.D. - Systhemic lupus erythematosus in men : genetic and endocrine features .**Arch. Intern. Med.** , **142** : 1813 - 1815 , 1982 .
- Jara, L.J. ; Lavalle, C. ; Espinoza, L.R. - Does prolactin have a role in the pathogenesis of systemic lupus erithematosus? **J. Rheumatol.**, **19 (9)**:1333 - 1336 , 1992 . [Editorial]
- Jara - Quezada, J.; Graef, A.; Lavalle, C. - Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erytematosus : **J. Rheumatol.** , **18 (3)** : 349 - 353 , 1991.
- Johansson, E.A.; Mustakallio, K.K; Mattila, M.M.; Thilikainam, A. - Cutaneous reaction to drugs, acetilation phenotype and HLA antigens in patients with and without systemic lupus erythematosus . **Ann. Clin. Res.** , **8** : 126 , 1976 .
- Jungers, P.; Dougados, M.; Pelissier, C.; Kuttan, F.; Tron, F.; Lesavre, P.; Bach, J.F., et al. - Influence of oral contraceptive and SLE . **Arthritis Rheum.** **25**: 618-623 ,1982 a.

- Jungers, P.; Kuttann, F.; Liote, F.; Pelissier, C.; Athea, N.; Laurent, M.C.; Viriot, J.; Dougados, M. ; Bach, J.F. - Hormonal modulation in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **28** : 1243 - 1250, 1985.
- Jungers, P.; Nahoul, K.; Pelissier, C.; Dougados, M.; Tron, F.; Bach, J.F. - Low plasm androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **25 (4)** : 454 - 257, 1982 b.
- Jungers, P.; Bach, J.F., et al. - Lupus nephropathy and pregnancy: report of 104 cases in 36 patients **Arch. Intern. Med.**, **142**:771-776, 1982c.
- Kalenberg, C.G.M.; Klarssin, R.J.L.; Bellen, J.M. - The HLA B8 / DR3 phenotype and the primary. **Immunopatol.**, **34**: 135, 1985 .
- Kaufman, L.D.; Gomez-Reino, J.J.; Hainicke, M.H.; Gorevic, P.D. - Male lupus retrospective analysis of the and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature. **Semin. Arthritis Rheum.** , **18** : 189 - 197 , 1989 .
- King, K.K. .The clinical spectrum of SLE in childhood. **Arthritis Rheum.**, **20**: 287-294, 1977.
- Kurland, L.T.; Hausser, W.A.; Gerguson, R.H.; Holley, K.E. - Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in rochesteminn, 1951 through 1967, with special reference to systemic lupus erythematosus . **Mayo Clin. Proc.** , **44**:649, 1969.
- Lahita, R.G.; Bradlow, H.L.; Kunkel, H.G.; Fishman J. - Alterations in estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus .**Arthritis Rheum.**, **22 (11)** : 1195 - 1198, 1979.
- Lahita, R.G. ; Bucala, R. ; Bradlow, HL. ; Fishman, J. - Determination of 16 alpha hydroyestrone by radioimuneassay in systemic lupus erythematosus . **Arthritis Rheum.**, **28** : 1122 - 1127 , 1985 .
- Lahita, R.G.; Chiorazzi, N.; Gibofsky, A.; Winchester, R.J.; Kunkel, H.G. - Familial systemic lupus erythematosus in males. **Arthritis Rheum.**, **26** : 39 - 44 1983a.

