

ISSN 1517-6932

# ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ



VOL. 14 - NÚMERO 2

JULHO/AGOSTO/SETEMBRO/2013

**BRASIL: PÁTRIA AMADA**



**Conheça Diabetes Service,**  
o primeiro site nacional especializado em produtos  
para controle e tratamento do diabetes.

Aqui você tem a praticidade de fazer suas compras  
online sem sair de sua casa, com entrega para  
todo o Brasil.



Fazendo suas compras online você acumula  
pontos em nosso programa de fidelidade,  
podendo trocar por produtos em nosso site.



Aceitamos diversas formas de  
pagamento, incluindo opções de  
parcelamento no cartão, para  
facilitar ainda mais suas



## A corrupção de um país ou um país de corruptos ?

**Descritores: Corrupção, Corruptos, Ato de corromper**

A corrupção é um cancro que impede o desenvolvimento econômico de um país e baseia-se na transferência, para uso próprio e indevido, de bens patrimoniais, dinheiro, poder e recursos do governo destinados ao investimento social em saúde, segurança, habitação e educação. A corrupção fere os direitos do cidadão, desrespeita a constituição! A corrupção segundo Raymundo Faro “é uma herança ibérica resultado de uma relação patrimonialista entre o Estado e a Sociedade”. Na corrupção lucram-se poucos e perdem-se muitos. Há muitos anos a corrupção corre livre, leve e solta em nosso Brasil.

Em 1992 o cidadão brasileiro iniciou seu contato com o ato de corromper frente a frente. Um início tímido de conhecimento do mal que uma meia dúzia de cidadãos que representavam o povo podiam causar ao país. Mal... muito mal! Neste momento, começamos a sair do marasmo, fomos capazes de um *impeachment*... quem diria!! Tivemos coragem, pintamos a cara, saímos às ruas e derrotamos os corruptos. Mas não ficou só por aí a decepção correu a solta quando soubemos que nosso grito de cara pintada ficou em 92 e não prosseguiu. Esquecemos! Tanto que elegemos um corrupto para senador! Então quem é o culpado de nossa situação vexatória perante o mundo. Nós somos os culpados, nós que elegemos corruptos de carteirinha para nos representar! Nós envergonhamos nossa pátria pela nossa displicência e falta de bom senso.

Os corruptos esperam o tempo passar e agem na calada da noite oferecendo pouco a pouco uma isca para nos distrair e nos deixar contentes e calmos: médicos cubanos e esperança de cadeia para o todo poderoso de colarinho branco! Só ele! Não tem mais ninguém acima dele? Temos certeza disso? Porque paramos aí, porque não prosseguimos? Perguntas e mais perguntas sem respostas até o momento.

Existe uma necessidade do humano em viver em sociedade para isso é necessário a criação de uma conjunto de regras para que tal comunidade seja favorecida em seu todo, onde todos os cidadãos são iguais perante um conjunto de regras denominado lei

Portanto a lei é soberana, criada para proteger o cidadão e punir quem a desrespeita. Um país sem lei não é um país sério! No combate à impunidade é necessário completa transparência do ato de governar !

Temos que nos unir para limpar a toda a sujeira de nossa pátria e resgatar a nossa moralidade perante o mundo inteiro!

*“Brasil, um sonho intenso, um raio vívido  
de amor e de esperança à terra desce,  
se em teu formoso céu, risonho e límpido,  
a imagem do cruzado resplandece.  
Gigante pela própria natureza,  
és belo, és forte, impávido colosso,  
e o teu futuro espelha essa grandeza  
Ó pátria amada,  
idolatrada,  
Salve! Salve!”*

Acredito que nossa geração não consiga ver nossa bandeira altiva desfraldada contra o vento mostrando o que este país é capaz de fazer. Tomara que isto esteja ao alcance de nossos netos!

**Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama**

**Editora da Revista de Endocrinologia e Diabetes – Clínica e Experimental**



# Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XIV - NUM. 2

A revista de Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista de caráter acadêmico da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná e do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Visa incentivo para publicações na área de Endocrinologia e Diabetes, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e tópicos em Clínica Médica de interesse para Endocrinologia e principalmente para a Diabetologia. Publicada trimestralmente, possui uma tiragem de 600 exemplares distribuídos gratuitamente. Trimestralmente cerca de 8-10 artigos são enviados para a publicação sendo aceitos pelos revisores, de 6-7 artigos por edição. É publicada *on line* no site [www.endocrino.com](http://www.endocrino.com) com livre acesso. A revista é publicada há 8 anos e atualmente cumpre mudanças exigidas pelo Critérios de Seleção de Periódicos para a base de dados LILACS.

## Editores Chefes

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)  
Telma L. Skare (FEPAR)  
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)  
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

## Editor Chefe

**Endocrinologia e Diabetes Experimental**  
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

## Editores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)  
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)  
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)  
João Carlos Repka (HAC-PR)  
Leão Zagury (PUC-IEDE-RJ)  
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)  
Lucianna Ribeiro Thá (HUEC-PR)  
Maria Augusta Zella (FEPAR-PR)  
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)  
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)  
Ricardo Ramina (INC-PR)  
Stenio Camacho (FEPAR-PR)

## Editores convidados

Ana Eliza Andreazzi (UFJF)  
Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
Anelise R Budel (FEPAR)  
Carlos Caron (FEPAR)  
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)  
Carlos Mattozo (PUC-PR)  
Carolina Aguiar M. Kulak (UFPR)  
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)  
Claudio Albino (UEM)  
Denis José Nascimento (UFPR)  
Edgard Niclewicz (CDC-PR)  
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)  
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)  
Gláucia M.F.S Mazeto (UNESP-Botucatu)

Hans Graf (UFPR)  
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)  
Jaime Kulak Junior (UFPR)  
João Carlos Simões (FEPAR)  
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.  
Diabetes Care Manager- (Los Angeles  
Children Hospital)  
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Regina M. Vilela (UTP)  
Rosana Radominski (UFPR)  
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)  
Sandra Lucinei Balbo (UNIOESTE)  
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)  
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)  
Tatiana Hallage (UFPR-PR)  
Tatiana Zacharow (HUEC)  
Wilson Eik (UEM)

## Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

## Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

## Revisores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)  
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)  
Denis José Nascimento (UFPR-PR)  
Edgard Niclewicz (CDC-PR)  
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)  
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)  
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)  
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)  
Ricardo Ramina (INC-PR)  
Stenio Camacho (FEPAR-PR)  
Marcos Pereira (FEPAR-PR)

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental  
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica  
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital  
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.14, n 1 (Julho/Agosto/Setembro/2013) –  
Curitiba:  
FEPAR/HUEC, 2000-  
p.1613-1648 : il.; 29cm

Trimestral  
ISSN 1517-6932

1. Endocrinologia – Periódicos. 2. Saúde – Periódicos. I. Faculdade  
Evangélica do Paraná. II. Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

CDD 616.4  
CDU 612.34


## Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e Diabetes - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Nátali Pimpão, Paula Granzotto, Ana Paula Kannenberg e Juliane Perini

## Consultoria técnica: Maria Isabel S. Kinasz, (Bibliotecária FEPAR)

## Impressão: Total Editora Ltda

Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010  
Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - Bigorriho - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000  
e-mail: [totaleditora@totaleditora.com.br](mailto:totaleditora@totaleditora.com.br)

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

## Diagramação: Mirnaluci R. Gama, Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato

## Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Steffeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3336-3952  
site: [www.endocrino.com](http://www.endocrino.com) - [www.revistaendocrino.com](http://www.revistaendocrino.com)  
e-mail: [m.gama@sul.com.br](mailto:m.gama@sul.com.br) - [mirnaluci.gama@yahoo.com.br](mailto:mirnaluci.gama@yahoo.com.br)

## Sumário

<b>Editorial</b> .....	1615
<b>Artigo de revisão</b>	
<b>Aspectos Clínicos, Genéticos, Metabólicos e de Abordagem em Pacientes com Síndrome de Prader Willi</b> <i>The Prader-Willi syndrome results from loss of gene or genes on the long arm of chromosome 15, as a result of a deletion on the paternal chromosome 2</i> .....	1618
<b>Contribuição Original</b>	
<b>Incidentalomas Adrenais: Proposta de Protocolo</b> <i>The author proposes a protocol based on the secretory activity of the tumor or not and imaging tests are reviewed with new proposals for interpretation</i> .....	1613
<b>Artigos Originais</b>	
<b>Tópicos em Clínica Médica</b>	
<b>Lupus Eritematoso Sistêmico e Anti-SM</b> <i>Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory disease of connective tissue, characterized by affection of several organ systems</i> .....	1629
<b>Qualidade de Vida de Pacientes com Esclerose Sistêmica</b> <i>Scleroderma or systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disorder characterized by thickening and fibrosis of skin</i> .....	1626
<b>Relato de Caso</b>	
<b>Síndrome de Kallmann – Relato de Caso e Revisão da Literatura</b> <i>The most common cause of hypogonadism is Kallmann syndrome</i> .....	1642

Capa acervo: Total Editora

# ARTIGO DE REVISÃO

## ASPECTOS CLÍNICOS, GENÉTICOS, METABÓLICOS E DE ABORDAGEM EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER WILLI. CLINICS, GENETICS, METABOLICS AND DIAGNOSTIC ASPECTS IN PATIENTS WITH PRADER WILLI SYNDROM

RÔMULO FRANCISCO DE ALMEIDA TORRES\*

Descritores: Síndrome de Prader Willi, Hiperfagia, Hipogonadismo hipogonadotrófico  
Key words: Prader-Willi syndrome, Hyperphagia, Hypogonadotropic hypogonadism

### Resumo

A síndrome de *Prader Willi* resulta de uma alteração genética devido à perda de gene, ou genes, no braço longo do cromossomo 15, como resultado da deleção do cromossomo paterno. Estes genes codificam proteínas importantes para o desenvolvimento cerebral. A perda destes genes leva a uma desordem generalizada do sistema nervoso que afeta o hipotálamo, responsável pelas características clínicas da síndrome, tais como a hiperfagia, a obesidade, e o hipogonadismo hipogonadotrófico. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1618-1622.**

### Abstract

The Prader-Willi syndrome results from loss of gene or genes on the long arm of chromosome 15, as a result of a deletion on the paternal chromosome 2. These genes encode important proteins for brain development, loss of these genes lead to a generalised brain disorders which affect the hypothalamus accountable for many of the characteristics of this syndrome, such as hyperphagia, obesity, and hypogonadism hypogonadotropic. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1618-1622.**

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de *Prader-Willi* (SPW) é um distúrbio multisistêmico, genético e complexo, caracterizado pela disfunção hipotalâmica e hipofisária, sendo descrito pela primeira vez em 1956. A Síndrome de *Prader-Willi* (SPW) e a Síndrome de *Angelman* (SA) são doenças neurogenéticas resultantes da impressão genômica na região cromossômica 15q11-13. O defeito genético pode ocorrer por deleção da porção proximal do braço longo do cromossomo 15 paterno (15q11-13) ou, mais raramente, de translocações, dissomia do cromossomo 15 (ou seja, o indivíduo apresenta dois cromossomos 15 de um só genitor) ou anormalidades do *imprinting* cromossômico (1,2).

As SPW e SA foram as primeiras desordens genéticas descritas cuja causa é a impressão genômica (3). Ambas foram relatadas através da detecção de uma deleção envolvendo os intervalos entre as bandas 11 e 13 do braço longo (q) do cromossomo 15. Duas alterações genéticas tão iguais não poderiam explicar o fenótipo distinto de ambas as doenças. No fim dos anos 1980, as novas técnicas no diagnóstico genético revelaram que a origem da deleção do cromossomo 15 era diferente em relação aos pais. A deleção envolvendo o cromossomo 15 herdado do pai estava associada à SPW e a deleção envolvendo o cromossomo 15 materno à SA. Os genes responsáveis no cromossomo 15 paterno eram o SNRPN e o NECDIN. A proteína SNRPN é responsável pelo *splicing* do RNA, enquanto o NECDIN é uma proteína nuclear ativa no desenvolvimento cerebral, ambas não existem no SPW. O gene UBE3A, expresso pela mãe, está ligado à ubiquitinação através da proteína UBIQUITINA E3, envolvida na degradação de

proteínas importantes para o sistema nervoso. Essa alteração é responsável pela AS (4,5,6).

Essa síndrome representa a causa genética mais comum de obesidade. Tem incidência de cerca de 1:15.000 a 1:25.000 nascidos vivos e prevalência de 60:1.000.000, com ambos os sexos acometidos igualmente (3,4).

### Diagnóstico diferencial entre síndrome de *Prader Willi* e síndrome de *Angelman* (5,6)

A síndrome de *Prader-Willi* (SPW) tem um fenótipo clínico associado à hipotonia neonatal, retardo de desenvolvimento, polifagia com obesidade, baixa estatura, hipogonadismo hipogonadotrófico, e leve a moderado retardo mental.

A síndrome de *Angelman* (AS), ou síndrome do marionete feliz, cursa com movimentos abruptos, marcha irregular com a parte superior do braço rígida (sinais e sintomas extra-piramidais), hiperatividade, convulsão, ataxia, retardo mental severo com ausência de fala verbal e paroxismos de risos inapropriados.

### TESTES GENÉTICOS

O diagnóstico genético da SPW tem melhorado significativamente desde 1989, quando os testes para os diversos subtipos da síndrome se tornaram acessíveis (5).

A SPW ocorre quando os genes paternos correspondentes estão ausentes, com defeito ou até silenciados. A SPW e a SA são associadas a alterações do cromossomo 15 paterno e materno, respectivamente. As alterações genéticas na SPW são causadas por microdeleções, dissomia uniparental e/ou por mutações na impressão genômica, o que resulta em completa deficiência de expressão de genes críticos paternos (6,7,8). As frequências de cada um estão apresentados na **Tabela 1**.

Deleção paterna do cromossomo 15q11-q13	75%
Dissomia materna	24%
Defeito no centro de imprinting	1%
Translocação	<1%

Tabela 1

A análise cromossômica de alta resolução é feita junto com a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) para detectar deleções e translocação no cromossomo 15 (6). Quando a FISH e a análise do cariótipo são negativas não é possível excluir o diagnóstico, devendo-se realizar a análise de metilação do DNA, única técnica que pode confirmar e rejeitar o diagnóstico de SPW e, portanto, deve ser a investigação de escolha porque apresenta uma sensibilidade superior a 99%. (7,8). Na maioria das vezes, a análise genética, dentre elas a metilação do DNA, é o único meio diagnóstico entre as duas síndromes. Além disso, o estudo é útil para o aconselhamento genético. Se um casal tem um filho com SPW a chance de ter outro é de cerca de 50% (2).

\*Departamento de Clínica Médica do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba  
E-mail: ouvidoriasantacasa@pucpr.br

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado nas características clínicas típicas e confirmado por teste genético. SPW é uma doença multigênica que possui grande variabilidade clínica. As características mudam de paciente para paciente e de acordo com a faixa etária.

No período neonatal ocorre hipotonia axial muscular a tal ponto que até a alimentação torna-se difícil. Nestes casos, a alimentação é realizada através de sonda ou de gastrostomia. Acompanham o quadro letargia, choro e reflexos fracos. O desenvolvimento psicomotor está retardado com dificuldade para sentar, andar e falar. A partir dos 18-36 meses inicia-se o ganho de peso. Na idade escolar inicia-se apetite voraz o que coloca em risco a vida do paciente, pois grande parte deles vai a óbito por hipoventilação alveolar decorrente de extrema obesidade. A deficiência escolar existe, mesmo nos portadores de um QI normal. A hipoplasia do clítoris e lábios menores nas meninas e hipoplasia de pênis e criptorquidia em meninos fazem parte do quadro. Os sinais clínicos incluem aumento da cabeça em relação a circunferência do tórax, diâmetro bifrontal estreito, olhos amendoados, saliva abundante e grossa, mãos e pés pequenos (9).

Além dessas características, baixa estatura, baixa densidade mineral óssea, distúrbios do sono e alterações de comportamento, com "crises temperamentais", auto-agressões são

encontrados, compondo um quadro clínico que torna-se bastante característico e conduz ao diagnóstico. Vale ressaltar que, apesar da insuficiência hipotalâmica, incluindo o hipogonadismo hipogonadotrófico, ser a forma de apresentação mais comum, há poucos casos relatados de puberdade precoce central na SPW. O retardo mental costuma ser leve a moderado, com dificuldade de aprendizado em fase escolar. (10)

A alteração hipotalâmica é responsável pelo fenótipo de baixa estatura e hipogonadismo hipogonadotrófico. Adolescentes e adultos apresentam puberdade incompleta, atrasada ou ausente em homens e mulheres e a infertilidade ocorre na maioria deles. A menarca pode ocorrer após 30 anos de idade. A amenorréia e a oligomenorréia geralmente estão presentes e a produção de hormônios sexuais é baixa ou ausente. Adolescentes e adultos jovens com SPW usualmente parecem mais novos do que sua idade cronológica (8,10,11). Alterações de comportamento e de aprendizado se tornam mais proeminentes durante a adolescência. As crises temperamentais e auto-agressão são observadas, além da compulsão alimentar e obesidade. Sem uma intervenção adequada esses pacientes podem apresentar fatalidades associadas à ingestão alimentar abusiva, como necrose e ruptura gástrica (11).

A **Tabela 2** mostra uma revisão dos critérios diagnósticos realizada em 2001 por *Gunay-Aygun et al* (11)

Do nascimento aos 2 anos	Sucção fraca e hipotonia
2-6 anos	1) Hipotonia com história de sucção fraca 2) Desenvolvimento global atrasado
6-12 anos	1) Hipotonia com história de sucção fraca 2) Desenvolvimento global atrasado 3) Hiperfagia, obsessão por alimentos com obesidade central incontrolada
13 a idade adulta	1) Déficit cognitivo, com retardo mental leve 2) Hiperfagia, obsessão por alimentos com obesidade central incontrolada 3) Hipogonadismo hipotalâmico e comportamento típico
Achados clínicos típicos	Realizar teste genético

**Tabela 2**

*Holm* et al estabeleceram os seguintes critérios pontuados conforme a idade para diagnóstico da SPW. Em crianças com menos de 3 anos de idade, o diagnóstico pode ser feito com 5 pontos (sendo 3 pontos baseados em critérios maiores). Em crianças maiores de 3 anos são necessários 8 pontos (sendo 4 baseados em critérios maiores) (10).

