

POLIMIOSITE E SÍNDROME DE KLINEFELTER: UMA ASSOCIAÇÃO RARA

POLYMYOSITIS AND KLINEFELTER'S SYNDROME: A RARE ASSOCIATION

Rodrigo Montandon Esteves PIRES¹

Antônio Eudimilson VIEIRA²

Jussara Vono TONIOLO²

João Francisco MARQUES NETO³

José Roberto PROVENZA³

Rubens BONFIGLIOLI³

RESUMO

Os papéis facilitadores do estrogênio e protetores do androgênio em relação às desordens auto-imunes já são conhecidos. O estado de hipogonadismo masculino provocado pela Síndrome de Klinefelter pode favorecer o aparecimento de doenças auto-imunes concomitantes como Lúpus Eritematoso Sistêmico, Esclerose Sistêmica, Polimiosite, Artrite Reumatóide e Tireoidite de Hashimoto. Os autores relatam a rara associação entre Síndrome de Klinefelter e miopatia inflamatória crônica caracterizada como Polimiosite.

Unitermos: polimiosite, Síndrome de Klinefelter, hipogonadismo.

ABSTRACT

The estrogen facilitating and androgen protecting roles, regarding the autoimmune disorders, are already known. The male hypogonadism state provoked by the Klinefelter's Syndrome can favor the manifestation of concomitant autoimmune diseases, like Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, Polymyositis, Rheumatoid Arthritis and Hashimoto's Thyroiditis. The authors report a rare association of Klinefelter's Syndrome and chronic inflammatory muscle disease characterized as Polymyositis.

Keywords: *polymyositis, Klinefelter's Syndrome, hypogonadism.*

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Klinefelter é a causa mais comum de hipogonadismo masculino no adulto jovem. Esta síndrome é caracterizada por uma variação cromossômica, na qual o genótipo XXY é ocasionado usualmente devido a uma não disjunção meiótica do gameta materno ou paterno, resultando em um gameta com dois cromossomos X. Este defeito cromossômico é expresso principalmente na puberdade, quando os túbulos seminíferos não se desenvolvem apesar do estímulo das gonadotrofinas, resultando em testículos pequenos e firmes com funcionamento anormal das células de Leydig¹.

Em pacientes portadores da Síndrome de Klinefelter, a taxa de produção de testosterona é reduzida e ocorre um aumento compensatório no nível sérico do hormônio luteinizante (LH), o que estimula as células de Leydig a produzirem quantidades mais elevadas de estradiol e seus precursores, embora a produção de testosterona seja baixa. O aumento na taxa de estradiol em relação à testosterona é responsável pelos variados graus de feminilização e ginecomastia vistos nestes pacientes. Ocorre também crescimento desproporcional dos ossos longos dos membros inferiores, comparado aos ossos longos dos membros superiores^{6,11}.

⁽¹⁾ Residente de Reumatologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Puc-Campinas.

⁽²⁾ Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Pouso Alegre, MG.

⁽³⁾ Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Puc-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Bloco A, Jd. Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: J.R. PROVENZA.

Algumas doenças podem estar associadas à Síndrome de Klinefelter, como tireoidite de Hashimoto, veias varicosas, intolerância à glicose, doença vascular cerebral, processos malignos (câncer de mama, linfoma, neoplasia de células germinativas), Lúpus Eritematoso Sistêmico e outras conectivopatias³. Os achados laboratoriais demonstram testosterona sérica normal ou baixa, hormônio folículo estimulante (FSH) e LH aumentados, azoospermia, cromatina sexual positiva no esfregaço bucal e análise cromossomal com cariótipo 47XXY¹¹.

Embora ocorra com menos frequência, pode-se encontrar a Síndrome de Klinefelter associada a miopatias inflamatórias, que se constituem em doenças musculares crônicas, caracterizadas por fraqueza muscular progressiva da musculatura estriada nas cinturas pélvica e escapular, e podem evoluir com disfagia, disfonia, artrite e lesões da pele. A Polimiosite, forma freqüente das miopatias inflamatórias, apresenta esta sintomatologia com ausência das lesões na pele, e tem como critérios diagnósticos quadro clínico com elevação sérica das enzimas musculares, eletroneuromiografia compatível com miopatia e biópsia muscular característica⁸.

Os autores descrevem um caso de uma associação de Síndrome de Klinefelter e Polimiosite, cuja concomitância foi uma só vez descrita na literatura médica¹⁰.