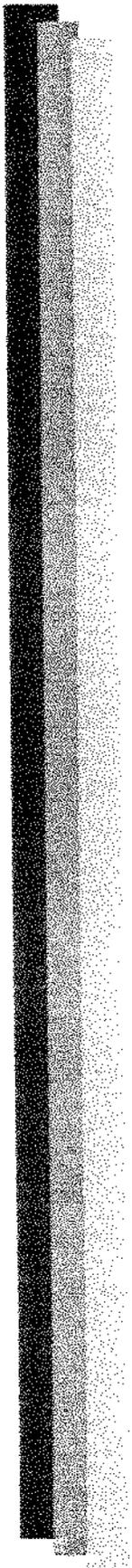
- Lahita, R.G.; Kunkel, H.G.; Bradlow, H.L. - Increased oxidation of testosterone in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **26 (12)** :1517 - 1521 , 1983b .
- Lahita, R.G. & Bradlow, H.L.- Klinefelter 's syndrome; hormone metabolism in hypogonadal males with SLE. **J. Rheumatol.**,**14 (supplement 13)** :154-157, 1987a.
- Lahita, R.G.; Bradlow, H.L.; Ginzler, E.; Pang, S.; New, M. - Low plasma androgens in woman with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **30 (3)**:241 - 247, 1987b.
- Lahita, R.G. - Sex hormones and the immune system - Part 1. Human data . **Clin. Rheumatol.**, **4** : 1 - 12, 1990 .
- Lahita, R.G. - Sex steroids and SLE : metabolism of androgens and estrogens.**Lupus**, **1**:125-127, 1992a. [Editorial]
- Lahita, R.G. - The importance of estrogens in systemic lupus erythematosus. **Clin. Immun. Immunopathol.**, **63 (4)** : 17 - 18, 1992b.
- Lavalle, C.; Loyo, E.; Paniagua, R.; Bermudez, J.A.; Herrera, J.; Graef, A.; Gonzalez - Barcena, D.; Fraga, A. - Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **14 (2)** : 268 - 272, 1987.
- Lavalle, C. - Prolactin - A hormone with immunoregulatory properties that leads to therapeutic approaches in rheumatic diseases. **J. Rheumatol.**, **19 (6)** : 839 - 841, 1992. [Editorial]
- Lavalle, C.; Graef, A.; Baca, V.; Ramirez-Lacayo, M.; Blanco-Favela, F.; Ortiz, O. - Prolactin and Gonadal Hormones : A key relationship that may have clinical, monitoring and therapeutic implications in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, **2** : 71-75, 1992 .
- Lipsett, M.B. - Os testículos . In : Cecil , R.L. - Wyngaarden, J.B. & Smith, L.H.-**Tratado de Medicina Interna** . 16 * ed . Rio de Janeiro , Interamericana , 1984, p.1263-1267 .

- Lockshin, M.D. - Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. **Arthritis Rheum.**, **32, 6** : 665-670 , 1989 .
- Longcope, C. - The effect of human chorionic gonadotropin on plasma steroid levels in young and old men . **Steroid**, **21**:583, 1973.
- MacAdams, M.R.; White, R.H.; Chipps, B.E. - Reduction of seryum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. **Ann. Int. Med.**, **104** : 648-651, 1986.
- Maciel, F.M.B. - Dosagens hormonais no lupus eritematoso sistêmico. São Paulo, 1989 [Tese de Mestrado - Universidade de São Paulo].
- McMurray, R.W.; Keisler, D.; Walker, S.E. : Hyperprolactinemia accelerates disease activity in the male NZB/NZW mouse model of SLE. **Arthritis Rheum.** **34** :S163, 1991. [Abstract]
- Maddok, R.K. - Incidence of SLE by sex and age. **JAMA** , **191**: 37-138, 1985.
- Marshal, W.A. - Regulation of gonadotropin secretion. In : Degroot LJ-**Endocrinology**. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1989 . p. 1903-1914 .
- Marshall, J.C. & Tanner, J.M. - Variations in pattern of puberal changes in boys. **Arch. Dis. Child.**, **45** : 13-23, 1970.
- Martens, H.F.; Sheets, P.K.; Tenouer, J.S.; Dugowson, C.E.; Bremn, E.R.; Stakebe, U.M. - Decresed testosterone levels in men with rheumatoid arthritis : effect of low dose prednisone therapy . **J. Rheumatol.** , **21** : 1427 - 1431 , 1994 .
- Masi, A.T. & Kaslow, R.A. - Sex effects in SLE : a clue to pathogenesis. **Arthritis Rheum.**, **21** :480-484, 1978.
- Miller, M.; Urowtz, M.; Gladman, D.; Killinger, D. - SLE in males. **Medicine (Baltimore)**, **62**:327 - 335,1983.