### **Critérios maiores** -1 ponto cada

Sistema nervoso central: hipotonia na infância

Gastrointestinal: dificuldade de sucção

Nutricional: rápido ganho de peso

Crânio Facial: diâmetro frontal estreito, fissuras palpebrais estreitas e canto da boca para baixo

Endócrino: hipogonadismo

Desenvolvimento: atraso do desenvolvimento psicomotor

### **Critérios menores** - 1/2 ponto cada

Neurológico: diminuição dos movimentos fetais e ou letargia na infância

Pulmonar: apnéia do sono

Endócrino: baixa estatura

Dermatológico: hipopigmentação

Ortopédico: mãos e pés pequenos

Oftalmológico: estrabismo, miopia ou esotropia

Oral: saliva viscosa, dificuldades da fala

Psiquiátrica: auto-agressão

### **Critérios de suporte** – 0 pontos

Neurológico: limiar para dor aumentado e eletromiografia normal em vigência da hipotonia

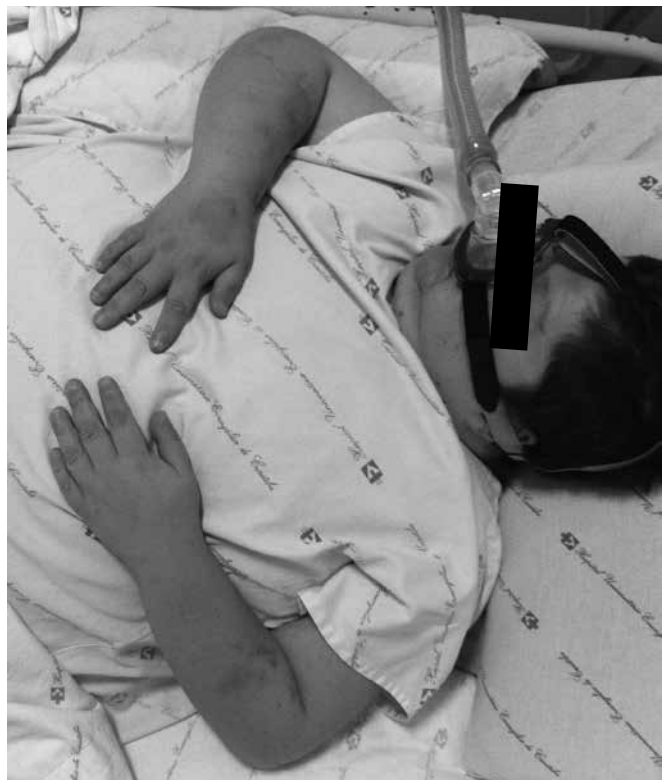
Endócrino: termorregulação alterada, adrenarca prematura, insuficiência adrenal. Osteoporose

Ortopédico: escoliose ou cifose

Desenvolvimento: proficiência em montar quebra-cabeça

Fotos: Paciente masculino com S. P. W.

Acervo do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.



### ASPECTOS METABÓLICOS

Do ponto de vista metabólico, chama a atenção que, apesar de o grau de obesidade, tais crianças não apresentam grande prevalência de resistência à insulina ou diabetes melito tipo 2, talvez pelo fato de terem pouca gordura visceral. Em estudos comparando obesos com a síndrome e obesos com peso comparável sem a SPW, observou-se que obesos sem a SPW apresentavam duas vezes mais *acantosis nigricans*, eram mais hipertensos e tinham maiores índices de insulinemia basal, portanto, muito mais insulino-resistentes (12).

A adiponectina, principal adipoquina do tecido adiposo, está elevada nos portadores de SPW e diminuída nos pacientes grande obesos sem SPW. Esta adipoquina com ação insulino-símile, antiaterogênica e anti-inflamatória aumenta ainda mais com reposição do hormônio de crescimento (13).

Na SPW, a deficiência do hormônio de crescimento (GH) cursa de maneira semelhante ao indivíduo com déficit do GH. Existe redução de massa magra, da concentração de fator de crescimento insulina-símile (IGF-1) e atraso do crescimento

estatural (14,15). Durante a avaliação da produção de GH na SPW, verificou-se uma real deficiência, por provável alteração hipotalâmica, assim como o distúrbio da saciedade e o hipogonadismo hipogonadotrófico (11). O hipogonadismo é hipogonadotrófico com alteração e até abolição da ritmicidade do LH/FSH. SPW do sexo feminino pode ter alguma secreção de gonadotrofinas principalmente do FSH. No sexo masculino, a falta de estímulo das células de *Leydig* pelo LH leva à diminuição da população destas células produtoras de testosterona, sendo portanto o hipogonadismo primário de origem hipotalâmica e secundariamente por alteração testicular (10,11).

Quando o paciente com SPW foi comparado com o obeso sem SPW, observou-se que a produção de IGF-1 neste último é mais elevada do que no paciente com a SPW, possivelmente decorrente do aumento de receptores do IGF1 na grande extensão do tecido gorduroso, responsáveis pela regulação do IGF1 circulante (16).

As concentrações de grelina, produzidas no fundo gástrico, estão elevadas na SPW, ao contrário do que ocorre com o



obeso sem SPW. O aumento da grelina promove diminuição da saciedade. O índice de massa corpórea modula os níveis de grelina plasmática. Em um indivíduo magro e na anorexia nervosa, a grelina está aumentada, enquanto na obesidade, com exceção à SPW, os níveis de grelina estão reduzidos (17). Na SPW existe hipoinsulinemia relativa, hiperghrelinemia diminuição de peptídeos gastrointestinais responsáveis pela saciedade com o PYY. Estudos têm mostrado que a instalação da hiperfagia na SPW não está relacionada com as mudanças nos hormônios periféricos gastrointestinais responsáveis por supressão da fome. Ainda é desconhecido o mecanismo de interação entre o sistema nervoso central, o hipotálamo e os peptídeos gastrointestinais na SPW (18). Uma explicação plausível talvez seja a de atraso no desenvolvimento ou diminuição da sensibilidade do vago, que age como sistema aferente e eferente no complicado eixo hipotálamo estômago e intestino (17,18). A grelina, como é sabido, existe sob duas formas: uma, acilada, com propriedades diabtogênica e supressora da saciedade; e, outra, não acilada, tida por muitos autores como não ativa. Atualmente, revela-se como um verdadeiro hormônio, inibindo, assim como o seu análogo, a secreção de grelina acilada. Portanto, esta forma da grelina é anti diabtogênica e supressora da fome. É possível que no obeso, na SPW, no diabético obeso ocorra disfunção nessa relação (17,18).

## TRATAMENTO

A obesidade na SPW é a maior causa de morbidade e mortalidade. Sua consequência pode levar a falência cardiorrespiratória, *cor pulmonale* provocado pela apnéia obstrutiva do sono, sepse por infecções de pele e pneumonia (18).

Apesar de se reconhecer que um número importante de pacientes com SPW apresenta deficiência de hormônio do crescimento (GH), a razão principal do seu uso é proporcionar melhora da relação entre a massa magra e a massa gorda, com restabelecimento da atividade física, da força muscular e da qualidade de vida. Por outro lado, como a obesidade é o fator que levará tais pacientes ao óbito, deve-se atuar para evitar ou, pelo menos, dificultar o excessivo ganho de peso comumente visto nesta condição clínica.

Existe um déficit de crescimento na síndrome que piora na fase de transição para a puberdade pela ausência dos hormônios sexuais. Portanto o tratamento com GH foi aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) para tratamento do *Prader Willi*. O tratamento com o GH na síndrome não é tão eficiente no ganho em altura, mas sim na redução do peso e aumento da capacidade de realização de exercícios físicos com grande melhora da força muscular e desenvolvimento motor. Contra indicação absoluta para o tratamento inclui: diabetes de difícil controle, grave apnéia do sono, câncer, obesidade mórbida e psicose. A falta de entendimento do *Prader Willi* adulto não contra indica o uso do GH (9,20).

No que se refere à idade de início do tratamento com GH na SPW, tem sido recomendado de início precoce, por volta do segundo ano de vida. Comparando pacientes tratados com não tratados os resultados obtidos foram: aumento da velocidade de crescimento/ano, crescimento do perímetro cefálico mais rápido, aumento da massa magra, redução da massa gorda e melhora da linguagem e função cognitiva no grupo tratado com GH (19,20).

Seus efeitos no perfil lipídico implicam em redução de colesterol total, LDL e triglicérides, relacionados com a perda de peso, que são fatores importantes na redução do risco cardiometabólico. Não houve relato de aumento do HDL (21).

Ocorreram óbitos durante a reposição do GH na SPW, atribuídos a complicações inerentes à síndrome. Os números apresentados não mostraram diferenças entre os óbitos encontrados durante o tratamento de crianças com déficit de GH. Durante o tratamento, recomenda-se a monitoração com IGF1, que deve ser mantido em níveis plasmáticos apropriados para

a idade (16). O uso do GH pode fazer hipertrofia de adenóides e amígdalas, o que pode piorar a apnéia do sono. Alguns autores relatam piora da escoliose com o uso do hormônio, outros relatam piora da mesma com o evoluir da idade na SPW.

É recomendado, antes de iniciar terapia com GH, realizar polissonografia, avaliação do otorrinolaringologista, glicemia de jejum e teste oral de tolerância a glicose, dosar IGF-1, T4 livre, TSH, Rx de coluna vertebral e ecocardiograma. A terapia não deve ser iniciada na presença de apnéia obstrutiva do sono, hipertrofia de adenóide, e escoliose instável. Durante o acompanhamento do caso é fundamental a monitorização periódica.

Uma equipe multidisciplinar é de extrema importância para os cuidados desses pacientes. Cada profissional tem seu papel e se torna essencial para o manejo das complicações inerentes à síndrome, de acordo com a necessidade individual.

A manutenção de um adequado balanço nutricional é fundamental, de acordo com a idade do paciente. Nos primeiros meses de vida ocorre uma dificuldade em sugar o leite da mãe, sendo de fundamental importância manter a alimentação por meio de sondas ou, até mesmo, considerando o risco, realizar gastrostomia. Essas crianças podem necessitar de suporte por alguns meses. O suporte motor e fisioterapia se mostram efetivos e devem ser estimulados.

A medida que passam os anos e a criança inicia com hiperfagia. O objetivo é limitar o excesso de comida. A educação dos pais, parentes e amigos unido ao acompanhamento nutricional são de grande importância. O uso de medicamentos anorexígenos não mostraram resultados até o momento. A cirurgia bariátrica com bandagem gástrica ou *bypass* não reduz a hiperfagia ou o ganho de peso a longo prazo e estão associadas a grande morbidade. (24,25). Alguns relatos mostram sucesso nas derivações biliarpancreáticas em perda de peso, porém são frequentes as complicações. A cirurgia deve ser realizada apenas se o excesso de peso se torna um risco de morte. O exercício físico e a realização de esportes fazem parte do tratamento, tendo resultado em perda de peso, melhora da função física e na socialização. Pacientes com SPW apresentam baixa mineralização óssea e têm maior risco de osteoporose, achados que dão suporte para a necessidade de hormonioterapia, particularmente hormônios sexuais. (26)

A terapia psicológica tem especial atenção nos pacientes portadores da síndrome. O comportamento manipulador, compulsivo e a dificuldade em mudanças nas atividades de rotina devem ser acompanhados por especialistas, como psicólogos e psiquiatras. Alguns adolescentes e adultos necessitam de medicamentos como benzodiazepínicos, antipsicóticos, estabilizadores de humor e inibidores da recaptação de serotonina. O uso do topiramato ajuda no combate as auto-agressões. (27)

O uso de agonistas do GLP1 em SPW obesos e diabéticos obteve um melhor controle da glicemia e estabilização do ganho de peso. Em um estudo, o uso do Liraglutide diminuiu os níveis séricos da grelina com diminuição da glicemia de jejum e pós-prandial (28).

## CONCLUSÃO

A SPW acarreta grandes repercussões clínicas e psicológicas ao portador e aos familiares. O diagnóstico precoce, aconselhamento familiar e a introdução de uma abordagem multidisciplinar é de extrema importância. O conjunto de terapias profissionais, principalmente nutricional e psicológica, associado à reposição hormonal acarretam mudanças na qualidade de vida, melhora funcional, redução de peso e melhora na socialização, acarretando, por consequência, redução da morbidade e mortalidade desses indivíduos. O uso de GH nesta síndrome tem sido indicado precocemente e tem mostrado benefícios significativos. No entanto, cuidados especiais devem ser tomados quanto ao acompanhamento e às indicações e contra-indicações da terapia. Quando respeitado tais aspectos, a tendência é a obtenção de boa resposta e com menores riscos.

## Referências

- Prader A, Labhart A, Willi H: Ein syndrome von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myotonierartigem zustand im neugeborenenalter. **Schweiz Med Wochens** 1956, 86:1260-1261.
- Gillessen-Kaesbach G, Gross S, Kaya-Westerloh S, Passarge E, Horsthemke B. DNA methylation based testing of 450 patients suspected of having Prader-Willi syndrome. **J Med Genet.** 1995;32:88-92.
- Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, Fryns JP: Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. **Eur J Hum Genet** 2004, 12(3):238-240.
- Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H: Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health region. **J Med Genet** 2001, 38(11):792-798.
- Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader Willi syndrome. **Eur J Hum Genet** 2009;17:3-13.
- Butler MG: High resolution chromosome analysis and fluorescence in situ hybridization in patient referred for Prader Willi or Angelman syndrome. **Am J Med Genet** 1995, 56(4):420-422.
- Utler MG, Bittel DC, Kibiryeveva N, Talebizadeh Z, Thompson T: Behavioral differences among subjects with Prader Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. **Pediatrics** 2004, 113:565-573.
- Glenn CC, Saitoh S, Jong MT, Filbrandt MM, Surti U, Driscoll DJ, Nicholl RD: Gene structure, DNA methylation and imprinted expression of the human SNRPN gene. **Am J Hum Genet** 1996, 58(2):335-346.
- Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. **Am J Med Genet** 2007;143:443-8.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F: Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. **Pediatrics** 1993, 91(2):398-402.
- M. Gunay-Aygun, S. Schwartz, S. Heeger, M. A. O'Riordan, and S. B. Cassidy, The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria **Pediatrics** 2001; 108, (5), E92
- Krochik AG, Ozuna B, Torrado M, Chertkoff I, Mazza C. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2006;19:911-8.
- Festen DA, van Toorenbergen A, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. **J Clin Endocrinol Metab.** 2007; 92(4):1549-54.
- Allen DB, Carrel AI. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: a critical appraisal. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2004;17:1297-306.
- Carrel AI, Allen DB. Prader-Willi syndrome: how does growth hormone affect body composition and physical function? **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2001;14:1445-51.
- Klötting N, Koch L, Wunderlich T, Kern M, Ruschke K, Krone W, Brüning JC, Blüher M Autocrine IGF-1 action in adipocytes controls systemic IGF-1 concentrations and growth **Diabetes.** 2008 Aug;57(8):2074-82.
- Nonogaki K. Ghrelin and feedback systems. **Bitam Horm.** 2008;77:149-70. .
- Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome **Int J Obes** (Lond). 2012 Dec;36(12):1564-70.
- Lee PDK Endocrine and metabolic aspects of Prader-Willi syndrome. 1995 In: Greenswag LR, Alexander RC, eds. Management of Prader-Willi syndrome. New York: **Springer-Verlag**; 32-57
- Meyersse Whitman BY, Carrel AI, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. **Am J Med Genet.** 2007;143:443-8.
- Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, et al. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. **J Pediatr.** 2006;149:324-9
- Riedl S, Blümel P, Zwiauer K, Frisch H. death in two female Prader-Willi syndrome patients during the early phase of growth hormone treatment. **Acta Paediatr.** 2005;94:974-7.
- Grugni G, Livieri C, Corrias A, Aartorio A, Crinò A. Genetic obesity study group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Death during GH therapy in children with Prader-Willi syndrome: description of two new cases. **J Endocrinol Invest.** 2005;28:554-7.
- Papavramidis ST, Kotidis EV, and Gamvros O Prader Willi syndrome-associated obesity treated by biliopancreatic diversion with duodenal switch. Case report and literature review **Journal of Pediatric Surgery** 2006; 41,153- 1158.
- Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, and Klish W Critical analysis of bariatric procedures in Prader Willi syndrome **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition** 2008;46:80-83
- Butler MG, Haber L, Mernaugh RM., Carlson R et al. Decreased bone mineral density in Prader Willi syndrome: comparison with obese subjects **American Journal of Medical Genetics** 2001;103,216-222,
- Shapira NA, Lessig MC, Lewis MH et al. Effects of topiramate in adults with PraderWilli syndrome, **American Journal on Mental Retardation** 2004;109, 301-309
- Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S The glucagon-like peptide- 1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome **Endocr J.** 2012;59(10):889-94

Recebido em: 05-08-2013

Revisado em: 08-08-2013

Aceito em: 15-08-2013

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Rômulo Francisco de Almeida Torres

Alameda Augusto Stelfeld 2134

CEP 80730150 Curitiba-PR

# CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

## INCIDENTALOMAS ADRENAIS: PROPOSTA DE PROTOCOLO

### ADRENAL INCIDENTALOMA: PROTOCOL DESIGN

ANA PAULA KANNENBERG\*

Descritores: Incidentaloma adrenal, Massa adrenal, Feocromocitoma, Câncer de adrenal  
Key words: Adrenal incidentaloma, Adrenal mass, Pheochromocytoma, Adrenal cancer

#### Resumo

O autor apresenta uma revisão da literatura e propõe um protocolo no atendimento baseado na atividade secretora ou não do tumor. Os exames de imagem são revisados com novas propostas de interpretação. Recomendações clínicas são feitas para melhor manejo dos incidentalomas adrenais. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1623-1628.**

#### Abstract

The author reviews the literature and proposes a protocol based on the secretory activity of the tumor or not. Imaging tests are reviewed with new proposals for interpretation. Clinical recommendations are made for better management of adrenal incidentalomas. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1623-1628.**

#### DEFINIÇÃO

Incidentalomas adrenais são massas adrenais de 1 cm ou mais de diâmetro descobertas ao acaso durante exames de imagem para investigação de distúrbio não relacionado com patologias adrenais. A maioria são lesões benignas e não funcionantes (1).

#### PREVALÊNCIA

A prevalência de massas adrenais identificadas em necropsias eleva-se com a idade: menos de 1 % em indivíduos menores de 30 anos e cerca de 7% com 70 anos ou mais. Os incidentalomas adrenais têm sido detectados em até 4% das tomografias computadorizadas abdominais (1,2). Em estudos radiológicos a frequência é de 4% no adulto jovem e de 10% em torno da quinta até a sétima década (3,4). Em crianças a prevalência é 0.3-0.4% de todos os tumores. (5). O adenocarcinoma adrenal representa cerca 1.3% de todas as lesões malignas antes dos 20 anos, com pico de frequência em crianças menores de 4 anos.