RELATO DO CASO

J.A.R., sexo masculino, 47 anos, pardo, atendido no Ambulatório de Clínica Médica do Hospital das Clínicas Samuel Libânio, na cidade de Pouso Alegre, MG, em maio de 1996, referiu que há dois meses começara a sentir fraqueza muscular

progressiva, localizada na cintura pélvica e escapular, acompanhada de artralguas simétricas e rigidez em cotovelos, joelhos e ombros.

O paciente apresentava emagrecimento de 26 kg nos últimos cinco meses e ao exame físico encontrava-se em regular estado geral, com palidez cutâneo-mucosa, pele seca, cabelos secos e quebradiços, marcha miopática, ginecomastia bilateral (Tanner III), pêlos e gorduras de distribuição ginecóide, ausência de pêlos na face, tórax e axilas. Os dados antropométricos obtidos foram: peso 79 kg, altura 180 cm, envergadura 170 cm, distância púbis-pé 92 cm e púbis-vértice 88 cm.

No aparelho locomotor detectou-se fraqueza muscular grau III na cintura pélvica, associada a atrofia muscular, e fraqueza muscular grau IV na cintura escapular. O aparelho cardio-respiratório encontrava-se normal. No aparelho genital observou-se testículos tópicos, bilaterais, hipotróficos, de consistência firme e o pênis de tamanho diminuído.

A biópsia muscular evidenciou uma miopatia inflamatória com atrofia e desaparecimento de algumas fibras musculares com infiltrado linfo-plasmo-histiocitário de permeio. A biópsia do testículo direito evidenciou atrofia testicular com túbulos seminíferos totalmente hialinizados, ausência de espermato e espermiogênese, interstício com fibrose; não se observaram células de Leydig. No esfregaço bucal a pesquisa de cromatina perinuclear em núcleos vesiculosos das células pavimentosas foi positiva em cerca de 20% e o cariograma revelou cariótipo 47XXY. Os resultados dos exames complementares estão relacionados na Tabela 1. O paciente apresentava achados clínicos e laboratoriais compatíveis com o diagnóstico de Síndrome de

Tabela 1. Exames complementares.

Exame	Resultado	Valor de referência
FAN	1/120, padrão pontilhado	Negativo
Anti-Jo 1	Negativo	Negativo
Aldolase	35 U/L	1,7 – 4,9 U/L
CPK	4700 UI	24 – 195 UI
TGO	177 UI	12 – 46 UI
TGP	102 UI	3 – 50 UI
VHS	99 mm/L	15 – 20mm/L
Testosterona total	27 ng/dL	280 – 880 ng/dL
LH	15 µm/mL	1,0 – 5,8 µm/mL
FSH	23,5 µm/mL	1,0 – 10,5 µm/mL
T4 livre	1,4 ng/dL	0,7 – 1,5 ng/dL
TSH ultra-sensível	4,02 µU/mL	0,10 – 9,0 µU/mL
HGH	0,70 ng/mL	Até 4,4 ng/mL
Glicemia	93 mg%	70 – 110 mg%
Ferro sérico	29 µg%	49 – 151 µg%
Hemograma	Anemia normocrômica e normocítica (Hb:10,5 Ht: 31) Leucograma: sem alterações Plaquetas: Normais	
Eletroneuromiografia	Compatível com miopatia	
ECG	Normal	

Klinefelter o Polimiosite. Foi iniciada terapêutica com ésteres de testosterona intra-muscular a cada três semanas e prednisona 60 mg/dia, com ajustes das doses após a melhora clínica. Após o tratamento observou-se, em seis meses, remissão dos sintomas, aumento do pênis, pilificação e normalização de enzimas musculares, FSH, LH e testosterona sérica.

DISCUSSÃO

Tem sido documentado que o metabolismo anormal do estrogênio e androgênio pode contribuir para a atividade de doenças do tecido conjuntivo como demonstrado nos ratos NZB/W, mas hipogonadismo associado a doenças auto-imunes é menos discutido. Desde que foram realizados estudos utilizando ratos NZB/W, em que o estrogênio aumenta as chances de anormalidades em mecanismos auto-imunes e o androgênio parece ter uma ação protetora, atenção tem sido direcionada para desordens dos hormônios sexuais em pacientes com Síndrome de Klinefelter e LES¹. Lahita & Bradlow (1987)⁶ e Lahita (2000)⁷, mostraram em pacientes com LES um metabolismo anormal do estrógeno e da testosterona, fato semelhante ao observado na Síndrome de Klinefelter associada ao LES.