- Miles, S. & Isenberg, D. - A review of serological abnormalities in relatives of SLE patients. **Lupus**, **2** : 145 -150. 1993.
- Pande , I.; Malaviya, A.N.; Sekharan, N.G.; Kailash, S.; Uppal, S.S.; Kumar, A. - SLE in indian men : analysis of the clinical and laboratory features with a review of the literature. **Lupus**, **3** : 181 - 186, 1994.
- Perry, H.M. - Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis . **Am. J. Med.**, **54**:58-72, 1973.
- Pierpaoli, W.; Fabris, N.; Sorkin, E. - Developmental hormones and immunological maturation. In Wolstenhoolme, G.E.; Knight, J.. Hormones and the immune response. London : Churchill : 126 - 153 , 1970.
- Pollak, V.E. ; Pirani, C.L. - Lupus nephritis:pathology pathogenesis, clinical pathologic correlations prognosis. In:Wallace, D.J.;Hahn, B.H.-Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993. p.553-559.
- Pratt, H. & Longcope, C. - Effect of adrenocorticotropin on production rates and metabolic clearance rates of testosterone and estradiol : **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **47** (2):307-313 , 1978 .
- Ramey-Goldman, R. - Pregnancy in systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North. Am.**, **14** (1) :169- 185, 1988.
- Reinertsen, J.L.; Klippel, J.H.; Johnson, A.H.; Stenerg, A.D.; Decker, J.L.; Menn, D.L. - Family studies of B lymphocyte alloantigens in SLE . **J. Rheumatol.**, **9**:253, 1982.
- Roscoe, T.S. - Fundamental research statistics for the behavioral sciences, 2a.edição. Holt, Rinehart & Winston Inc., New York,1975 , p. 268.
- Rothfield, N.F. - SLE: clinical aspects and treatment.In:Mc Carty ,D.J. - Arthritis and Allied Conditions .Tenth ed . Philadelphia :Lea e Febinger , 1989 .p.1022 - 1048.

- Roubinian, J.; Talal, N.; Siiteri, P.K.; Sadakian, J.A. - Sex hormone modulation of autoimmunity in NZB / NZW mice. **Arthritis Rheum.** , **22**: 11, 1962-1969, 1979.
- Sato, E.T. - Estudo familiar do lupus eritematosus sistêmico.1986. São Paulo. [Tese de doutorado - Escola Paulista de Medicina].
- Sato, E.I.; Natour, J.; Martineli, V.P.L.; Assis, L.S.S.; Farao, S.R.; Medeiros, E.L.; Atra, E. - Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com LES. **Rev. Bras. Reumat.**, **31** (**2**) :57 0-62 ,1991.
- Sequeira, J.F.; Keser, G.; Greenstein, B.; Wheeler, M.J.; Duarte, P.C.; Khamashtama, M.A.; Hughes, G.R.V. - Systemic lupus erythematosus : sex hormones in male patients. **Lupus**, **2**: 315- 317, 1993.
- Shear, H.L.; Wofsy, D.; Talal, N. - Effect of castration and sex hormones on immune clearance and autoimmune diseases in MRL / MP- lpr/lpr and MRL / mp-mice. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, **26** : 361 -369, 1983.
- Siegel, M. & Lee, S.L. - The epidemiology of SLE . **Sem. Arthritis Rheum.**, **3**:1-53, 1973.
- Siiteri, P.K. - Sex hormone production and action. **Arthritis Rheum.** **22** (**11**) : 1284 - 1292, 1979.
- Smith, K. D. & Rodriguez -Rigau, L.J. - Laboratory evaluation of testicular function .In : Degroot LJ - **Endocrinology** , W. B. Saunders Company. 1989 . p. 2161-2171.
- Steinberg, A.D. & Klinman, D.M. - Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. North Am.**, **14** : 25-41, 1988.
- Stern, R.; Fishman, J.; Brusman, H.; Kunkel, H.G. - Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter ' s syndrome . **Arthritis Rheum.**, **20** (**1**) :18-21, 1977.
- Sthal, N. & Decker, J.L. - Androgenic status of males with SLE . **Arthritis Rheum.**, **28**: 665, 1978 .