#### ETIOLOGIA (2,3,4,6)

ADENOMA ADRENAL	41%
LESÕES METASTÁTICAS	19%
CARCINOMA ADRENAL	10%
MIELOLIPOMAS	9%
FEOCROMOCITOMA	8%

Adaptado de referência 3

#### Adenomas adrenais

- Pequenos, com diâmetro médio de 2 – 3 cm
- Maioria são não funcionantes
- 5 – 24% secretam cortisol

- 1,6 – 3,3% secretam mineralocorticóides
- Adenomas secretores de androgênios ou estrogênios são extremamente raros.

#### Carcinomas adrenais

- Raro: 0,05 – 0,2 % de todos os cânceres
- Incidência: 0,6 – 2 casos/1 milhão/ano
- Mais frequente no sexo feminino (65 – 90%)
- Distribuição bimodal: crianças menores de 5 anos e adultos nas 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> décadas
- Prognóstico desfavorável, com sobrevida média de 18 meses. Cerca de 75% apresentam metástases ao diagnóstico.
- Entre 1004 casos de incidentaloma adrenal, o diâmetro médio dos carcinomas foi de 7,5 cm e 90% tinham mais de 4 cm.
- 94% são funcionantes:
- 45% secretam cortisol
- 45% secretam cortisol e androgênios
- 10% secretam apenas androgênios
- \*Lesões secretoras de estrogênio (levando à feminização) e de mineralocorticóides são raras.

#### Metástases

- As adrenais são locais frequentes de metástases de várias neoplasias, principalmente de pulmão, rins, mama, trato gastrointestinal, melanoma e linfoma.
- São geralmente bilaterais e maiores do que 3 cm
- É a principal causa de incidentaloma em pacientes com história de neoplasia (50 – 75%).

#### Mielolipomas

- São tumores benignos compostos por gordura e tecido hematopoético em proporções variadas.
- A maioria é não funcionante
- Crescimento lento e em geral não excedem 5 cm.

#### Feocromocitoma

- Tumores secretores de catecolaminas
- 10% bilaterais
- 10% malignos
- Sintomas: cefaléia, diaforese, palpitações, nervosismo. Hipertensão ocorre em cerca de 90% dos casos e pode ser mantida ou intermitente.
- Diâmetro médio de 5 cm
- Sempre deve ser pesquisado no incidentaloma adrenal.

#### Pseudoincidentalomas adrenais

- Raramente, alguns achados de imagem podem simular massas adrenais, como nódulo hepático regenerativo, angiomiolipoma do rim, linfoma periadrenal, cisto broncogênico subdiafragmático, nódulos decorrentes de esplenose pós esplenectomia e o fundo gástrico.

Um estudo com 380 casos de incidentalomas adrenais submetidos à cirurgia mostrou **Tabela:**

\*Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: anakannenber@yahoo.com.br

HISTOLOGIA	DIÂMETRO MÉDIO
ADENOMA ADRENAL	3,5 CM
FEOCROMOCITOMA	5,0 CM
MILOLIPOMA	5,0 CM
METÁSTASE	6,4 CM
CARCINOMA ADRENAL	7,5 CM

Adaptado de referência 3

### Massas adrenais bilaterais

#### Lesões não funcionantes

- Metástases
- Infecções (tuberculose, fúngicas)
- Linfomas
- Hemorragia
- Doenças infiltrativas
- Adenomas adrenais (menos comum)
- Carcinomas adrenais (2 – 10%)
- Mielolipomas (10%)

#### Lesões funcionantes

- Síndrome de *Cushing* ACTH dependente
- Hiperplasia adrenal congênita (deficiência de 21-hidro-xilase)
- Feocromocitoma (10% bilateral)
- Síndrome de *Conn* (forma hiperplásica)
- Doença adrenal micronodular
- Hipertrofia adrenal bilateral idiopática

### INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM DOS INCIDENTALOMAS ADRENAIS

A principal preocupação diagnóstica é identificar se a lesão representa um tumor maligno e/ou funcionante. Os exames de imagem apresentam razoável sensibilidade e especificidade, porém não conseguem distinguir carcinomas adrenais de metástases. No encontro de um incidentaloma adrenal mesmo em tumores pequenos e com evidência de ser tumor não secretor é necessário a monitoração no crescimento do tumor por um longo período de observação, pelo menos a cada 6 meses inicialmente (6)

### Ultrasonografia

O diagnóstico de nódulo em adrenal depende da habilidade do ecografista. A presença de gás intra-abdominal e obesidade diminuem a acurácia. A sensibilidade é de 65% para massa menores que 3 cm e de 100% para massas maiores que 3 cm. Além disso, não diferencia massas malignas de benignas (7)

### Tabela apresentando diagnóstico diferencial entre os IAs

Adaptado de referência 3

Adenoma adrenal	Carcinoma adrenal	Feocromocitoma	Metástases
< 3 cm	> 4 cm	> 3 cm	> 3 cm
Redondo, margens bem definidas	Irregular, margens mal definidas	Redondo, margens bem definidas	Oval ou irregular, margens mal definidas
Textura homogênea	Textura heterogênea	Textura heterogênea	Textura heterogênea
Em geral, solitário, unilateral	Em geral, solitário, unilateral	Em geral, solitário, unilateral	Frequentemente bilateral
< 10 HU	> 10 HU ( em geral > 25 HU)	> 10 HU ( em geral > 25 HU)	> 10 HU ( em geral > 25 HU)
Crescimento < 1 cm/ano	Crescimento > 2 cm / ano	Crescimento 0,5-1 cm /ano	Crescimento Variável

### Tomografia Computadorizada (TC)

É o método de escolha para o estudo das adrenais, no que se refere a sua localização, tamanho e forma. Fornece, entretanto, pouca informação sobre a natureza da massa. Uma característica importante a respeito dos adenomas adrenais é o seu conteúdo com grande quantidade intracelular de lipídios, o que possibilita a avaliação do valor de atenuação sem contraste das lesões na TC, expressa pelas unidades de *Hounsfield* (HU) (8) A técnica clássica de aplicação de contraste nos dá a perfeita idéia a respeito do tamanho tumoral. No entanto, as recomendações da obtenção de imagens que possam distinguir a etiologia tumoral deverão ser realizadas com um corte de pelo menos 3-5 mm de espessura, o que não é obtido pela tomografia clássica com contraste (9,10). Densidade  $\leq 10$  HU tem uma melhor acurácia com especificidade 50-100% e sensibilidade de 96-100% o que foi comprovado em seis estudos com 730 pacientes (11). No entanto, lesões com densidade 10 HU são consideradas, pela técnica clássica, indeterminadas, necessitando exames de imagem com melhor acurácia para o diagnóstico (11). A tomografia que emprega a técnica de *washout* em imagens de demora contribui para o diagnóstico entre massas benignas e malignas devido ao tempo de demora, isto é, o *washout* é mais rápido nos tumores benignos dos que nos malignos. Um tempo de 10-15 minutos após administração do contraste é o mais aceito pelos pesquisadores (11,12).

### Ressonância Magnética (RM)

Sua acurácia é comparável à tomografia na distinção de massa malignas das benignas (10).

A técnica de *chemical-shift* baseia-se no princípio de diferentes taxas de frequência de ressonância dos prótons em moléculas de triglicerídios e na água. Tem sido proposta para diferenciar lesões benignas das malignas, sendo mais efetiva do que as técnicas convencionais baseadas em intensidade de sinais. A técnica de *chemical-shift* é superior às outras técnicas na avaliação de massas malignas com um valor de atenuação > 30 HU (13). Quando o tumor é rico em lipídios sua acurácia é idêntica às outras técnicas, inclusive por TC, porém tem sido demonstrado que em uma atenuação > 30 HU a *chemical-shift* é superior as demais (11,13). O tecido adrenal normal visualizado em T1 é de baixa intensidade ou "escuro" em relação ao fígado. Em T2, o tecido adrenal normal, o tecido adrenal hiperplásico e os tumores benignos permanecem "escuras".

Carcinomas adrenais, metástases e feocromocitomas geralmente mostram um sinal com intensidade aumentada ("brilhantes) em relação ao fígado em T2. A proposta do critério de hiperintensidade em relação a T2 tem sido indicada na maioria dos estudos (9,10,11,13).

Comparando-se a TC clássica e a RM ambos baseados na detecção de lipídios intra tumoral, os estudos mostram dificuldade em evidenciar qual dos testes seria mais acurado. No entanto a técnica por TC é a mais usada para o primeiro estudo de imagem adrenal (2,11).



**Vascularidade na tomografia com contraste**

Pouco vascularizado	Usualmente vascularizado	Usualmente vascularizado	Usualmente vascularizado
---------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Rapidez do clareamento do contraste - washout**

> 50% após 10 minutos	< 50% após 10 minutos	< 50% após 10 minutos	< 50% após 10 minutos
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

**Aspecto à ressonância magnética**

Isointenso em T2	Hiperintenso em T2	↑↑ Hiperintenso em T2	Hiperintenso em T2
------------------	--------------------	-----------------------	--------------------

**Necrose, hemorragia ou calcificações**

Raras	Comuns	Hemorragia e áreas císticas são comuns	Hemorragia e áreas císticas são comuns
-------	--------	--	--

**Outros exames:**

**Cintilografia com NP-59: 131I-6-iodomethyl-norcholesterol(NP-59) e 75Se-selenomethyl-19-norcholesterol:** detecta imagens precoces morfofuncionais da córtex adrenal. O aumento da captação do radio-traçador unilateral tem sido observada como característica benigna de um adenoma ou hiperplasia nodular. A obtenção de um padrão distorcido ou não captante é característico de lesões malignas. Devido ao baixo poder de resolução da cintilografia nas lesões menores do que 2cm, o diagnóstico por este tipo de imagem perde sua acurácia. Devido ao seu alto custo, tempo de realização dos exames e a desvantagem do excesso de radiação, estes exames são pouco empregados pela maioria dos centros (11). Cintilografia com <sup>123</sup>I-MIBG, <sup>131</sup>I-MIBG e OctreoScan são usados para detecção de tumores medulares como o feocromocitoma. A sensibilidade do exame para diagnóstico do feocromocitoma é de sensibilidade de 87% e especificidade de 95%. (2). Seu alto custo inviabiliza sua realização.

**PET scan**

18F-FDG PET é baseado na captação da glicose usando padrões pré estabelecidos de captação ou pela análise visual qualitativa de FDG captada pelo fígado. O aumento da captação da glicose é visto nas lesões malignas. A sensibilidade e a especificidade do *Pet scan* detectar lesões malignas é de 93-100% e 80-100%, respectivamente. Lesões necróticas ou hemorrágicas de adrenal podem produzir um resultado falso negativo pela captação diminuída da glicose. Em lesões < que 1 cm, como as metastáticas, podem ter uma captação menor que a do fígado e resultar também em falso negativo. Estudos recentes mostram que uma atividade de captação de 1.45-1.60 da adrenal em relação ao fígado é altamente preditiva para lesão benigna. O uso do PET CT alia o exame de atividade metabólica (*PET*) ao de estudo morfológico (TC) e também da região anatômica definida pelo padrão de captação da glicose (11,14). A sensibilidade do 18FDG *PET* é moderada, no diagnóstico de lesões muito pequenas e do falso positivo obtido em imagens de certos adenomas e feocromocitoma. Este tipo de imagem tem impedido a execução de cirurgias desnecessárias em pacientes com exploração pela TC incerta ou exames hormonais sem diagnóstico, principalmente no caso de certos feocromocitomas (14). Para diferenciação de tumores corticais e medulares têm-se utilizado o metomidato como contraste no PET, o qual se liga as enzimas CYP11B (15).

**BIÓPSIA PERCUTÂNEA POR AGULHA FINA (BPAF)**

O uso da BPAF tem sido limitado aos casos em que os aspectos da imagem sugeriram infecção ou metástase, em pacientes com doença maligna extra adrenal e ainda no diagnóstico de tumores raros de adrenal. A limitação do exame consiste em não conseguir diferenciar adenoma de carcinoma adrenal

primário. As complicações do procedimento são raras, mas potencialmente graves como hemorragia, infecção, pneumotórax e pancreatite. Antes do procedimento deve-se descartar a existência de feocromocitoma pelo risco de crise hipertensiva letal por liberação de catecolaminas (11,16).

**DIAGNÓSTICO POR AVALIAÇÃO HORMONAL****Incidentalomas adrenais funcionantes são devido a:**

- Adenoma secretor de cortisol – 61%
- Feocromocitoma – 28%
- Aldosteronoma – 10 %

\*Adenomas adrenais secretores de hormônios sexuais são bastante raros.

\*Também infrequentes são os carcinomas secretores de androgênios. Nestes casos, os pacientes geralmente têm manifestações de virilização, o que torna improvável que esses tumores se apresentem como incidentalomas. Assim, a dosagem de rotina de testosterona e estradiol não está recomendada nos incidentalomas adrenais.

O diagnóstico mais difícil para o incidentaloma é a síndrome de *Cushing*, principalmente no estadió subclínico da doença. O hiperaldosteronismo primário apresenta-se com hipertensão e hipocalemia, tendo assim o diagnóstico clínico. Este é amparado pelas dosagens hormonais de renina e aldosterona (11). O screening para feocromocitoma deverá ser realizado até mesmo em pacientes normotensos diagnosticados com incidentaloma de adrenal (17).

**Feocromocitoma (feo)**

Dosagem das metanefrinas fracionadas urinárias (sensibilidade de 97%), metanefrinas livres plasmáticas (sensibilidade de 99%) e se possível catecolaminas urinárias 24h. Se as dosagens forem normais, é possível excluir feo. Resultado 4 vezes acima dos valores de referência estabelece o diagnóstico. Em pacientes com difícil interpretação das dosagens hormonais ou com falso positivo, na ausência de clínica para feo, as dosagens hormonais devem ser repetidas. Testes adicionais devem ser realizados para confirmação se os resultados forem positivos nos testes de rastreamento (19). Cerca de 30% permanecem silenciosos sem aparência específica nos exames de imagem e, apesar de benignos na sua grande maioria, crescem de 0.5 a 1.0 cm/ano. Portanto, os testes de rastreamento para feo devem ser repetidos durante o período de observação destes tumores (11).

**Aldosteronomas (hiperaldo)**

Todo incidentaloma com hipertensão deverá ter diagnóstico descartado para hiperaldo principalmente se associado à hipocalemia. Entretanto, hiperaldosteronismo primário normocalêmico é comum (20 – 50% dos casos) ou hipocalemia sem hipertensão também tem sido relatada. As medidas de potássio sérico, concentração plasmática de aldosterona (AP) e ativida-

de plasmática de renina (APR) ou concentração direta de renina devem ser efetuadas. Estas dosagens deverão ser realizadas após a correção da hipocalcemia (se estiver presente), dieta de sal, descontinuação da espirolactona por 6 semanas e retirada de outros hipotensores por 4 semanas. A substituição por doxazosin e verapamil pode ser feita (20).

Relação aldosterona/ atividade de renina > 30 (aldosterona em ng/ml e APR em ng/ml/h) ou 3.7 (AP ng/ml e concentração direta de renina em ng/L) e AP > 12 ng/dL é altamente sugestivo de aldosteronoma (21).

### Tumores secretores de cortisol

Os testes de rastreamento para hipercortisolismo devem ser realizados na vigência de 4 dos sintomas abaixo (22):

- Equimoses
- Pletora facial
- Miopatia proximal e ou fraqueza muscular
- Estrias vinhosas com mais de 1 cm de largura

O teste de rastreamento mais recomendado e usado é o de supressão com 1 mg de dexametasona (dexa), com ponto de corte de 1,8µg/dL (sensibilidade 95%). Não existe definição de qual teste com dexametasona é melhor (1mg ao deitar ou durante 2 dias). O *cut off* mais baixo possibilita o encontro de falso positivo, principalmente diante de grandes obesos, depressivos ou alcoólatras.

### Síndrome de Cushing subclínico

É a patologia mais associada a incidentalomas adrenais. A ausência ou mesmo insignificantes sinais e sintomas de hipercortisolismo tornam o diagnóstico muito difícil. O teste recomendado é o da dexa 1mg/meia noite. A dosagem de cortisol livre urinário (3 amostras) é insensível para *Cushing* subclínico. Se os resultados dos testes de rastreamento forem duvidosos, prosseguir a investigação com outros exames, tais como o teste de supressão com 2 mg de dexa, avaliação do eixo através da dosagem do DHEA-S e mensuração do ACTH. O encontro de DHEA-S baixo (cuidado nos idosos) e ACTH suprimido fazem o diagnóstico de *Cushing* (23). Cortisol salivar dosado à meia noite é um exame de alta sensibilidade e deve ser realizado em pacientes com suspeita de *Cushing* e portadores de incidentaloma adrenal (11).

### Síndrome de Cushing

Cursa com maior prevalência de obesidade, hipertensão, dislipidemia, *diabetes mellitus* ou intolerância à glicose e osteopenia. Diante destes sinais e sintomas os testes de investigação para hipercortisolismo (já citados acima) e investigação do eixo, se supresso ou não, deverão ser realizados (1,2,11).

### MANEJO DOS INCIDENTALOMAS

O que é o verdadeiro no manejo de um incidentaloma de adrenal (2,6,11,17,18,24,25)?

- \*Massa tumoral que exhibe crescimento lento não é maligna
- \*Secreção endócrina não é sinal de malignidade.
- \*Cerca de 4% das lesões são lesões císticas ou pseudotumores.
- \*Uma lesão adrenal qualificada como benigna dificilmente torna-se maligna.
- \*A probabilidade de um tumor não secretante tornar-se secretor é nula.
- \*Tumores ≥ 3cm têm maior chance de desenvolver atividade secretória.
- \*Hipersecreção de cortisol pode ser detectada em massa ≥ 3cm com pico de risco de 3-4 anos pós detecção da massa tumoral.
- \**Cushing* subclínico pode ter um crescimento insidioso.
- \*Carcinomas de adrenal têm crescimento rápido, mais de 2 cm/ano e sobreviva em 5 anos menor que 50%. Porém, se for descoberto precocemente pode ser curado.
- \*A maioria das massas biopsiadas são benignas.

\* Feocromocitomas: se não forem tratados corretamente têm alta morbimortalidade. Crescem de 0.5-1.0 cm/ano, 30% são silenciosos e sem aparência específica por imagem .