Pacientes com Síndrome de Klinefelter parecem ter um potencial para associação com várias doenças do tecido conjuntivo e com desordens malignas,⁸ como leucemias e linfoma, provavelmente devido ao cromossomo X extra. Esta característica pode ser a razão pela qual outras síndromes hipogonadais masculinas primárias ou secundárias não se correlacionam com doenças auto-imunes⁴. A Síndrome de Turner e o hipogonadismo feminino primário predispõem a uma associação com tireoidite auto-imune, mas não com doenças reumáticas, exceto por um caso descrito de artrite reumatóide juvenil².

Entre os pacientes descritos com Síndrome de Klinefelter associada a conectivopatias, 22 casos estão associados a LES, 6 a esclerose sistêmica (ES), 2 a artrite reumatóide (AR)⁵, 2 a doença mista do tecido conjuntivo¹², um a polimiosite¹⁰, um a artrite reumatóide juvenil⁴ e um a espondilite anquilosante⁴. Um dos pacientes com LES apresentou a síndrome do anticorpo antifosfolípide concomitantemente⁹.

Kobayashi *et al.* (1991)⁴, sugeriram que níveis baixos de testosterona não são fatores predisponentes no desenvolvimento e atividade da AR. O fato de artrite reumatóide, polimiosite e outras doenças do tecido conjuntivo, que têm uma incidência epidemiológica significativa, estarem raramente associadas a Síndrome de Klinefelter pode sugerir a possibilidade de envolvimento de desordens dos hormônios sexuais na patogenia do LES e ES, conectivopatias mais freqüentemente associadas a esta síndrome.

Além do fator genético, o estado de hipogonadismo masculino na Síndrome de Klinefelter, após a adolescência, também pode contribuir para distúrbios do tecido conjuntivo e do sistema imunológico e, assim, induzir LES e ES³. Mas, até o momento, as causas da maior associação com LES e ES e menor com artrite reumatóide e polimiosite permanecem desconhecidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSAR AHMED, S., TALAL, N. Sex hormone and autoimmune rheumatic disorders. *Scand J Rheumatol*, Stockholm, v.18, n.2, p.69-76, 1989.
2. BALESTRAZZI, P. *et al.* Juvenile rheumatoid arthritis in Turner's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, Brussels, v.4, n.1, p.61-62, 1986.
3. GILLILAND, W.R., STASHOWER, M.E. Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, Pisa, v.18, n.1, p.107-109, 2000.
4. KOBAYASHI, S. *et al.* Klinefelter's syndrome associated with progressive systemic sclerosis: report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol*, Brussels, v.10, n.1, p.84-86, 1991.
5. KOBAYASHI, S. *et al.* Klinefelter's syndrome and rheumatoid arthritis. Report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol*, Brussels, v.13, n.13, p.500-503, 1994.
6. LAHITA, G.L., BRADLOW, H.L. Klinefelter's syndrome: hormone metabolism in hypogonadal males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, Toronto, v.14, p.154-157, 1987. Supplement 13.
7. LAHITA, R.G. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, Philadelphia, v.26, n.4, p.951-968, 2000.
8. MEDSGER, T.A., ODDIS, C.V. Inflammatory Muscle Disease. In: KLIPPEL, J.H., DIEPPE, P.A. (Ed.). *Rheumatology*. 2.ed. New York: Mosby, 1998. Section 7, p.13.1-13.14.
9. MIYAGAWA, S. *et al.* Systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies in Klinefelter's syndrome. *Lupus*, Houndmills, v.4, n.3, p.236-238, 1995.
10. MURAKAMI, M. *et al.* The first report of Klinefelter's syndrome associated with polymyositis. *J Jap Soc Intern Med*, v.77, p.60-65, 1998.
11. SANTER, R.J. Male hypogonadism. In: FELEG, P., BAXTER, J.D., FROHMAN, L.A. (Ed.). *Endocrinology and metabolism*. 3.ed. [s.l.:s.n.], 1995. cap.16, p.928-931.
12. TAKEUCHI, Y. *et al.* Klinefelter's syndrome accompanied by mixed connective tissue disease and diabetes mellitus. *Intern Med*, v.38, n.11, p.838-839, 1999.

Recebido para publicação em 3 de julho e aceito em 27 de agosto de 2001.