- Tan, E.M.; Cohen, A.S.; Fries, J.F.; Masi, A.T.; McShane, D.J.; Rothiefield, N.F.; Shaller, J.G.; Talal, N.; Winchester, R.J. - The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erithematosus. **Arthritis Rheum.**, **25** : 1271, 1982.
- Talal , N. - Immunoendocrinology: endocrine aspects of autoimmune disease : Fabris, N.; Garaci, E.; Hadden , J.; Mitchison, N.A.-Immunoregulation. Urbino (Italy). 1981. p.259-270.
- Talal, N., Dang, H.; Ahmed, S.A.; Kraig, E.; Fischbach, M. - Interleukin 2 , T cell receptor and sex hormone studies in autoimmune mice. **J. Rheumatol.**, **14 (supplement 13)**: 21-25, 1987.
- Talal, N. - Systemic lupus erythematosus etiology. In: Dubois, E.L. Lupus Erythematosus. Los Angeles.Lea & Febiger.1974 p. 232-279.
- Tateno, S.; Hiki, Y.; Hamaguchi, K.; Tsushida, H.; Shegematsu, H.; Kobayashy, Y. - Study of lupus nephritis in males. **Quartely J. M. Med.** , **296** : 1031-1039 , 1991.
- Walker, S.E. - Prolactin : An immune - stimulating peptide that regulates other immune - modulating hormones. **Lupus**, **2** : 67-69, 1993.
- Ward, M.M. & Studenski, S. - Systemic lupus erithemtosis in men : a multivariate analysis of gender diferences in clinical manifestation. **J. Rheumatol.**, **17**:220, 1990.
- Yocuro, M.W.; Grssman, J.; Watherhouse, C.; Abraham; G.N.; May, A.G.; Coudemi, J.J. - Monozygotic twins discordant for SLE . **Arthritis Rheum.** , **18** : 193 -199, 1975.
- Yoshiki, T.; Melloers, R.C.; Strand, M. et al - The viral envelope glycoprotein of murine leukemia virus and pathogenesis of immune complex. A glomerulonephritis of New Zealand mice. **J. Exp. Med.**, **140**: 1011, 1974.



9. Anexos

ANEXO I

Nome: _____ HC: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____

Tempo de Doença (meses): _____ Tempo Seguimento (meses): _____

Sintomas Gerais: _____

1. Lesão Malar ()

2. Lesão Discóide ()

3. Fotossensibilidade ()

4. Alopecia ()

5. Úlcera Oral ()

outra Manifestação Cutânea: _____ Biópsia da pele: _____

6. Artrite ()

7. Artralgia ()

8. Necrose Asséptica ()

Outra Manifestação

Articular: _____

9. Doença Renal: Proteinúria () Cilindrúria ()

Hematúria () Hipertensão Arterial ()

Outra Alteração Renal _____

Biópsia Renal: _____

10. Serosite: Pleurite () Pericardite ()

Outros: Infarto Miocárdio ()
 Hemorragia Pulmonar ()
 Hipertensão pulmonar ()
 Infiltrado Intersticial ()
 Miocardite ()
 Endocardite ()

Outra Manifestação Pulmonar: _____

Outra Manifestação Cardíaca: _____

11. Neuropsiquiátrica: Convulsão () Psicose ()

 Neuropatia Periférica ()
 Psicose por Esteróide ()
 Neuropatia Craniana ()
 Mielite Transversa ()

Outra Manifestação Psiquiátrica: _____

Outra Manifestação Neurológica: _____

12. D.O.Hematológica: Anemia Hemolítica ()

Leucopenia < 4.000 ()

Linfopenia < 1.500 ()

Trombocitopenia < 100.000 ()

Taxa de hemoglobina quando do diagnóstico: _____

13. Síndrome de Sjögren Associada ()

14. Trato Gastrointestinal ()

15. Alterações Oculares ()

16. Fenômenos Tromboembólicos

17. Doenças auto-imune associadas: _____

18. Antecedentes de doenças auto-ímmunes: _____

19. Fenômeno de Raynaud ()

20. Mialgia e ou Miopatia ()

21. Outras Alterações Clínicas _____

22. Células LE: _____

23. FAN: _____

24. Anti-DNA: _____

Anti-Sm: _____

Anti-Ro: _____

Anti-La: _____

25. Outros Auto-Anticorpos: _____

26. Sorologia para Lues: _____

Anticardiolipina: _____

27. Corticosteróides: _____

Anti-Maláricos: _____

Ciclofosfamida: _____

Azatioprina: _____

Pulse de Esteróides: _____

Pulse de Ciclofosfamida: _____

Plasmaferese: _____

28. Complicações da Terapêutica: _____

29. Infecções: _____

ANEXO II

SLEDAI

(História de 10 dias)

Nome: _____ HC: _____

Data da Consulta: ___/___/___

8 Pontos:

- | | |
|---------------------------|-------------------|
| 1. Convulsão | 5. Nervo Craniano |
| 2. Psicose | 6. Cefaléia |
| 3. Sind.Orgânica Cerebral | 7. AVC |
| 4. Alt. Visual (com F.O.) | 8. Vasculite |