\*Adenomas adrenais clinicamente inaparentes são secretores cíclicos de cortisol.

\* *Cushing* cíclico deve ser submetido à cirurgia. Caso o paciente recuse, por ser assintomático, deverá ser observado e se houver aparecimento de sintomas durante a observação a cirurgia deverá ser indicada, pois o risco de mortalidade está aumentado pela hipertensão arterial e diabetes.

### INDICAÇÕES DE CIRURGIA

#### **Funcionantes** (2,11,20, 21,22,23)

- Feocromocitoma
- Aldosteronoma
- Síndrome de Cushing subclínico (controverso): jovens (< 40) ou aqueles com história recente de ganho de peso, obesidade considerável, hipertensão, diabetes, osteopenia.

#### **Não funcionantes** (2,5,6,11)

- Tamanho > 4 cm
- Crescimento significativo de lesões menores durante o seguimento (> 0.8 cm em 3 a 12 meses)
- Sinais de malignidade à tomografia (necrose e hemorragia intratumorais; margens irregulares ou com infiltração)

### CIRURGIA

A adrenalectomia laparoscópica é segura, pós-operatório pouco doloroso, poucos dias de internamento, resultado cosmético muito bom e em mãos experientes é a indicada para tumores adrenais benignos. Portadores de síndrome de Cushing deverão fazer reposição com glicocorticóide (1-2 meses) quando novos testes de reavaliação deverão ser requeridos . Nos adenomas não funcionantes pode-se fazer uso de corticosteróide por 1-2 meses e ter seu eixo avaliado em 3-6 meses pó(26)

### PÓS-OPERATÓRIO

Insuficiência adrenal pode ocorrer após a cirurgia em pacientes com hipercortisolismo subclínico, devido à supressão da glândula contralateral. Por isso, tem sido recomendada a administração de glicocorticóides no pós-operatório.

### SEGUIMENTO DOS PACIENTES NÃO SUBMETIDOS À CIRURGIA

- Controverso
- Objetivo: avaliar crescimento tumoral e aparecimento ou progressão da atividade hormonal.
  - Lesões com características benignas: convém reavaliação por imagem e bioquímica após 1 ano, com acompanhamento posterior para alterações clínicas. Nessa situação o risco de malignidade ou hiperfunção subsequentes é quase nulo.
  - Lesões maiores e/ou com características radiológicas indeterminadas seria mais apropriado realizar uma nova TC após 3, 12 e 24 meses.
  - Muitos recomendam TC anual por 4 – 5 anos. Atualmente a nova recomendação é de que massas adrenais ≤ 2 cm e densidade ≤ 10 HU com uma clara aparência benigna, a investigação hormonal e por imagem devem cessar após 1 ano de seguimento.
  - Tem sido recomendado que, na pesquisa de hiperatividade endócrina, realize-se avaliação hormonal anual por 4- 5 anos. Essa avaliação deve constar do teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona e dosagem de metanefrinas livres plasmáticas ou urinárias. Demais exames devem ser solicitados de acordo com avaliação clínica.

### RECOMENDAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DO INCIDENTALOMA ADRENAL (IA) (2,11,23,25,26,27,28,29)

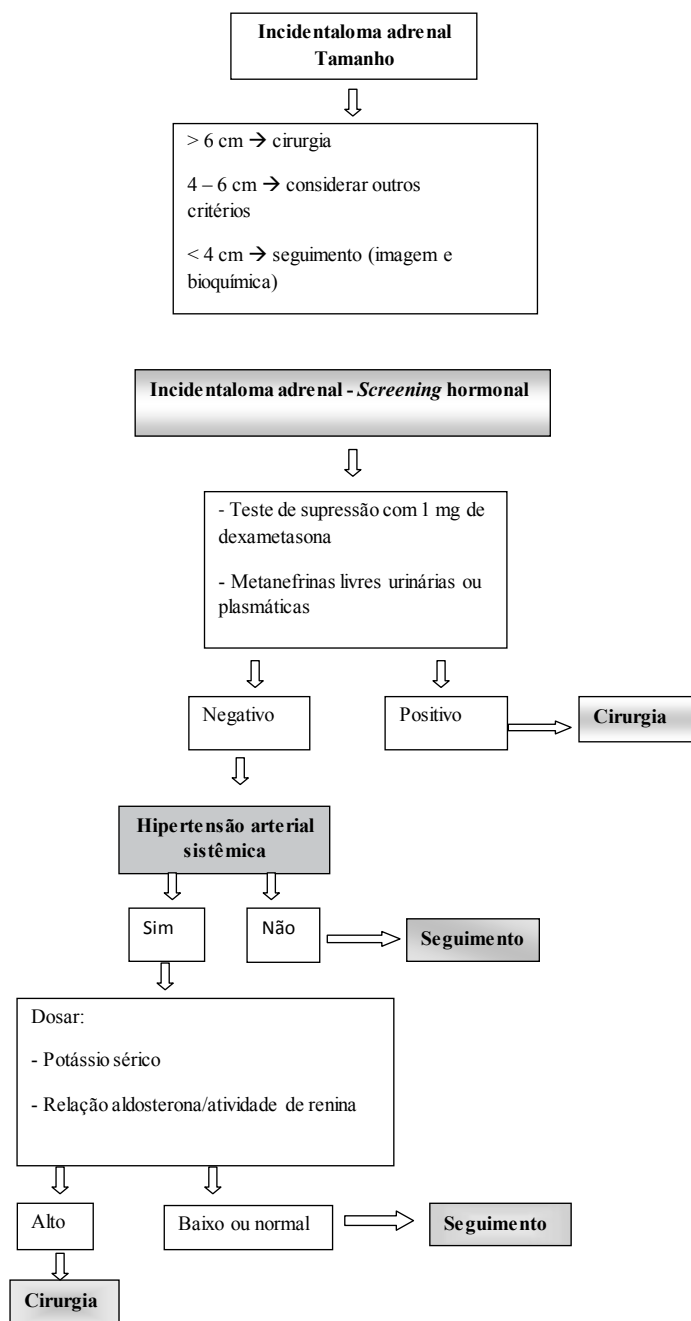
- Malignidade tem que ser excluída em crianças com IA
- Excluir metástase em paciente oncológico com IA
- Ultrasonografia não deve ser usada de rotina para diagnóstico e seguimento do IA
  - A atenuação de < 10 HU em TC com cortes mais finos é sensível o bastante para o diagnóstico de adenoma adrenal
  - A técnica do *washout* na TC deve ser usada para IA com altos valores de atenuação
  - O PET ou PET CT deve ser recomendado quando os demais exames de imagem forem inconclusivos
  - A cintilografia não deve ser usada como rotina, apenas em vigência de clínica com dosagens hormonais não diagnósticas
  - A biópsia só deve ser recomendada diante de forte suspeita de malignidade
- Feocromocitoma deve ser investigado em todo IA
- Prova de supressão com 1 mg de dexametasona é o indicado no rastreamento de *Cushing* subclínico
- Não prosseguir na investigação se o resultado do teste de supressão seja  $\leq 1.8$  ug/dl
- Teste de supressão situado entre 1.8 e 5 ug/dl deverão ser

- repetidos e/ou prosseguir a investigação para hipercortisolismo
  - Massas volumosas ou suspeitas devem ser encaminhadas para cirurgia
  - Repetir exame de imagem para observar o crescimento do tumor (não é necessário se o diagnóstico for de cisto ou mielolipoma)
  - Se houver crescimento tumoral  $\geq 1$ cm durante o seguimento a cirurgia deve ser indicada
  - A adrenalectomia laparoscópica é altamente recomendada em IA benigno

**CONCLUSÃO**

O avanço da pesquisa por imagem trouxe o diagnóstico de uma nova patologia que, descoberta ao acaso, sem quaisquer sinais ou sintomas clínicos, modifica a vida do paciente e coloca o médico a desvendar um quebra-cabeças muitas vezes de difícil solução. O incidentaloma adrenal como qualquer massa tumoral deve ter sua etiologia diagnosticada e se não for possível o “incidental” transforma seu portador em um paciente real que deve ser observado por um período de tempo.

**Fluxograma sugerido para o protocolo** (adaptado de ref 11)



## Referências

1. Lucio Vilar Manuseio dos Incidentalomas Adrenais **Endocrinologia Clínica** 5a. Edição 2013; 34: 384 – 98.
2. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ Adrenal incidentalomas **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism** 2012; 26 69-82
3. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al., on behalf of The Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. **J Clin Endocrinol Metab.** 2000;85:637-44
4. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV, Angeli A & Terzolo M. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series **Journal of Endocrinological Investigation** 2006; 29 298-302.
5. Michalkiewicz E, Sandrini B, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MAD, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C & Ribeiro RC. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the international pediatric adrenocortical tumor registry. **Journal of Clinical Oncology** 2004; 22 838-845
6. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E & Kharlip J. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. **Endocrine Practice** 2009;15 1-20.
7. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Ali` A, Terzolo M., Osella G & Angeli A. What is the role of ultrasonography in the follow up of adrenal incidentalomas? **Urology** 1999;54,612–616.
8. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, Halpern EF, Mueller PR, Hahn PF & Boland GW. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. **Radiology** 2006; 238, 578–585
9. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G & Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism** 2009 23 233-243.
10. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN & Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. **American Journal of Roentgenology** 2004;183,215–219.
11. M Terzolo, A Stigliano, I Chiodini, P Loli, L Furlani, G Arnaldi, G Reimondo, A Pia, V Toscano, M Zini, G Borretta, E Papini, P Garofalo, B Allolio, B Dupas, F Mantero, and A Tabarin AME Position Statement on adrenal incidentaloma **European Journal of Endocrinology** 2011; 164 851–870
12. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, Halpern EF, Mueller PR, Hahn PF & Boland GW. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. **Radiology** 2006 238 578–585.
13. Heinz-Peer G, Hönigschnabl S, Schneider B, Niederle B, Kaserer K & Lechner G. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. **American Journal of Roentgenology** 1999;173,15-22.
14. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR & Boland GW. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience. **Radiology** 2006;238,970-977
15. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, Beuschlein F, ZinkM, Lang K, Allolio B & Schirbel A. [123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 2008; 93, 2358-2365.
16. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM & Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. **American Journal of Roentgenology** 2004;182,1033–1037
17. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JKT, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA & Wieand HS. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("Incidentaloma"). **Annals of Internal Medicine** 2003;138, 424-429.
18. Mazzucco TL, Bourdeau I & Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity** 2009;16,203-210
19. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM & Tischler AS. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. **Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism** 2006;3,92-102.
20. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Cyhan FK, Ng CM & Kong AP. The use of aldosterone:renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristic under different conditions of blood sampling. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 2005; 90, 72-78.
21. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E & Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. **Journal of hypertension** 2004; 22, 377-381.
22. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage M, Stewart PM & Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 2008;93, 1526-1540.
23. Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V & Erdogan G. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. **Endocrine Journal** 2003; 50,399-408.
24. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. **New England Journal of Medicine** 2007;356, 601–610
25. Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M & Loli P. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. **Journal of Endocrinological Investigation** 2001; 24, 846-855.
26. Lal G & Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy--indications and technique. **Surgical Oncology** 2003;12,105-123. .
27. Nieman LJ. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 2010; 95 ,4106-13.
28. Terzolo M, Reimondo G & Angeli A. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow up adrenal incidentalomas: time for further research. **European Journal of Endocrinology** 2009;161,529-532.
29. Murphy MM, Witkowski ER, Ng SC, McDade TP, Hill JS, Larkin AC, Whalen GF, Litwin DE & Tseng JF Trends in adrenalectomy: a recent national review. **Surgical Endoscopy** 2010;24,2518-26

Recebido em: 20-08-2013

Revisado em: 26-08-2013

Aceito em: 29-08-2013

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Ana Paula Kannenberg

Rua Brigadeiro Franco, 1909 apto 504 Curitiba – PR CEP 80420-200



# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

## ARTIGO ORIGINAL

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E ANTI-SM

#### SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTI-SM

JACQUELINE METZHER LEONHARDT<sup>1</sup>  
PATRICIA OLIBONI DO AMARAL<sup>1</sup>  
THELMA LAROCCA SKARE<sup>2</sup>

Descritores: Lúpus Eritematoso Sistêmico, anticorpo Anti-Sm, anticorpo Anti-RNP.  
Key words: Systemic lupus erythematosus, anti-Sm antibody, anti-RNP antibody.

#### Resumo

**Introdução:** O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, que se caracteriza por acometer diversos órgãos e sistemas e por apresentar importantes distúrbios imunológicos. A presença de auto-anticorpos representa um importante recurso diagnóstico além de fornecer pistas para o envolvimento de vários tecidos. Fazem parte dos critérios descritos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR): auto-anticorpos Anti-DNA, Anti-Smith e Anti-fosfolípide. Várias formas de associação entre a clínica e a presença de um determinado auto-anticorpo são conhecidas, porém a significância clínica do anticorpo anti-Sm ainda é debatida. **Objetivos:** Verificar a prevalência de anticorpo anti-Sm na população local com Lúpus Eritematoso Sistêmico e correlacionar sua presença com o perfil clínico e sorológico da doença. **Método:** Foi realizada uma análise retrospectiva de 350 prontuários de pacientes com LES. Critérios de inclusão: o paciente deveria ter quatro dos onze critérios classificatórios da ACR e a presença do teste para anti-Sm. **Resultados:** A clínica de maior prevalência foi a fotossensibilidade (75,89%). Em relação ao perfil de auto-anticorpos, encontramos o anti-DNA em 32,04%, anti-Sm em 22,65%, anti-RNP em 24,79% e o LAC em 11,65%. Através da análise estatística multivariada, encontrou-se relação significativa do anti-Sm apenas com o anti-RNP. **Conclusão:** A prevalência do anticorpo Anti-Sm foi de 22,65%. Ao correlacionarmos o perfil clínico e sorológico com a presença do anticorpo Anti-Sm, não foi encontrado correlação clínica significativa, havendo apenas relação deste anticorpo com o Anti-RNP. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1629-1635.**

#### Abstract

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory disease of connective tissue, characterized by affection of several organ systems and important immunological disorders. The presence of autoantibodies is an important diagnostic tool, that also provides clues to the involvement of various tissues. Among the criteria described by the American College of Rheumatology are the autoantibodies anti-DNA, anti-Smith and antiphospholipid. Various forms of association between clinical disease and the presence of a specific antibody are known, but the clinical significance of anti-Sm is still debated. **Objectives:** To assess the prevalence of anti-Sm in local population with SLE and to determinate its correlation with serological and clinical disease. **Methodology:** We performed a retrospective analysis of 350 SLE patient's charts. As inclusion criteria: the patient should have four of the eleven classification criteria of the American College of Rheumatology and the presence of the test for anti-Sm. We collected demographic, clinical and serological data. **Results:** The most prevalent clinical

manifestation was photosensitivity (75,89%). Regarding the profile of autoantibodies, anti-DNA was found in 32.04%, anti-Sm in 22.65%, anti-RNP in 24,79% and LAC in 11,65%. By multivariate analysis, we found significantly correlation only between anti-Sm and anti-RNP. **Conclusion:** The prevalence of anti-Sm antibodies was 22,65%. By correlating the clinical and serological profile in the presence of anti-Sm antibodies, no clinically significant correlation was found, with only this antibody compared with anti-RNP. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1629-1635.**

#### INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, de etiologia multifatorial, que se caracteriza por acometer diversos órgãos e sistemas (1) e apresentar importantes distúrbios imunológicos, com a presença de auto-anticorpos dirigidos, sobretudo contra antígenos nucleares, alguns dos quais participam de lesão tissular imunologicamente mediada (1,2).

Embora possa ocorrer em ambos os sexos e em qualquer faixa etária (1), a doença é mais prevalente nas mulheres em idade fértil. A distribuição étnica é universal, no entanto, parece ser mais prevalente na raça negra apesar de ser encontrada em todas as demais etnias e em diferentes áreas geográficas. A incidência anual nos EUA é de 27,5/milhão para mulheres brancas e 75,4/milhão para mulheres negras e a prevalência varia entre 1/1000 e 1/10000 (2).

Apesar de não se conhecer sua etiologia, admite-se que diferentes fatores, em conjunto, favoreçam o desencadeamento do LES, entre os quais se destacam: fatores genéticos, fatores ambientais, especialmente raios ultravioleta, infecções virais, substâncias químicas, hormônios sexuais e fatores emocionais (1). Os fatores genéticos são demonstrados pela maior prevalência da doença em determinadas famílias, uma vez que cerca de 10 a 20% dos pacientes com LES apresentam história familiar de alguma doença auto-imune ou mesmo de LES. Existe também uma alta concordância nos gêmeos monozigóticos (2).

O presente estudo visa buscar a correlação clínica com a presença do anticorpo Anti-Sm nos pacientes com LES do Ambulatório do Hospital Evangélico de Curitiba.

#### MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba sob protocolo número 02177812.6.0000.0103.

Foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários dos pacientes com LES do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba que frequentaram o ambulatório nos últimos 5 anos, totalizando 350

<sup>1</sup>Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

<sup>2</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC  
E-mail: patricia.o.amaral@hotmail.com

prontuários. Como critério de inclusão, foram selecionados os prontuários de todos os pacientes que se enquadraram em quatro critérios dentre os onze estabelecidos para classificação de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (8). Foram excluídos os pacientes que não se enquadraram nos quatro critérios e que não possuíam o resultado do teste do anticorpo anti-Sm.

Além dos critérios de LES adotados pelo ACR, foram analisadas outras clínicas prevalentes como Fenômeno de *Raynaud* e acidente vascular encefálico (AVE). O Fenômeno de *Raynaud* foi considerado como positivo quando eram verificados episódios reversíveis de vasoespasmos de extremidades, associados à palidez, seguido por cianose e rubor de mãos e pés, que ocorrem usualmente após estresse ou exposição ao frio (9). O acidente vascular encefálico foi considerado como instalação de uma deficiência neurológica focal, repentino e não convulsivo, determinado por uma lesão cerebral, secundária a um mecanismo vascular e não traumático (10). A classificação histológica das nefrites seguiu a recomendação segundo a Organização Mundial da Saúde (8).

A pesquisa de anticorpos Anti-Sm, Anti-Ro, Anti-La, Anti-RNP e anticardiolipina (ACL) das classes IgG e IgM, são realizadas em nossa instituição por ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando o Kit Orgentec®. O anti DNA é realizado por imunofluorescência indireta utilizando-se como substrato a *Chritidia lucilae*, e o anticoagulante lúpico (LAC) é feito pelo teste de screening dRVVT (*dilute Russell viper venom test*) e confirmado pelo RVVT. O fator reumatoide IgM é pesquisado pelo teste de aglutinação do látex (*BioSystems*®).

A partir dos prontuários foram analisados dados demográficos, idade de início da doença, perfil clínico e de auto anticorpos. Os dados obtidos foram coletados em tabelas de frequência e de contingência e submetidos a estudos estatísticos utilizando os testes de *Fisher* e Qui-quadrado para análise dos dados nominais, e de t de *Student* e **Mann-Whitney** para dados numéricos.

Para o estudo de tendência central utilizou-se a média e desvio padrão em amostras paramétricas e a mediana para amostras não paramétricas.

Dados que na análise univariada mostraram  $p < 0.05$  foram submetidos a análise multivariada por regressão logística.

O *software* usado para os cálculos foi na análise univariada foi o *GraphPad Prism* versão 5.0 e para a análise multivariada o *MedCalc*®. A significância adotada foi de 5%.

## RESULTADOS

### ANÁLISES DA AMOSTRA ESTUDADA

Do total foram incluídos e analisados 309 prontuários de pacientes com LES. Destes, 17 (5,5%) homens e 292 (94,5%) mulheres, em uma relação de 1 homem para 17,18 mulheres. Os pacientes tinham idade entre 6 e 79 anos (média de 38,48 + 12,16), e o tempo de duração da doença variou entre 1 e 39 anos, (mediana de 8 anos). A idade do diagnóstico compreendeu-se entre 5 e 69 anos (média de 29,93 + 11,47).

As manifestações clínicas e laboratoriais, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia estão listadas na **Tabela 1**.

**Tabela 1** - Manifestações Clínicas e Laboratoriais, Segundo os Critérios do Colégio Americano de Reumatologia

1 - <i>Rash</i> malar	9 - Hematológica
2 - Fotossensibilidade	Anemia Hemolítica
3 - Lúpus discóide	Leucopenia
4 - Úlcera oral	Linfopenia
5 - Artrite não-erosiva	Trombocitopenia
6 - Serosite	10 - Imunológica
Pleurite	Célula LE
Pericardite	VDRL falso-positivo
7 - Nefrite	Anticorpo anti-Sm
8 - Neurológica	Anticorpo anti-DNA
Psicose	Anticorpo anti-fosfolípide
Convulsão	11 - Anticorpo antinuclear

O perfil clínico dos pacientes estudados é apresentado na **Tabela 2**. Podemos notar que a fotossensibilidade, artrites,

*rash* em borboleta, aftas e *Raynaud* foram os achados clínicos mais prevalentes.

**Tabela 2** - Perfil Clínico dos Pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico

	n	%
Fotossensibilidade	233 / 307	75,89
<i>Rash</i> em borboleta	163 / 307	53,09
Lesão discoide	41 / 305	13,44
Raynaud	145 / 303	47,85
Aftas	155 / 306	50,65
Artrites	173 / 308	56,17
Convulsões	38 / 307	12,38
AVE*	22 / 306	7,19
Psicose	15 / 307	4,88
Pleurite	54 / 304	17,76
Pericardite	40 / 303	13,20
Glomerulonefrite	129 / 309	41,75
Hemólise	20 / 308	6,49
Leucopenia	93 / 307	30,29
Linfopenia	46 / 304	15,13
Plaquetopenia	73 / 307	23,77

*n* = número (\*) AVE = Acidente Vascular Encefálico

Dos 309 pacientes estudados, 129 pacientes apresentaram algum tipo de glomerulonefrite. Esses pacientes foram divididos nas subclasses de glomerulonefrites, a partir da classificação

histológica, para melhor estudo dos dados clínicos. A **Tabela 3** mostra o resultado desta classificação.

**Tabela 3** - Classificação Histológica das Nefrites nos Pacientes com LES

	n / 129	%	
Classe 2	16	12,4	12,4
Classe 3	25	19,8	19,8
Classe 4	51	39,53	39,53
Classe 5	26	20,15	20,15
Classe 6	11	8,53	

*n* = número

Em relação a análise do perfil de auto-anticorpos, podemos verificar através da **Tabela 4**, a frequência de sua aparição nos pacientes com LES. A partir desses resultados notamos que,

apesar de ser específico para o LES, nem todos os pacientes apresentaram o Anti-Sm.

**Tabela 4** - Análise do Perfil de Auto-Anticorpos nos Pacientes com LES

	n/309	%
Fator reumatoide	71	22,98
Anti- DNA	99	32,04
Anti-Sm	57	18,45
Anti-RNP	76	24,79
aCl IgG	37	11,65
aCl IgM	48	15,53
LAC	36	11,65

*n = número*

**Estudo Comparativo entre a População de LES com Anti-Sm Positivo e Anti-Sm Negativo**

Como dito anteriormente, 70 pacientes (22,65%) apresentaram anti-Sm positivo, e 239 (77,35%) apresentaram anti-Sm

negativo.

Ao compararmos o perfil clínico dos pacientes estudados com a presença ou não do anticorpo anti-Sm, obtemos os dados apresentados na **Tabela 5**.

**Tabela 5** - Perfil Clínico Comparativo entre a População de LES com Anti-Sm Positivo e Anti-Sm Negativo

	Anti-Sm positivo	Anti-Sm negativo	P
Tempo de doença	1 a 39 (Mediana de 8)	1 a 38 (Mediana de 6)	0,03
Idade	35,83±11,97	39,31±12,18	0,04
Idade de início da doença	28,49±11,08	30,35±11,57	0,2
Rash em borboleta	42/70	121/237	0,22
Lesão discoide	13/68	28/237	0,13
Fotossensibilidade	55/70	178/237	0,75
Raynaud	41/69	104/234	0,03
Aftas	34/70	121/236	0,68
Artrites	40/70	133/238	0,92
Convulsões	7/70	31/237	0,47
AVE*	7/70	15/236	0,31
Psicose	3/70	12/237	1,00
Pleurite	15/69	39/235	0,32
Pericardite	12/69	28/234	0,09



Glomerulonefrite	33/70	96/239	0,30
Hemólise	7/70	13/238	0,18
Leucopenia	24/70	69/237	0,41
Linfopenia	15/70	31/233	0,09
Plaquetopenia	14/70	59/237	0,40

*p = nível de significância* (\*) AVE = Acidente Vascular Encefálico

A presença de outros auto-anticorpos, nos pacientes com LES estudados, também foi analisada em relação ao anti-Sm

positivo ou negativo, e obtivemos os resultados apresentados na **Tabela 6**.

**Tabela 6** - Comparação do Perfil de Auto- Anticorpos nos Pacientes com Anti-Sm Positivo e Anti-Sm Negativo

	Anti-Sm positivo	Anti-Sm negativo	P
Fator Reumatóide	18/64	53/225	0,51
Anti-DNA	25/69	74/235	0,25
Anti-Ro	30/68	86/238	0,23
Anti-La	15/68	42/236	0,48
Anti-RNP	44/67	32/218	<0.0001
aCl IgM	10/70	27/238	0,51
aCl IgG	13/70	35/236	0,45
LAC	9/67	27/219	0,81

*p = nível de significância*

Ao analisarmos os dados, perfil clínico e perfil de auto-anticorpos, em relação a presença de anticorpo anti-Sm, os dados que apresentaram significância foram a idade do paciente, tempo de doença, fenômeno de *Raynaud*, pericardite, linfopenia e o anticorpo anti-RNP.

Esses dados que foram significativos em análise univariada foram submetidos a análise multivariada por regressão logística.

Como resultado obteve-se que apenas o anti-RNP (OR de 12,16; 95%IC de 6,15 to 24,06) realmente está associado ao anti-SM.

## DISCUSSÃO

No LES a interação entre os múltiplos fatores desencadeadores está associada a um distúrbio do controle imunorregulatório, com perda da tolerância imunológica, levando à ativação de linfócitos T e B, com conseqüente formação de auto-anticorpos, deficiência na remoção de imunocomplexos, ativação do sistema de complemento e de outros processos inflamatórios que levam à lesão celular e/ou tissular (1).

A lesão tecidual no LES decorre principalmente da formação e deposição de imunocomplexos, da ativação do sistema de complemento e do conseqüente processo inflamatório. As citopenias no LES são devidas à ação de anticorpos dirigidos contra antígenos de superfícies de membranas celulares, favorecendo a destruição dessas células pelo sistema retículo-endotelial, além de possível ação de células imunocompetentes e citotoxicidade (3).

Deficiência na depuração de material de células apoptóti-

cas, propiciando situações em que antígenos próprios possam ser apresentados ao sistema imunológico, tem sido um dos mecanismos aventados para a perda de tolerância imunológica que ocorre nessa doença (3).

Não se conhecem as causas que ocasionam as anormalidades imunológicas, mas admite-se que deva haver uma interação entre múltiplos genes, que conferem susceptibilidade à doença e fatores ambientais (3).

Auto-anticorpos podem ocorrer mesmo em indivíduos normais. Geralmente estes ocorrem em baixos títulos, apresentando baixa especificidade e afinidade, e são da classe IgM. Auto-anticorpos de alta especificidade e afinidade, da classe IgG caracterizam os auto-anticorpos patogênicos (2).

Os primeiros sinais e sintomas iniciam-se principalmente entre a segunda e terceira década de vida. O sexo feminino predomina na proporção de 10:1. Ocorre também com relativa freqüência em crianças e adultos mais idosos, nestes com menor predomínio do sexo feminino (2).

As manifestações clínicas do LES são variadas, podendo envolver qualquer órgão ou sistema, isolada ou simultaneamente, em qualquer período da doença. O LES acomete principalmente as articulações, a pele, as células sanguíneas, os vasos sanguíneos, as membranas serosas, os rins e o cérebro. Por ser uma doença multissistêmica, muitas vezes de início insidioso e com apresentação clínica variável, o diagnóstico de LES pode ser difícil, principalmente na avaliação inicial. Nenhuma alteração clínica ou laboratorial, isoladamente, faz o diagnóstico de LES, apesar de algumas dessas alterações

serem muito sugestivas de tal enfermidade (1).

O uso de marcadores genéticos para identificar e estratificar subgrupos clínicos é dificultada pela complexidade genética e alta frequência de alelos susceptíveis na população em geral. Em contraste com as análises genéticas, os auto-anticorpos representam um importante recurso diagnóstico de LES e pode fornecer pistas para processos patológicos em vários tecidos. Embora um número muito grande de auto-anticorpos tenham sido descritos no LES, apenas Anti-DNA (dsDNA), Anti-Smith (Sm) e Anti-fosfolípide (PL) são parte dos critérios de classificação descritos pelo Colégio Americano de Reumatologia (4).

Reações específicas estão associadas com clínicas distintas, características de LES. Associações conhecidas são Anti-dsDNA com nefrite lúpica, Anti-SSA e Anti-SSB com sintomas de xerostomia, e Anti-RNP com fenômeno de *Raynaud*. Mais associações foram descritas, mas estudos diferentes mostram resultados conflitantes (5).

O anticorpo Anti-Sm foi identificado em 1966, por imunodifusão (ID) e nomeado após o diagnóstico de LES em um paciente chamado Smith. (6) É um anticorpo direcionado contra 7 proteínas (B/B', D1, D2, D3, E, F, G), que constitui o núcleo comum de U1, U2, U4 e U5, pequenas partes da ribonucleoproteína. Essa resposta autoimune tem como alvos mais frequentes as proteínas B/B', D1 e D3 e menos estendido para D2. As proteínas E, F e G são menos reconhecida. Ele é detectado em uma porcentagem de pacientes com LES compreendida entre 5-30% sendo seu aparecimento mais prevalente em negros (7).

Os ensaios para detectar anticorpos Anti-Sm, são contra-imunoeletroforese (CIE), imunotransferência e ELISA, com base em proteínas purificadas, recombinantes ou peptídeos sintéticos (7).

A significância clínica do anticorpo anti-Sm ainda é debatida. A determinação sérica desse anticorpo tem mostrado variações da titulação, aumentando a possibilidade de que ele possa estar ligado a exacerbação e remissão da doença, muitos estudos tem testado a possibilidade de associação com manifestações singulares da doença, com a severidade do envolvimento do órgão, ou com a atividade da doença (7).

Do total dos pacientes com LES analisados no presente estudo, foi encontrado a prevalência de mulheres (94,5%) na idade fértil (média de 38,48 anos), em uma proporção de 1 homem para 17,18 mulheres.

*Lima et al* (11) caracterizaram o LES como uma doença predominantemente feminina, acometendo mulheres em idade fértil. Em nosso estudo esse predomínio de LES no sexo feminino foi superior ao descrito na literatura clássica. Achado semelhante foi referido por *Sato et al* (12), que sugeriram que, pelo fato de ser um serviço de referência, grande parte dos pacientes são encaminhados por outros locais. Assim, casos de LES em homens talvez não estejam sendo reconhecidas pelos serviços não especializados. Outrossim, os dados de *Sato*, que assemelham-se aos presentemente encontrados, podem refletir uma característica peculiar desta doença na população brasileira.

Em relação ao perfil clínico dos pacientes estudados, a manifestação clínica mais freqüente foi a fotossensibilidade (75,89%) seguida por artrites (56,17%), já *Bezerra et al* (13) encontraram uma maior prevalência de artrite não-erosiva (87,2%), seguida por fotossensibilidade (66,5%) ele justifica esse alto número pelo fato do estudo ter sido realizado nos meses de verão. Para *Hoffman et al* (5) a artrite não-erosiva (76,4%) e o rash em borboleta (68%) foram os achados clínicos mais prevalentes.

Em relação aos anticorpos os valores encontrados nos pacientes com LES do presente estudo, foram de 22,65% para o anti-Sm e de 24,79% para o anti-RNP, o que está compatível com o encontrado na literatura, que cita um percentual entre 5 - 30% e 25-48%, respectivamente (7). *Arbuckle et al* (14), encontrou 38% de anticorpo anti-Sm e 33% anticorpo anti-RNP.

To e Petri (15) mostraram uma frequência de 22,2% para o anticorpo anti-Sm e 39,5% para o anti-RNP.

Tem sido sugerido que as diferentes etnias das populações estudadas, podem explicar a diferença na frequência do anti-Sm, sendo este auto-anticorpo descrito como mais frequente em negros.(7)

Em nosso estudo não encontramos significância entre a clínica do LES e a presença do anticorpo anti-Sm. Apesar disso, outros estudos mostram uma diferença. *Tang et al* (16) encontraram que o anti-Sm estava relacionado com os seguintes achados clínicos: rash discóide, pericardite e leucopenia, porém sem utilização de análise multivariada. *Winfield et al* (17) encontraram correlação com disfunção do sistema nervoso central (SNC), mas *Migliorini et al* (7) argumentam que essa associação entre o anti-Sm e a lesão do SNC é incerta.

*Janwityanuchit et al* (18) ao estudarem 131 pacientes com LES, encontraram uma relação entre a presença do anti-Sm e a doença renal e que essa associação tornava-se mais evidente quando o anti-Sm é encontrado juntamente com o anti-dsDNA. No estudo de *Alba et al* (19) uma alta frequência de anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP e LAC foram encontradas em pacientes com nefrite lúpica.

Embora o anticorpo anti-Sm seja um bom marcador sorológico para diagnóstico de LES, não há evidências da relação entre a presença dos anticorpos anti-Sm e anti-RNP com a gravidade da doença (20). *Prasad et al* (21) em seu estudo com 500 pacientes, através de análise multivariada, verificou que a presença dos anticorpos anti-DNA e anti-Sm não são preditoras de gravidade significantes, mas o sexo, idade de diagnóstico do LES, duração da doença, uso de corticosteróides são fortes preditores de gravidade.

Pela análise multivariada obtivemos relação significativa apenas entre anti-Sm e anti-RNP. Isso sugere que os outros fatores que deram significância na análise univariada (idade do paciente, tempo de doença, fenômeno de *Raynaud*, pericardite, linfopenia) estavam relacionados ao anti-RNP e não ao anti-Sm. Isso pode ser explicado pela semelhança dos antígenos Sm e RNP. Além disso, nossos dados, ao não se correlacionarem, com nenhuma das manifestações graves da doença confirmam os achados de *Prasad* da não associação destes auto-anticorpos com gravidade da doença.

A presença do anticorpo anti-Sm é diagnóstico do LES; dada a sua alta especificidade. Já o anticorpo anti-RNP é encontrado no LES e mais especificamente na doença do tecido conjuntivo (22) além de outras entidades clínicas como artrite reumatóide e esclerodermia.

Os antígenos Sm e RNP estão ambos localizados no núcleo da célula e a pesquisa desses auto-anticorpos fornecem um FAN de padrão semelhante na imunofluorescência: o pontilhado grosso. Eles estão localizados geograficamente muito próximos e ambos fazem parte do espliceossoma que é um maquinário nuclear responsável pela separação dos íntrons e adesão do material geneticamente ativo antes da transdução genética. *Lerner e Steitz* (23) demonstraram que os auto-anticorpos anti-Sm e anti-RNP eram capazes de imuno-precipitar pequenas moléculas de RNA nuclear (snRNPs), componentes nucleares responsáveis pelo *licing* (retirada de íntrons do RNA pré-mensageiro para produzir o RNA mensageiro durante o processo de transcrição). Tem sido relatado também que estes dois antígenos têm pesos moleculares semelhantes e uma antigenicidade parcialmente idêntica sendo, na prática distinguidos pela sensibilidade ao RNase (22). Todavia, como pode ser notado é possível que exames de laboratório forneçam resultados cruzados ao pesquisar estes auto-anticorpos. *Janwityanuchit et al* (18) encontrou a presença isolada do anti-Sm em 12% dos pacientes e 42% de associação entre anti-Sm e anti-RNP.

Existem muitos estudos que mostram a correlação entre diversos anticorpos e a clínica apresentada no LES, dentre eles é conhecida a associação entre o Anti-dsDNA com a

nefrite lúpica, o Anti-SSA e o Anti-SSB com a síndrome seca, o Anti-RNP com o fenômeno de *Raynaud* (5), e Anti-Ro com a fotossensibilidade cutânea. Porém, pouco se sabe se existe relação entre o Anti-Sm e uma clínica predominante no LES. Os estudos mostram divergências nos resultados desta relação. Portanto o médico não deve fazer uso do Anti-Sm como orientação nesse aspecto.

## CONCLUSÃO

Verificamos que a prevalência do anticorpo Anti-Sm na população com Lúpus Eritematoso Sistêmico, estudada foi de 22,65%.