_____ x 8 = _____

4 Pontos:

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| 1. Cilindrúria: | 4. Leucocitúria (>5/c) : |
| 2. Hematúria (>5/c) : | 5. Artrite (+ de 2 partic.) : |
| 3. Proteinúria (>0,5g/24h) : | 6. Miosite(clínica+enzimas) |

_____ x 4 = _____

2 Pontos:

- | | |
|----------------------------------|---------------------|
| 1. Complemento Diminuído. | 5. Úlcera de Mucosa |
| 2. Anti-DNA Aumentado(Chritidia) | 6. Pleurite |
| 3. Novo "Rash" | 7. Pericardite |
| 4. Alopecia | |

_____ x 2 = _____

1 Ponto:

1. Trombocitopenia

2. Leucopenia

3. Febre

_____ x 1 = _____

Total: _____

_____ +

=====

ANEXO III

LES: VALORES DAS DOSAGENS HORMONAIAS BASAIS EM LÚPICOS E CONTROLES

PAC	ID.	TT ng/ml	TL pg/ml	A ng/ml	S-DHEA ng/ml	E2 pg/ml	Prl ng/ml	LH mUI/ml	FSH mUI/ml
1	21	5,7	36	0,85	2,0↓	95↑	9,0	4,0	40↑
2	25	3,7	28	0,45	0,6↓	210↑			
	19↑	1,7	8,0						
3	23	6,0	30	1,3	2,6	64	4,0	3,2	4,3
4	16	1,5↓	1,7↓	0,1	0,1↓	48	14	2,9	9,2
5	26	6,0	33	0,82	0,1↓	41	24↑	1,2↓	4,6
6	25	4,5	26	0,42	0,1↓	48	08	4,7	6,4
7	37	4,9	13↓	0,16↓	0,1↓	70	0,4	5,0	14
8	23	5,7	26	0,58	0,1↓	64	11,5	5,6	15↑
9	34	3,9	28	0,95	3,4	82↑	2,7	2,9	13
10	25	2,5↓	22	0,42	0,1↓	05	27↑	1,9	23↑
MÉDIAS		4,44	24,37	0,6	0,92	72,25	12,32	3,31	13,75
VALORES NORMAIS		2,8-8,8	*	**	2,5-9,5	<74	2,0-14,5	1,5-9,2	1,0-14,0

CTL	ID.	TT ng/ml	TL pg/ml	A	S-DHEA ng/ml	E2 pg/ml	Prl ng/ml	LH mUI/ml	FSH mUI/ml
11	20	4,5	17,5	1,7	3,1	160	7,2	2,1	2,8
12	16	6,0	28	1,4	2,1	64	3,4	2,1	3,2
13	26	3,2	16	1,3	5,4	90	2,7	5,8	5,3
14	20	4,0	24	1,2	0,1	82	9,6	1,2	2,0
15	26	5,7	22	2,4	3,1	76	9,4	3,5	7,0
16	32	3,2	24	2,7	5,1	160	14	3,5	2,0
17	23	5,7	28	1,1	4,5	160	08	3,1	6,8
18	25	7,5	90	1,5	2,6	95	9,4	4,3	6,2
19	26	7,0	88	1,3	2,0	76	02	2,4	2,0
20	29	2,15	24	1,4	2,6	90	27	3,6	2,2
MÉDIAS		4,98	36,15	1,6	3,06	105,3	9,27	3,14	3,89

PAC.= PACIENTE; CTL= CONTROLES; ID.= IDADE; T.D.= TEMPO DE DOENÇA; T.T.= TESTOSTERONA TOTAL; T.L.= TESTOSTERONA LIVRE; E2= ESTRADIOL; PRL= PROLACTINA; S-DHEA= SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA; LH= HORMÔNIO LUTEINIZANTE; FSH= HORMÔNIO FOLÍCULO ESTIMULANTE; A= ANDROSTENEDIONA.

* = IDADE VALOR

20 - 29 19-41

30 - 39 18-39

** = IDADE VALOR

20 - 40 0,3 - 3,1

< 20 0,04 - 1,96

↑ - VALOR ACIMA DO NORMAL

↓ - VALOR ABAIXO DO NORMAL

SEM SETA - VALOR NORMAL