Ao correlacionarmos o perfil clínico e sorológico do Lúpus Eritematoso Sistêmico com a presença do anticorpo Anti-Sm, não encontramos correlação clínica significativa, havendo apenas relação deste anticorpo com o Anti-RNP.

## Referências

- Freire E, Souto, L; Ciconelli, R. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, 2011;51(1):70–80.
- Fuller, R. **Manual de Reumatologia** para graduação em Medicina. São Paulo: 2007.
- Sato E. Lupus Eritematoso Sistêmico. In: Reumatologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - UNIFESP. **Editora Manole**; 2004: 139–54.
- Ching, K, Burbelo P, Tipton, C. et al. Two Major Autoantibody Clusters in Systemic Lupus Erythematosus. **PLoS ONE**. 2012;7(2): 1- 11
- Hoffman, I, Peene, I, Meheus, L. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**. 2004;63:1155–8.
- Benito-garcia E, Schur P, Lahita, R. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases: Anti-Sm and Anti-RNP. **Arthritis & Rheumatism**. 2004;51(6):1030 –1044.
- Migliorini P, Baldini C, Bombardieri, S et al. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. **Informa Healthcare**. 2005;38:47–54.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al: International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **Kidney Int** 65 (2): 521-30, 2004.
- Kayser C, Correa M, Andrade L. Fenômeno de Raynaud. **Rev Bras Reumatol**. 2009;49(1):48–63.
- Braga, J, Alvarenga R, Neto J. Acidente Vascular Cerebral. **Rev Bras Med**. 2003;60:88,92,94.
- Lima I, Néri F, Santiago M. Dosagem Sérica de Adenosina Deaminase em Lúpus Eritematoso Sistêmico: Ausência de Associação com Atividade de Doença. **Rev Bras Reumatol**. 2005;45:273–9.
- Sato E, Natour J, Martineli V et al. Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev Bras Reumatol**. 1991;31:57–62.
- Bezerra E, Vilar M, Barbosa O et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES ): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes ( UFRN-Natal / Brasil ) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. **Rev Bras Reumatol**. 2005; 45(6):339–42.
- Arbuckle M, McClain M, Rubertone M et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. **N Engl J Med**. 2003;349:1526–33.
- To C, Petri M. Is Antibody Clustering Predictive of Clinical Subsets and Damage in Systemic Lupus Erythematosus? **Arthritis & Rheumatism**. 2005;52(12):4003–10.
- Tang X Huang, Y Deng W, et al. Clinical and Serologic Correlations and Autoantibody Clusters in Systemic Lupus Erythematosus - A Retrospective Review of 917 Patients in South China. **Medicine**. 2010; 89(1):62–7.
- Winfield J, Brunner C, Koffler D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. **Arthritis Rheum**. 1978;21:289–94.
- Janwityanuchit S, Verasertniyom O, Vanichapuntu M. et al. Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. **Clin Rheumatol**. 1993;12:350–3.
- Alba P, Bento L, Cuadrado M et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. **Ann Rheum Dis**. 2003;62:556–60.
- Lora P. Comparação do desempenho diagnóstico de diferentes métodos de detecção de anticorpos anti- ENA em pacientes com suspeita de doença difusa do tecido conjuntivo. **Dissertação de mestrado**: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
- Prasad R, Ibañez D, Gladman D et al. Anti-dsDNA and anti-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. **Lupus**. 2006;15:5285–91.
- White P, Gardner W, Hoch S. Identification of the immunogenically active components of the Sm and RNP antigens. **Proc Natl Acad Sci USA**. 1981;78(1):626–30.
- Lerner M, Steitz J. Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. **Proc Natl Acad Sci USA**. 1979;76:5495–9.

Recebido em: 20-08-2013

Aceito em: 27-08-2013

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Patrícia Oliboni do Amaral

Rua Cambára, 55

CEP:80030-380 Curitiba PR

# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

## ARTIGO ORIGINAL

### QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA

### QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

MILENA CULPI<sup>1</sup>  
PATRICIA YOKOO<sup>1</sup>  
MARCIA R. M. G. DIAS<sup>2</sup>  
THELMA L SKARE<sup>3</sup>

Descritores: Esclerodermia, Esclerose Sistêmica, Qualidade de Vida  
Key Words: Scleroderma, Systemic Sclerosis, Quality of Life

#### Resumo

**Justificativa:** A esclerodermia ou esclerose sistêmica (ES) é um distúrbio do tecido conjuntivo caracterizado por espessamento e fibrose de pele e que pode acometer diversos órgãos e sistemas. Esse acometimento sistêmico é capaz de resultar em prejuízo da qualidade de vida.

**Objetivo:** estudar a qualidade de vida em portadores de ES no Brasil comparando-a com a de indivíduos normais.

**Método:** A amostra foi composta por 52 pacientes que apresentaram esclerodermia e 51 indivíduos auto declarados saudáveis. Foram coletados dados demográficos, sobre envolvimento dos principais órgãos e sistemas atingidos pela ES, perfil de autoanticorpos, idade, gravidade da doença pelo índice de Medsger e exposição ao fumo. A qualidade de vida foi mensurada através do instrumento SF-12.

**Resultados:** No grupo de pacientes com ES, o estudo da qualidade de vida evidenciou um escore total com valor mediano de 83,9 (IIQ de 72,52 e 97,5 e extremos de 51,7 a 116,4), já nos controles, a mediana foi de 98,10 (IIQ de 77,6 a 108,9 e extremos de 56,6 a 114,7) com  $p=0,0029$ . Com relação ao domínio físico, os pacientes com ES obtiveram valores de 15,6 a 57,30 (mediana de 34,6; IIQ de 28,8 a 42,8), enquanto nos controles, os valores foram de 19,1 a 63,6 (mediana de 48,0; IIQ de 36,0 a 53,9), com  $p < 0,0001$ . Já na análise do domínio mental do SF-12, o grupo controle teve valores entre 18,2 a 62,8 (mediana de 53,3; IIQ de 37,1 a 57,1), enquanto os pacientes com ES, de 21,5 a 68,8 (mediana de 51,5; IIQ de 36,7 a 57,5), com  $p = 0,85$ . Com relação aos dados clínicos estudados, não se observou correlação significativa com a menor qualidade de vida evidenciada no domínio físico.

**Conclusão:** Há menor qualidade de vida entre os pacientes com ES, evidenciada no domínio físico. Não foi possível identificar algum dado clínico relacionado a este pior índice. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1636 -1641.**

#### Abstract

**Background:** Scleroderma or systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disorder characterized by thickening and fibrosis of skin and can affect various organs and systems. The systemic involvement can result in loss of quality of life.

**Objective:** To study the quality of life in patients with SSc in Brazil comparing it with that of normal individuals.

**Method:** The sample consisted of 52 individuals who had some subtype of scleroderma and 51 who did not have SSc (controls) or any other inflammatory disease. We evaluated data on the main organs and systems affected by SSc, profile of autoantibodies, age, disease severity by Medsger index and exposure to tobacco. Quality of life was measured using

the SF-12.

**Results:** In the SSc group, the study of quality of life showed a total score with a median value of 83.9 (IQR of 72.52 and 51.7 to 116.4 extremes), as in the controls, the median was 98.10 (IQR of 77.6 to 108.9 and 56.6 to 114.7 extremes) with  $p=0,0029$ . Regarding the physical domain, SSc patients had values of 15.6 to 57.30 (median 34.6, IQR 28.8 to 42.8) while in controls, the values were 19.1 to 63.6 (median 48.0, IQR 36.0 to 53.9),  $p<0,0001$ . In the analysis of the mental domain of the SF-12, the control group had values between 18.2 to 62.8 (median 53.3, IQR 37.1 to 57.1), while patients with SSc, 21.5 to 68.8 (median 51.5, IQR 36.7 to 57.5),  $p=0.85$ . Regarding clinical data studied, no significant correlation was observed with the lowest quality of life evident in the physical domain.

**Conclusion:** There is loss of quality of life among patients with SSc, as evidenced in the physical domain. However, it was not possible to identify a clinical data related to this worst record. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1636 -1641.**

#### INTRODUÇÃO

A esclerodermia é um distúrbio do tecido conjuntivo caracterizado por espessamento e fibrose de pele, acompanhada ou não de envolvimento de outros órgãos que contém tecido conjuntivo, principalmente coração, pulmões, rins e trato gastrointestinal (1). Pode ser classificada em localizada e sistêmica. Na primeira, há envolvimento exclusivamente da pele. A segunda, a esclerose sistêmica (ES), tem duas diferentes apresentações de acordo com o grau de comprometimento cutâneo: a forma limitada e a forma difusa. A forma limitada, também conhecida como síndrome CREST, acomete órgãos internos de forma mais branda e seu acrônimo faz referência à calcinose, fenômeno de *Raynaud*, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia (2). A forma difusa é mais grave e apresenta alta incidência de envolvimento de órgãos internos (3).

A ES está relacionada a grandes índices de morbidade por causar espessamento de pele, ulcerações nos dedos, contrações articulares, comprometimento pulmonar, diarreia crônica e insuficiência renal (4). As condições clínicas comprometem consideravelmente a aparência física, o estado psicológico e o quadro funcional do paciente, o que pode levar a alto grau de inadequação social e perda na qualidade de vida. Sendo assim, é importante a avaliação da qualidade de vida do portador de ES por meio de questionários padronizados que identifiquem percepções subjetivas do paciente, associando-as com dados objetivos (5).

O presente trabalho tem por objetivo estudar a qualidade de vida em portadores de ES no Brasil comparando-a com a da população em geral.

<sup>1</sup>Curso de Medicina da Faculdade Evangélica de Medicina do PR (FEPAR).

<sup>2</sup>Curso de Nutrição e Núcleo Integrador na Produção do Conhecimento do Curso de Medicina – FEPAR

<sup>3</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: E-mail: milena\_kc@hotmail.com



## MÉTODOS

Este estudo transversal foi desenvolvido no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba durante o ano de 2012, devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local. A amostra foi composta de 52 participantes que apresentaram algum subtipo de esclerodermia (limitada, difusa, doença do colágeno de superposição com componente esclerodérmico e *sine escleroderma*), de ambos os sexos, acima de 18 anos e que preencham os critérios classificatórios preliminares do Colégio Americano de Reumatologia para esta entidade (6). Estudaram-se, também, 51 indivíduos que não apresentavam ES, nem a vigência de outra doença inflamatória para compor o grupo controle.

Foi preenchido um questionário com o objetivo de obter dados demográficos, condições e hábitos de vida, principais órgãos e sistemas atingidos pela ES, perfil de autoanticorpos.

A população estudada foi informada dos objetivos e dos procedimentos referentes ao trabalho e todos aqueles que aceitaram participar desta pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido após esclarecimento conforme Resolução do Conselho de Saúde para desenvolvimento de pesquisa em humanos. Todos os dados foram coletados na consulta médica do indivíduo no ambulatório.

Na análise dos principais sistemas envolvidos, foram coletados dados referentes ao envolvimento dos aparelhos cardiovascular, respiratório, digestivo, renal, pele e subcutâneo, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia no envolvimento de órgãos sistêmicos em ES (7). A seguir, o prontuário foi revisado para o perfil dos principais autoanticorpos: FAN, anticentrômero, anti Scl-70, anti-Ro e anti-La. Medicamentos em uso foram anotados.

A gravidade da doença foi avaliada utilizando o índice de *Medsker*, que avalia 9 critérios: perda de peso, envolvimento vascular periférico, de pele, de articulações e tendões, envolvimento muscular, de trato digestivo, pulmonar, cardíaco e renal. Cada item recebe pontuação de 0 a 4, sendo 0 sem comprometimento do órgão e 4 com função extremamente comprometida. A soma dos pontos dos 9 itens reflete a gravidade da doença, quanto maior a pontuação, mais grave. (8)

A qualidade de vida foi mensurada através do instrumento *Short-Form Health Survey-12* (SF-12), versão resumida do SF-36 e já validada para o português. Trata-se de um questionário com 12 itens, que analisa o componente físico (capacidade funcional,

aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e vitalidade); e o componente mental (saúde mental, aspectos sociais e emocionais). A versão com 12 itens, utilizada neste estudo, é aplicada de forma mais rápida sem perder a fidedignidade dos resultados. (5,9)

Os escores obtidos foram divididos em 3 grupos analisados separadamente: qualidade de vida total; com relação ao domínio físico; com relação ao domínio mental.

Os dados foram agrupados em tabelas de frequência. Dados nominais foram calculados em porcentagens. Teste de *Kolmogorov Smirnov* foi usado para determinação da distribuição normal ou não da amostra. A medida de tendência central dos dados numéricos foi feita pelo cálculo da média e desvio padrão em dados gaussianos e pela mediana e intervalos interquartis (IIQ) nas variáveis de distribuição não gaussiana.

Estudos de correlação foram feitos pelos testes de *Spearman*. Os testes de associação dos dados nominais foram feitos pelo teste t não pareado (amostra gaussiana) e *Mann Whitney* (amostra não gaussiana) quando foram comparadas duas amostras. Os testes de *One way ANOVA* e de *Kruskall Wallis* foram usados para comparação entre mais de duas amostras. Os testes de associação de dados nominais foram feitos pelos testes de *Fisher* e de qui-quadrado. A significância adotada foi de 5%.

Os cálculos foram feitos com auxílio de *software Graph Pad Prism* versão 5.0.

## RESULTADOS

### a) Análise da população estudada

Dos 52 pacientes com esclerodermia, 4/52 (7,7%) eram homens e 48/52 (92,3%) eram mulheres, sendo 28/52 (53,8%) caucasianos e 24/52 (46,2%), afro-descendentes. Destes 28/52 (53,8%) eram não tabagistas, 5/52 (9,6%) eram fumantes e 19/52 (36,5%), ex-fumantes.

Nesta amostra existiam 17/52 (32,7%) casos de esclerodermia difusa, 27/52 (51,9%) de esclerodermia limitada, 7/52 (13,5%) de forma de sobreposição e 1/52 (1,9%) de esclerodermia *sine esclerodermia*.

A idade dos pacientes variou de 19 a 79 anos com média de 50,7±12,94 anos; idade ao diagnóstico entre 13 e 76 anos (média de 43,1±14,0 anos e tempo de doença entre 0,3 a 42 anos (mediana de 6,0 anos, IIQ de 4,0 a 10,0 anos).

A **Tabela 1** mostra o perfil de achados clínicos e de autoanticorpos nos pacientes com ES.

**Tabela 1** - Dados clínicos e perfil de autoanticorpos em 52 pacientes com esclerodermia

Achados clínicos	N	%
<i>Raynaud</i>	46/50	92,0%
Necrose digital	8/50	16,0%
Telangiectasias	21/46	45,6%
<i>Rodnam</i> (escore de)	0 a 43 ( média de 17,37±8,25)	
Envolvimento esofágico	29/49	59,1%
Envolvimento de colon	1/52	1,9%
Pneumonite intersticial	22/49	44,8%
Miocardite	2/48	4,1%
Hipertensão pulmonar	11/50	22,0%
Miosite	10/48	20,8%

Artrite	16/50	32,0%
Índice de <i>Medsgar</i>	2 a 16 ( mediana de 5,50; IIQ de 4,0 a 9,50)	

Perfil de autoanticorpos		
Fator antinuclear	45/51	88,2%
Anti centrômero	12/49	24,4%
Anti Scl-70	4/48	8,3%
Anti Ro	7/41	17,0%
Anti La	4/23	17,39%

Em relação ao grupo controle, dos 51 indivíduos analisados, 4/41 (7,5%) eram homens e 46/51 (92,5%) eram mulheres com idade variando entre 19 a 83 anos (média de 51.0±14,7 anos), sendo 30/51 (58,5%) caucasianos e 21/51 (41,1%)

afro-descendentes (negros e pardos). Cerca de 10/51 (19,6%) eram ex tabagistas e 11/52 (21,2%) eram tabagistas atuais.

Os dados do pareamento da amostra de pacientes de esclerodermia e controles encontram-se na **Tabela 2**.

**Tabela 2** - Dados do pareamento da amostra de 52 pacientes de esclerodermia e 51 controles

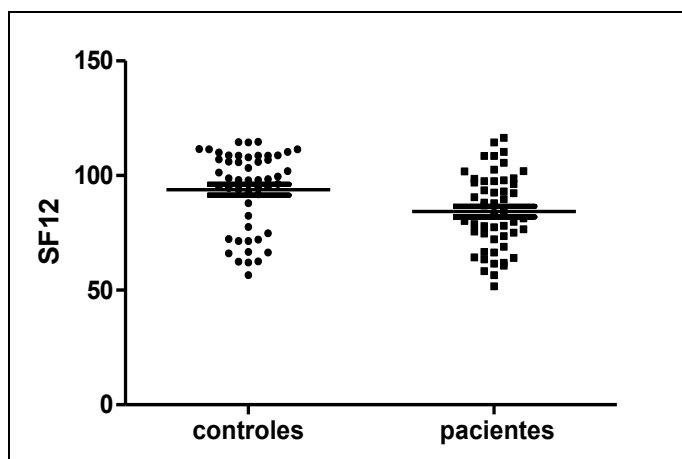
	Esclerodermia N=52	Controle N=51	P
Gênero ( masc:fem)	4/52 = 7,6%	4/51 =7,84	1,0
Idade média em anos	50,7±12,9	51.0±14,7	0,91
Expostos a fumo (atual e ex-tabagistas)	24/52= 46,1%	21/51=26%	0,55
Etnia	28 caucasianos e 24 afrodescendentes	30 caucasianos e 21 afrodescendentes	0,69

**b) Análise comparativa da qualidade de vida:**

Em relação ao estudo da qualidade de vida nos pacientes com ES, medida pelo SF-12 total, observou-se valores medianos de 83,9 (IIQ de 72,52 e 97.5 e extremos de 51.7 a 116.4).

Nos controles, a mediana foi de 98.10 ( IIQ de 77.6 a 108.9 e extremos de 56.6 a 114.7) com p=0,0029. Estes dados podem ser apreciados na **Figura 1**.

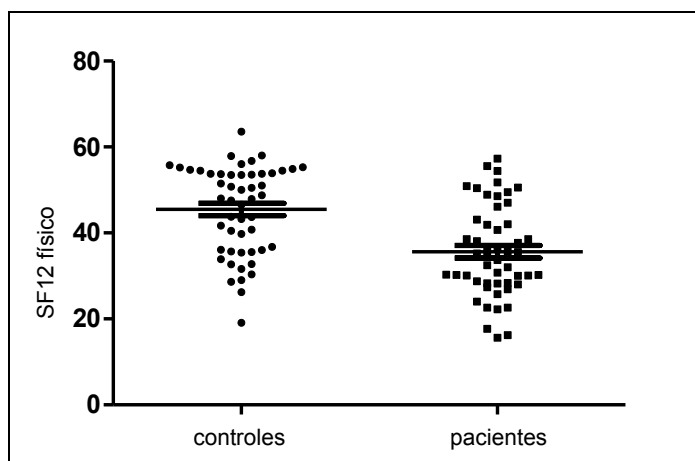
**Figura 1** - Variação do sf-12 total em pacientes com esclerodermia e em indivíduos controles.



Nos pacientes com ES, os valores do domínio físico foram de 15,6 a 57,30 (mediana de 34,6; IIQ de 28,8 a 42,8). Nos controles, os valores foram de 19,1 a 63,6 (mediana de 48,0;

IIQ de 36,0 a 53,9). A análise pelo teste *Mann Whitney* mostrou significância ( $P < 0,0001$ ). **Figura 2.**

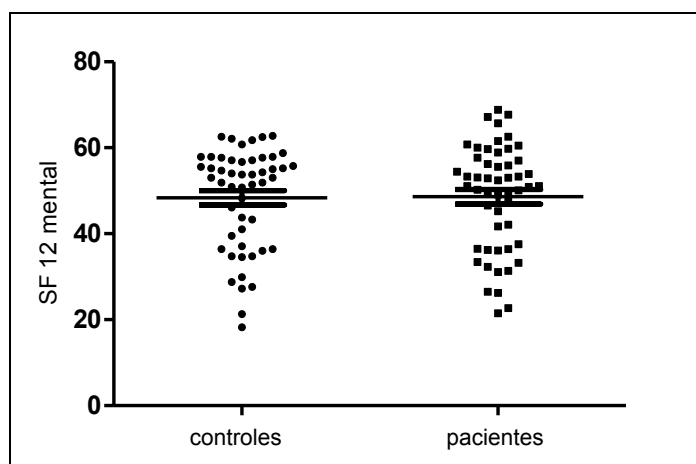
**Figura 2** - Variação do sf-12 domínio físico em pacientes com esclerodermia e em indivíduos controles.



Analisando-se o domínio mental do SF-12, o grupo controle, mostrou valores entre 18.2 a 62.8 (mediana de 53.3; IIQ de 37.1 a 57.1). Já nos pacientes com ES, foram de 21.5 a 68.8 (mediana de 51,5; IIQ de 36.7 a 57.5). O teste de *Mann*

*Whitney* evidenciou um  $p=0,85$ , mostrando que, neste domínio, não houve diferença significativa, como pode ser melhor observado na **Figura 3.**

**Figura 3** - Variação do sf-12 domínio mental em pacientes com esclerodermia e em indivíduos controles



Estudando-se a qualidade de vida, domínio físico, de acordo com as manifestações clínicas apresentadas obtiveram-se os dados da **Tabela 3.**

**Tabela 3** - Análise da qualidade de vida de 52 pacientes com esclerodermia sistêmica de acordo com as manifestações clínicas apresentadas.

	Qualidade de vida Sem	Qualidade de vida com	P
Tipo de esclero (***)	Limitada- mediana 89,7	Mediana de 83,90	0,52 (*)
	Difusa- mediana 80.20		
	Mista- mediana 75,50		
Envolvimento de esôfago	85,78± 18,43	83,89± 14,50	0,69 (**)
Fibrose pulmonar	84,42± 17,59	84,10± 16,46	0,94 (**)

Hipertensão pulmonar	85,14± 16,74	82,94± 13,79	0,69 (**)
Miosite	85,36± 16,60	80,15± 14,13	0,36 (**)
Artrite	85,90± 16,73	82,26± 14,80	0,46 (**)
Escore de <i>Rodnan</i>	R= 0,032; 95%IC= "-0.2686 to 0.3277"; p= 0,83 (***)		
Tempo de doença	R= 0,066; 95%IC=" -0.2211 to 0.3433"; p=0,64 (***)		
Índice de <i>Medsker</i>	R= 0,18; 95%IC=" -0.1646 to 0.4904"; p= 0,28(***)		

(\* ) teste de *Kruskall Wallis*; (\*\* ) teste de *Mann Whitney* (\*\*\*) correlação de *Spearman*.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foram identificados os dados demográficos, clínicos, imunológicos de uma população com ES do sul do Brasil. Esta população foi predominantemente feminina, com idade entre a quarta e a sexta décadas de vida, semelhante ao sexo e faixa etária de maior prevalência de ES verificada em outros estudos (10,11). A forma clínica predominante foi a limitada, totalizando 51,9% dos casos, assim como em outros estudos semelhantes (11,12). *Jewett et als* analisaram 489 pacientes com ES, que tinham 57,1 anos como média de idade foi de, sendo 88% do sexo feminino e 91% caucasianos (13).

Com relação aos dados clínicos, os sintomas de maior prevalência no grupo em questão foram: fenômeno de *Raynaud*, presente em 92% dos pacientes, o acometimento esofágico em 59,1% e a presença de teleangiectasias em 45,6%. *Skare et als*, analisaram o perfil clínico de 66 pacientes, onde encontraram a prevalência de 98,4% de fenômeno de *Raynaud*, 58,73% de distúrbios esofágicos e 46,03% de teleangiectasias, de forma semelhante ao que foi encontrado no presente estudo (14). Em outro trabalho em que se analisou os achados cutâneos de 33 pacientes, pode-se encontrar fenômeno de *Raynaud* em 100% da amostra e teleangiectasias em 43,7%, também de forma semelhante à atual análise (15). *Kelle*, também já fazia referência à grande prevalência de sintomas esofágicos e do fenômeno de *Raynaud* (1).

Ao analisar o perfil imunológico do grupo estudado, pode-se encontrar o fator anti-nuclear (FAN) em 88,2% dos pacientes, o auto-anticorpo anticentrômero em 24,4%, o anti-Scl70 em 8,3%. Em estudo avaliando o perfil imunológico de 96 pacientes com ES, *Müller et al*), identificaram FAN positivo em 92,4% dos pacientes, em semelhança ao que foi demonstrado na atual pesquisa, porém, o anti-Scl-70 teve prevalência de 31,76%, valor superior ao encontrado neste estudo (11) *Sampaio et als*, analisaram o perfil de auto-anticorpos de 58 pacientes e observaram que o FAN era positivo em 82% e o anticorpo anti-centrômero em 18%, valores próximos aos encontrados no presente trabalho, porém, o anti-Scl-70 foi prevalente em 25% da amostra (16). Os anticorpos anti-Ro e anti-La tiveram prevalência de 17% e 17,39% respectivamente. Não foram encontrados na literatura outros trabalhos que avaliassem a presença desses auto-anticorpos na ES.

Como pode ser observado, a presente amostra repete as características gerais dos pacientes com ES estudados por outrem.

O questionário SF-12 tem como finalidade a avaliação objetiva da qualidade de vida dos portadores de esclerose sistêmica, e vem sendo utilizado em todo o mundo, tendo sido validado recentemente para o Brasil. Na literatura, há quantidade limitada

de estudos que utilizam o SF-12 em pacientes com ES (5).

No presente estudo, os valores do domínio físico dos pacientes com esclerodermia foram de 15,6 a 57,30; já nos controles, os valores foram de 19,1 a 63,6 ( $P < 0,0001$ ). Analisando o domínio mental do SF-12 os valores encontrados foram de 18,2 a 62,8 no grupo controle. Já nos pacientes com ES, os valores foram de 21,5 a 68,8 ( $P = 0,8509$ ). Portanto não se identificou relação significativa entre os dados clínicos e a piora da qualidade de vida no domínio físico.

*Hudson et als*, na análise de 416 doentes com idade média de 56 anos, que utilizou o SF-36 (versão que deu origem ao SF-12), observou maior deficiência no domínio que avalia a saúde física. O domínio físico teve escore médio de 37,5 (+-11,2), corroborando com o presente trabalho (4). Este autor identificou quais sintomas estavam relacionados significativamente ao pior escore no domínio físico sendo, em ordem decrescente de significância: dispnéia, a quantidade de problemas gastrintestinais, a pontuação da pele, a contagem de articulações edemaciadas e a idade (4). Em nosso estudo, envolvimento de pele e presença de fibrose ou hipertensão pulmonar (que poderiam estar relacionadas com dispnéia), não mostraram correlação significativa, assim como a presença de artrite.

Em uma metanálise que englobou 12 estudos com um total de 1127 pacientes com esclerodermia - utilizando o SF-36, - obteve no domínio físico um escore de 38,3 (35,2 - 41,5) e no domínio mental, 46,6 (44,2- 49,1). Visto que o esperado para a população em geral são valores de 50 mais ou menos 10 (para o SF-36), pode-se observar valores médios abaixo do previsto para o domínio físico na população com esclerodermia de todos os estudos englobados nessa metanálise (17).

*Georges et als* comparando pacientes com forma difusa e limitada da doença em 89 pacientes com ES com média de idade de 51 anos, sendo 67 da forma difusa da esclerodermia e 22 da forma limitada encontrou uma pontuação mais baixa do SF-36 em pacientes com a forma difusa. O domínio físico mostrou resultados estatisticamente mais baixos na forma difusa do que a forma limitada. Coerentemente, com isso, o domínio físico evidenciou correlação com escore cutâneo de *Rodnam* modificado ( $R=0,42$ ), uma vez que na forma difusa o envolvimento cutâneo é sempre maior (18). No presente estudo isso não pôde ser observado. Todavia a amostra de pacientes com forma difusa era relativamente pequena o que pode ter prejudicado esta observação.

## CONCLUSÃO

Observou-se que há uma menor qualidade de vida entre os pacientes com ES, que está mais relacionada ao domínio físico que ao mental. No entanto, não foi possível identificar um



dado clínico que esteja diretamente relacionado ao pior índice entre os pacientes esclerodérmicos.

#### Referências

1. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. **Textbook of Rheumatology**. Connective Tissue Diseases Characterized by Fibrosis. Scleroderma. 5 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997, 1133-62.
2. Mattucci –Cerinic M, Miniatti I, denton CP; Systemic Sclerosis. In Bijlsma JWW (Ed) **Eular Compendium on Rheumatic Diseases**, 2009, BMJ Publishing Group, London, p.290-6.
3. Freire EAM, Ciconelli RM, Barros PDS. Análise dos Critérios Diagnósticos, de Classificação, Atividade e Gravidade de Doença na Esclerose Sistêmica. **Rev Bras Reumatol**. 2004; 44(1): 40-5.
4. Hudson M, Steele R, Lu Y. Clinical Correlates of Self-reported Physical Health Status in Systemic Sclerosis. **J Rheumatol**. 2009; 36(6): 1226-9.
5. Andrade TL, Camelier AA, Rosa RW, et al. Aplicabilidade do questionário de qualidade de vida relacionada à saúde - the 12-Item Short-Form Health Survey - em pacientes portadores de esclerose sistêmica progressiva. **J Bras Pneumol**. 2007;33(4):414-22.
6. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. **Arthritis Rheum**. 1980; 23:281-90.
7. Furst DE, Clements PJ, WON JGWK, et al. Effects of the American College of Rheumatology systemic sclerosis trial guidelines on the nature of systemic sclerosis patients entering a clinical trial. **Rheumatology** 2001; 40:615-22
8. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. **J Rheumatol** 26: 2159-67, 1999.
9. Danieli E, Airò P, Bettoni L, et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. **Clin Rheumatol**. 2004; 24:48-54
10. Skare TL. Esclerodermia. **Reumatologia princípios e práticas**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007; p 124-34.
11. Müller CS, Paiva ES, Azevedo CF, et al. Perfil de autoanticorpos e correlação clínica em um grupo de pacientes com esclerose sistêmica na região sul do Brasil. **Rev. Bras. Reumatol**. 2011; 51(4):319-24.
12. Sierakowska M, Sierakowski S, Doroszkiewicz H, et al. Symptoms from the internal organs of patients with systemic sclerosis in the light of selected diagnostic tests. **PoI Merkur Lekarski**. 2011;176(30):116-20.
13. Jewet IR, Hudson M, Malcarnes, VL, et al. Canadian Scleroderma Research Group. Body Image Distress in Systemic Sclerosis. **PLoS ONE**. 2012; 7(3) e33281
14. Skare TL, Fonseca AE, Luciano AC, Azevedo PM. Autoanticorpos em esclerodermia e sua associação ao perfil clínico da doença: estudo em 66 pacientes do sul do Brasil. **An Bras Dermatol**. 2011; 86(6):1075-81.
15. Guidolin F, Esmanhoto L, Magro CE, et al. Prevalência de achados cutâneos em portadores de esclerose sistêmica: experiência de um hospital universitário. **An Bras Dermatol**. 2005; 80(5): 481-6.
16. Sampaio-Barros PD, Zollner RL, Oliveira RM, Marques-Neto JF. Perfil de auto-anticorpos na esclerose sistêmica/ Autoantibodies in systemic sclerosis. **Rev. Bras. Reumatol**. 1995; 35(3):125-30.
17. Hudson M, Thombs BD, Steele R, et al. Health-Related Quality of Life in Systemic Sclerosis: A systematic review. **Arthritis Care & Research** 2009; 61(8): 1112- 20
18. Georges C, Chassany O, Toledano C, et al. Impacto of pain health related quality of life of patients with systemic sclerosis. **Rheumatology** 2006; 45: 1298–1302.

Recebido em: 15-07-2013

Revisado em: 23-07-2013

Aceito em: 27-07-2013

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência

Milena Culpí

Rua Arthur Delattre, 50 Tingui

CEP: 82600-100 Curitiba- PR

# RELATO DE CASO SÍNDROME DE KALLMANN – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

## KALLMANN SYNDROME – CASE REPORT AND REVIEW

MARILISA AYRES FERREIRA\*

Descritores: Síndrome de Kallmann, Hipogonadismo hipogonadotrófico, Hiposmia-Anosmia  
Key-words: Kallmann syndrome, Hypogonadotropic hypogonadism, Hyposmia-Anosmia

### Resumo

A causa mais comum de hipogonadismo hipogonadotrófico é a síndrome de *Kallmann*. Caracteriza-se por hipogonadismo hipogonadotrófico e hiposmia ou anosmia, secundária ao hipodesenvolvimento dos bulbos e trato olfatório, enquanto o hipogonadismo é resultante da secreção insuficiente do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH). A síndrome de *Kallmann* é mais comum em homens, sua incidência está em torno de 1:10.000 em homens e 1:50.000 em mulheres. Esta síndrome é clínica e geneticamente heterogênea, até o momento foram identificados cinco genes relacionados. Neste relato descreve-se um caso de síndrome de *Kallmann*. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1642 -1644.**

### Abstract

The most common cause of hypogonadism is Kallmann syndrome. Characterized by hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia or anosmia, secondary to the underdevelopment of the bulbs and the olfactory tract, while hypogonadism results from insufficient secretion of gonadotrophin releasing hormone. The syndrome is more common in men, its incidence is around 1:10.000 in males and 1:50.000 and females. The syndrome is clinically and genetically heterogeneous, so far identified five genes related. In this research we report a case of Kallmann syndrome. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1642 -1644.**

### INTRODUÇÃO

A síndrome de *Kallmann* (SK) é a causa mais comum de hipogonadismo hipogonadotrófico, ocorrendo de modo esporádico (até 30%) ou familiar (1). Caracteriza-se por hipogonadismo hipogonadotrófico e hiposmia ou anosmia, sendo esta secundária ao hipodesenvolvimento dos bulbos e trato olfatório, enquanto o hipogonadismo é resultante da secreção insuficiente do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) (2,3,4,5,6). Este síndrome representa a mais completa forma de hipogonadismo sendo que na grande maioria os indivíduos portadores de SK apresentam falta de desenvolvimento sexual devido a falta de indução da secreção de LH (hormônio luteinizante) pela inabilidade de secreção pulsátil do GnRH (fator de liberação das gonadotrofinas) (4,5).

O síndrome ocorre devido ao aprisionamento dos neurônios produtores do GnRH e dos neurônios olfatórios nas meninges acima da placa cribiforme, impossibilitando a migração neuronal. Assim determina agenesia ou hipoplasia dos bulbos e tratos olfatórios. Existe no SK diminuição de ativação do eixo hipotálamo hipófise com aumento da incidência de microfalus, criptoquirdia, nível sérico baixo da inibina beta e testículos imaturos à histopatologia (1,6).

Esta síndrome é clínica e geneticamente heterogênea, na qual a alteração genética somente pode ser detectada em cerca de 20% dos casos. Pode ser secundária ao traço transmitido de forma recessiva ligada ao X (SK-X) ou de caráter autossômico

dominante limitada ao sexo masculino (7). O fenótipo de SK varia de hipogonadismo hipogonadotrófico com ou sem anosmia em diferentes graus de desenvolvimento sexual. A forma mais grave do SK é a ligada ao X. É muito difícil o diagnóstico diferencial, pelo fenótipo, com SK sem hipo/anosmia, a forma idiopática do hipogonadismo, sendo a forma adquirida de diagnóstico diferencial mais fácil (4,6).

### RELATO DO CASO

Paciente 26 anos, masculino recebeu atendimento por queixa de “micropênis”.

Paciente com história de micropênis, e início de tratamento com testosterona injetável por 1 semana aos 16 anos. Associado ao quadro referia anosmia, sua mãe relatou ter notado ausência de testículos em bolsa escrotal ao nascimento. Na história familiar relatou que o irmão apresentava o mesmo quadro (anosmia e criptoquirdia). Existia história de consanguinidade familiar entre avós paternos.

Ao exame físico: hábito eunucóide, altura de 175 cm, envergadura 185cm, peso 98 kg. Pilificação reduzida, genital G1P3, ausência de testículos a palpação de bolsa escrotal, ginecomastia. Palato e quarto metacarpiano normais, ausência de surdez.

Paciente internado para investigação do caso.

### Resultado de exames laboratoriais:

Hormônio folículo estimulante (FSH) < 0,28 mU/ml, hormônio luteinizante (LH) < 0,7mU/ml, testosterona total 46 ng/dl (VR 166 – 877), IGF1 185,3 ng/dl (N:117-329), glicemia 81 mg/dl. Ecografia abdominal normal (ausência de aplasia renal)

A ecografia de bolsa escrotal mostrou ausência de testículos e canais inguinais sem particularidades. Ecografia de próstata não visualizou vesículas seminais e próstata.

A tomografia computadorizada de abdômen superior e pelve: testículos não visualizados nos canais inguinais. Ressonância magnética encefálica sem alterações do bulbo.

De acordo com quadro clínico e os resultados dos exames realizados; baixos níveis de testosterona, assim como redução de LH e FSH demonstrando hipogonadismo hipogonadotrófico, associado à anosmia (comprovado por testes olfativos) e história familiar diagnosticou-se síndrome de *Kallmann*.

Paciente recebeu alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial com encaminhamento para urologia para investigação de localização de testículos para exérese cirúrgica e posterior continuação da reposição de testosterona.

### DISCUSSÃO

A secreção do GnRH pelo hipotálamo é fundamental para o início e a manutenção da função reprodutiva normal. Durante o desenvolvimento fetal e neonatal a secreção hipotalâmica pulsátil de GnRH estimula a biossíntese e a secreção das gonadotrofinas, que, por sua vez, define o sexo gonadal e inicia a produção de hormônios esteróides. Durante a infância há baixa amplitude de secreção de GnRH, assim como de LH,

\*Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: mariayres85@gmail.com

na puberdade ocorre reativação do eixo hipotálamo-hipofise-gonadal provocando a maturação sexual (1,3).

A puberdade normal ocorre com a ativação inicial e progressiva do eixo hipotálamo-hipofise-gonadal resultando no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. No início da puberdade há o aumento da secreção pulsátil noturna do GnRH pelo hipotálamo, que ocorre de forma gradual durante o dia todo. A secreção pulsátil do GnRH estimula a hipófise a secretar FSH e LH, os quais estimulam a produção gonadal de esteróide e a gametogênese. No testículo, o FSH atua sobre as células de *Sertoli* para iniciar a espermatogênese, enquanto o LH atua sobre as células de *Leydig* estimulando a produção de testosterona. Foram identificadas várias mutações que influenciam no início e progressão da puberdade (3).

A incidência da síndrome de *Kallman* é em torno de 1:10.000 em homens (1,8) e 1:50.000 em mulheres (1), sendo mais comum em homens (4:1) (8).

A síndrome de *Kallmann* é geneticamente heterogênea, até o momento foram identificados cinco genes em pacientes com a síndrome, são eles: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2 (1,9,10).

A variabilidade fenotípica e genética do hipogonadismo hipogonadotrófico é grande e portanto para melhor diagnosticá-lo classificou-se o hipogonadismo conforme o fenótipo de apresentação (11,12):

- 1- Hipogonadismo hipogonadotrófico com anosmia/hiposmia (HHA)
- 2- Hipogonadismo hipogonadotrófico sem anosmia ou idiopático (HHI)
- 3- Hipogonadismo hipogonadotrófico ligado ao X (HHX)
- 4- Hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido (HHAd)

Medidas plasmáticas da substância anti-*mulleriana* e da inibina B guardam ampla correlação com o *status* e desenvolvimento gonadal (11,12).

Alterações no gene KAL, no receptor do GnRH e no gene DAX têm sido identificados como base na etiologia do hipogonadismo hipogonadotrófico, porém cerca de 20% dos casos são alterações genéticas dominantes ligadas ao X. As alterações genéticas ligadas ao X mostram um fenótipo mais severo de hipogonadismo, enquanto que o hipogonadismo adquirido e o idiopático (sem anosmia) podem ter desenvolvimento dos primeiros estágios da puberdade (12)

A história familiar é responsável por metade dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico com mutações do gene KAL1, apenas 5% dos casos esporádicos apresentam mutação deste gene (3). Em estudo realizado para avaliar a heterogeneidade genética da síndrome de *Kallmann*, foram estudados casos de pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico com e sem anosmia, quanto aos modos de herança genética, incidência de mutações na sequência do gene KAL e fenótipos neuroendócrinos. Os resultados desta pesquisa mostraram que os genes autossômicos são responsáveis pela maioria dos casos de síndrome de *Kallmann*, tanto nos casos familiares quanto esporádicos, e que há uma variação clínica e neuroendócrina que os distingue da forma ligada ao X (9). Na forma ligada ao X as alterações neuro endócrinas ocorrem por secreção mínima e não pulsátil do LH enquanto nas outras formas de mutações pode existir uma pulsabilidade do LH capaz de maturação gonadal e até de instalação da puberdade.

Alterações no gene KAL, no receptor do GnRH e no gene DAX têm sido identificados como base na etiologia do hipogonadismo hipogonadotrófico, porém cerca de 20% dos casos são alterações genéticas dominantes ligadas ao X. As alterações genéticas ligadas ao X mostram um fenótipo mais severo de hipogonadismo, enquanto que o hipogonadismo adquirido e o idiopático (sem anosmia) podem ter desenvolvimento dos primeiros estágios da puberdade (12)

A história familiar é responsável por metade dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico com mutações do gene KAL1,

apenas 5% dos casos esporádicos apresentam mutação deste gene (3). Em estudo realizado para avaliar a heterogeneidade genética da síndrome de *Kallmann*, foram estudados casos de pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico com e sem anosmia, quanto aos modos de herança genética, incidência de mutações na sequência do gene KAL e fenótipos neuroendócrinos. Os resultados desta pesquisa mostraram que os genes autossômicos são responsáveis pela maioria dos casos de síndrome de *Kallmann*, tanto nos casos familiares quanto esporádicos, e que há uma variação clínica e neuroendócrina que os distingue da forma ligada ao X (9). Na forma ligada ao X as alterações neuro endócrinas ocorrem por secreção mínima e não pulsátil do LH enquanto nas outras formas de mutações pode existir uma pulsabilidade do LH capaz de maturação gonadal e até de instalação da puberdade.

Neste relato existe a história familiar, anosmia e falta de secreção tanto do LH como do FSH, ausência de testículos na bolsa e canal inguinal o que fala a favor de *Kallmann* ligado ao X. No entanto o fenótipo é mais leve sem os estigmas próprios do síndrome ligado ao X. O exame de imagem também não mostrou atrofia do bulbo olfatório.

A forma da doença ligada ao cromossoma X (Xp 22.3) é ocasionada por mutações ou deleções do gene KAL1, o qual codifica uma glicoproteína de adesão extracelular a anosmia-1, responsável pela migração neuronal. Sugere-se também pela heterogeneidade do síndrome que exista influência epigenética associada as alterações ligadas ao X (5,9). Aplasia renal, palato em ogiva, sincinesia (80% dos pacientes), perda auditiva neurosensorial, movimentos oculares anormais fazem parte do quadro do HHX. A surdez neuro sensorial mostra que as alterações gênicas datam da organogênese, no entanto é importante frisar que os estudos em pacientes com surdez não mostrou má formação do ouvido interno. Os pacientes podem apresentar também ginecomastia, além de outras anormalidades associadas a síndrome de *Kallman*, como distúrbios de visão em cores, retardo mental e ataxia cerebelar (1,12). A ressonância magnética mostra atrofia do bulbo olfatório com variáveis graus de distúrbios olfatórios (2). A hibridização *in situ* de embriões de ratos portadores de atrofia do bulbo olfatório mostram uma rede de densa de gonadotrófos no nariz ao invés da situação hipotalâmica e área pré-óptica (2,12).

O HHAd tem baixa prevalência de criptoquidia e micropênis sendo os portadores de anosmia indistinguíveis clinicamente do *Kallmann*. A dosagem sérica de inibina B segue os padrões de um indivíduo normal (11,13).

O HHI pode apresentar-se com ativação pré-natal do eixo hipotálamo – hipófise, espermatogênese, baixa virilização caracterizando o síndrome do eunuco fértil (12). A etiologia do HHI é devido à resistência dos receptores ao GnRH (11,12,13).

Mutações nos genes FGFR1 e FGF8, os quais codificam, respectivamente, o receptor do fator de crescimento de fibroblastos tipo 1 e fator de crescimento de fibroblastos tipo 8, são responsáveis pela forma autossômica dominante com penetração incompleta (5). Já as mutações nos genes PROKR2 e PROK2, que codificam o receptor-2 da proctocina e a proctocina-2, foram encontrados em heterozigotos e homozigotos. Mutações em qualquer um dos genes acima mencionados foram encontradas em menos de 30% dos pacientes com Síndrome de *Kallmann*, o que indica a possibilidade do envolvimento de outros genes na doença ainda não descobertos (5).

O síndrome de *Kallmann* tipo 2 (autossômica dominante – anormalidade do FGFR1), está relacionada a sincinesia (10% dos casos), fissura labial e palatina, agenesia de um ou mais dentes, sindactilia, braquidactilia, e agenesia do corpo caloso. Indivíduos com síndrome de *Kallmann* tipo 3 (autossômica dominante – anormalidade do gene PROKR2) e tipo 4 (autossômica dominante – anormalidade do PROK2), assim como aqueles com mutações genéticas desconhecidas apresentam hipogonadismo hipogonadotrófico com anosmia sem outras

características específicas (12).

Já foi aventada a hipótese de envolvimento do gene DAX1. A mutação do gene DAX1 esta associada a hipoplasia adrenal congênita e hipogonadismo hipogonadotrófico, em que geralmente os meninos afetados apresentam insuficiência adrenal primária na infância ou adolescência e atraso puberal. Foram estudados 106 casos de pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico e atraso puberal para análise da associação da mutação do DAX1, como causa de hipogonadismo hipogonadotrófico esporádico ou familiar, no entanto não foi encontrado associação entre mutação do DAX1 nestes pacientes, sugerindo que mutações neste gene são improváveis causas de hipogonadismo hipogonadotrófico na ausência de insuficiência adrenal associada (10).

Na síndrome de *Kallmann* a deficiência do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) acarreta em concentrações séricas inadequadamente baixas de gonadotrofinas – hormônio luteizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), ocasionando hipogonadismo. A deficiência isolada de GnRH esta relacionada a ausência de alteração olfatória em cerca de 40% dos indivíduos, enquanto cerca de 60% do indivíduos afetados apresentam hiposmia ou anosmia associados (12).

O diagnóstico de hipogonadismo pode ser confirmado pela produção deficiente de espermatozoides no sêmen e pela baixa concentração de testosterona. Pacientes com hipogonadismo secundário seja a causas hipofisárias ou hipotalâmicas apresentam baixas concentrações de LH e FSH, como no caso deste síndrome, enquanto aqueles com níveis elevados de LH e FSH apresentam hipogonadismo primário, por dano testicular(13).

As manifestações clínicas são decorrentes do déficit de testosterona, e dependem da época do hipogonadismo. Quando ocorre entre o segundo e o terceiro mês do desenvolvimento fetal, haverá graus variados de ambigüidade de genitália e pseudo-hermafroditismo masculino (1). Ao ocorrer no terceiro trimestre, pode ocasionar criptorquidismo e micropênis (1,12) semelhante ao caso relatado. Posteriormente ocorrerá desenvolvimento inadequado dos caracteres sexuais secundários assim como hábito eunucóide, voz estridente, e diminuição da massa e força muscular (12).

O diagnóstico é suspeitado pela associação de hipogonadismo hipogonadotrófico e hipo/anosmia. Havendo evidência clínica de imaturação sexual, com ausência de caracteres sexuais secundários, e maturação sexual incompleta ao exame físico (12).

Com relação aos exames laboratoriais apresentam níveis inadequadamente normais ou baixos de LH e FSH, em vigência de baixas concentrações de hormônios sexuais (testosterona total menor que 100 ng/dl em homens e estradiol menor que 50 pg/ml em mulheres). Nos exames de imagem a ressonância magnética é indicada para exclusão de patologias hipofisárias ou hipotalâmicas, além de avaliar os bulbos e sulcos olfatórios(12,4). Em revisão de achados de ressonância magnética de crânio foram encontrados agenesia bilateral dos bulbos olfatórios e sulcos olfatórios anormais bilateralmente em 56% dos casos, tendo menos de 10% dos pacientes ressonância normal com relação a estas alterações (1,13), como no caso relatado.

No caso deste estudo, o paciente apresentava estagio de Tanner GI PIII, ginecomastia, micropenis, baixos níveis de LH e FSH, assim como testosterona total menor 100 ng/dl (46ng/dl)s.

A história familiar meticulosa de pacientes com deficiência de GnRH é importante para identificar outros integrantes da família com essa síndrome, tendo em vista que outros membros podem apresentar apenas alterações olfatórias, sem disfunção reprodutiva (4). No caso descrito acima havia história familiar semelhante de outro membro da família.

O manejo é baseado na reposição hormonal para maturação sexual, com reposição de testosterona em homens, e estrogênio e progesterona em mulheres (8).

A dificuldade no caso está no diagnóstico através da análise genética do gene KAL devido a falta de recursos para realização do exame.

## CONCLUSÃO

Os autores consideram de grande importância diante de um caso de hipogonadismo hipogonadotrófico a exploração de toda gama de apresentação fenotípica do síndrome devido a grande heterogeneidade da doença considerar com cuidado a história familiar e a anosmia que na grande maioria pode passar despercebida pelo paciente e familiares.

## Referências

1. Hardelin JP Kallmann syndrome: towards molecular pathogenesis. **Mol Cell Endocrinol** 2001;179:75–81
2. Nathalie Massin, Christophe Pecheux, Corinne Eloit, Jean-Louis Bensimon, Julie Galey, Frederique Kuttenn, Jean-Pierre Hardelin, Catherine Dode, Philippe Touraine X Chromosome-Linked Kallmann Syndrome: Clinical Heterogeneity in Three Siblings Carrying an Intragenic Deletion of the KAL-1 Gene. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:20 2003–2008,
3. Kalantaridou SN, Chrousos GP. Monogenic Disorders of Puberty. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2002; 87(6):2481–2494
4. Schmidt, Viviane Bom et al . Hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia: síndrome de Kallmann. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** 2001; 67 (6), 880-884
5. Dode C, Hardelin JP. Kallmann Syndrome **European Journal of Human Genetics** 2009; 17, 139–146; published online 5 November 2008.
6. Guadalupe Maya-Nun, Ezenteno JC, Ulloa-Aguirre A, et al. A Recurrent Missense Mutation in the KAL gene in patients with X-linked Kallmann Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83: 1650–1653, 1998.
7. Bick, D.P.; Ballabio, A. Bringing Kallmann's syndrome into focus. **AJNR**, 1993;14:852-4
8. White BJ, Rogol AD, Brown KS, Liebllich JM, Rosen SW The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review. **Am J Med Genet** 1983;15:417–435
9. Oliveira LMB, Seminara SB, et al. The Importance of Autosomal Genes in Kallmann Syndrome: Genotype-Phenotype Correlations and Neuroendocrine Characteristics **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:1532–1538
10. Achermann JC, GU W-X, Kotlar TJ, et al. Mutational Analysis of DAX1 in Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism or Pubertal Delay **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84: 4497–4500
11. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, et al. The Role of Prior Pubertal Development, Biochemical Markers of Testicular Maturation, and Genetics in Elucidating the Phenotypic Heterogeneity of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2002;87(1):152–160.
12. Pallais JC, Au M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley WF. Kallmann syndrome. Em: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. **GeneReviews** [Internet]. 2007; Seattle (WA): University of Washington, Seattle
13. Kulkarni ML, Balaji MD, Kulkarni AM, Sushanth S, Kulkarni BM. Kallmann's syndrome. **Indian J Pediatr.** 2007;74:1113- 5.

Recebido em: 05-08-2013

Revisado em: 13-08-2013

Aceito em: 28-08-2013

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Marilisa Ayres Ferreira

Alameda Augusto Stelfeld 2134

CEP 80730150 Curitiba PR



# NORMAS DE PUBLICAÇÃO

## As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *Interational Commitee of Medical Journal Editors*

**01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.

**02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.

**03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.

**04** Os trabalhos podem ser enviados em CD e 2 vias impressas ou via *on line* para [m.gama@sul.com.br](mailto:m.gama@sul.com.br). O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

O **processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.)**. Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.

**05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

- a) título (com tradução para o inglês);
- b) nome completo dos autores;
- c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
- d) títulos completos dos autores;
- e) unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
- f) resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
- g) introdução;
- h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
- i) resultados;
- j) discussão e/ou comentários (quando couber);
- l) conclusões (quando couber);
- m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
- n) referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
- o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.

**06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.

**07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

**08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios usados no Index Medicus ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)). Artigos aceitos, mas ainda não publicados podem ser incluídos nas referências. Deve-se evitar o uso como referência de pôster ou temas livres de congressos a não ser que sejam de alta relevância. Artigos publicados on line podem ser citados nas referências devendo constar o nome do site assim como a data de acesso. Capítulo de Livro: Ruch, T.C. Somatic Sensation. In Ruch T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963; 330-332  
Artigo de Periódico: Gruessner R.W.G, Sutherland D.E.R, Najarian J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.

**09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).

**10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho foi realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

**11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.

Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.

**12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.

**13** Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem(ê)m direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.

**14** Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.

**15** Definição estrutural dos principais tipos de artigos

#### **Artigos Originais**

São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.

#### **Artigos de Revisão**

São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.

#### **Artigos de Atualização ou Divulgação**

Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.

#### **Relato de Caso**

Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.

# ново nordisk mudando o diabetes

A Novo Nordisk, líder mundial no tratamento do diabetes e presente em mais de 170 países, possui avançados produtos para o tratamento do diabetes, incluindo as modernas canetas aplicadoras. Para a Novo Nordisk, combater o diabetes é uma missão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, um verdadeiro compromisso.

[www.mudandoodiabetes.com.br](http://www.mudandoodiabetes.com.br)  
0800 14 44 88  
Novembro/2009



*Não deixe de controlar seu diabetes  
Adquira seus produtos online*



*Medidores de  
glicemia*

*Tiras Reagentes*

*Insulinas*

*Insumos para  
Bomba de Infusão*

*Alimentos*

*O primeiro site nacional especializado em produtos  
para controle e tratamento do diabetes*

Formas de pagamento



 *Compre com segurança*



*Plano de Fidelidade  
Diabetes Service*



*Siga-nos no twitter:  
[twitter.com/diabeteservice](https://twitter.com/diabeteservice)*



*Acompanhe-nos no facebook:  
[facebook.com/diabeteservice](https://facebook.com/diabeteservice)*

**[www.diabeteservice.com.br](http://www.diabeteservice.com.br)** 

De acordo com a RDC 44/2009 para a venda de medicamentos feita por meio remoto é necessário o envio da receita médica por fax, email ou outro meio, para a efetivação da compra. As informações contidas no site [www.diabeteservice.com.br](http://www.diabeteservice.com.br) não devem ser usadas para automedicação e não substituem, em hipótese alguma, as orientações dadas pelo profissional da área médica. Somente o médico está apto a diagnosticar qualquer problema de saúde e prescrever o tratamento adequado. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.