ANA PAULA VECCHI

**Antropometria do pênis em pacientes com
lúpus eritematoso sistêmico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de: Ciências Médicas
Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos
Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 1010.
A Versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vecchi, Ana Paula

Antropometria do pênis em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico / Ana Paula Vecchi. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação. Área de concentração: Processos Imunes e Infeciosos.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Masculino 3.Síndrome de Klinefelter 4.Pênis 5.Fertilidade

USP/FM/DBD-147/12

DEDICATÓRIA

Aos queridos pacientes com doenças reumatológicas, verdadeiros professores do meu viver! Acompanhando suas dores, desafios e superações, tenho aprendido a ser mais tolerante, mais serena, a superar minhas próprias dificuldades. As crianças com sua alegria nata e sua incomparável capacidade de “colorir” a vida, preenchem as nossas horas de desânimo, dão sentido à nossa profissão e às nossas pesquisas! Vocês são nossos grandes mestres!

Aos meus amados filhos: João Fernando, Giovanna e Clarisse, sentido real da minha existência! É por vocês que tenho tentado ser melhor a cada dia, no esforço diário de superação de limites, na aquisição de valores eternos “que não enferrujam”, sustentados pela alegria de perceber o “bom” e o “belo” em todas as nuances da vida e na certeza de que apenas o exemplo educa embalado pelo mais puro amor!

Ao meu amado esposo Willians Santos,
meu porto seguro, certeza de um amor
sem fim!

Aos meus pais que me deram a vida,
amor e apoio incondicionais!

À Deus, fonte inesgotável de amor e
bondade, que me sustenta em todos os
momentos da minha vida!

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Helena Kiss por ter me inspirado a seguir o caminho “estreito” da Reumatologia Pediátrica.

À Profa. Dra. Eloísa Bonfá, pelo seu brilhantismo admirável associado a uma simplicidade em ensinar e acolher.

Às Profas Lúcia Arruda Campos e Bernadete Liphaus pelos ensinamentos intensivos, pela afável amizade e pela paciência que sempre tiveram comigo, uma interiorana cheia de vontade de aprender em tempo recorde.

Às minhas “eternas R mais” Adriana Maluf e Anna Paola Lotito, pelas tardes divertidas onde trabalhávamos, estudávamos e aprendíamos. Cada uma com seu jeito peculiar, mas inesquecível.

À minha inesquecível amiga e companheira Aura Lígia Zappata, quanta saudade! Como você me ensinou, você nem sabe! Com seu determinismo, força, disposição e sincera amizade estive sempre ao meu lado! Você é exemplo! Obrigada Aurita!

À amiga Ana Júlia Pantoja de Moraes, pela paciência em me ouvir nos momentos mais difíceis, com sua calma e experiência. Ser humano formidável!

À querida amiga Lúcia Akemi pela sincera amizade com que me acolheu e tornou as minhas idas e vindas à São Paulo muito mais divertidas. Amizade para toda vida!

Ao amigo Carlos Nobre, “irmão mais novo”, que tão prontamente me acolheu e auxiliou neste intercâmbio Goiânia – São Paulo.

A todos os colegas da Reumatologia Pediátrica, em especial: Èrika Naomi, Lucila, Luciana Paim, Beth, Rosa, Pollyana, Adriana de Jesus, Ricardo, Marília, Mércia, Georgiana, Nádia, Kátia, Vanessa, Clarissa, Roberta, Cynthia, Guilherme, Érica, Felipe e Priscila por me receberem sempre, mesmo os mais novatos, como velha integrante do “grupo”.

À bibliotecária Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, da Biblioteca do Instituto da Criança, pela amizade e carinho espontâneos com que sempre me recebeu!

À Angélica Belém da secretaria da pós graduação pela paciência, boa vontade e simpatia com que me atendeu sempre.

À Débora Roselem pela análise dos cariótipos. Ao Dr. Marcello Cocuzza pela análise urológica. À Aline Braga e Kelly Athayde pela análise seminal. À Luiz André Correa pela realização da ultrassonografia testicular com Doppler. À Prof Thelma Suely Okay pela avaliação hormonal. Ao Prof Ulysses Dória Filho por efetuar a análise estatística sempre com muita boa vontade.

Ao Nivaldo Rocha e sua esposa Milene, almas perfumadas, que com seu jeito amável envolvem todos os integrantes do Instituto da Criança num clima de amizade sincera e gratuita! Estão prontos a auxiliar! Como não nutrir profunda admiração e amizade duradoura por vocês? Obrigada por tudo!

Ao Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, meu amigo, meu professor, meu grande mestre! (depois de Jesus, é claro!). Mestre é aquele que ensina além das palavras, traz em si o próprio ensinamento! Seus ensinamentos permanecem e seus exemplos são vivenciados! Pessoa ímpar, inigualável! Você é responsável por tudo o que sou hoje! Você me ensinou a não me contentar com o superficial, a apostar nas pessoas e acreditar no potencial que cada

um traz em si! Me ensinou o que é um grupo e que o mais forte auxilia o mais fraco. Conviver com você foi e é para mim uma grande oportunidade sem falar da alegria imensurável! A sua metodologia de ensino, seu jeito de perguntar, de conduzir, seus gestos e até o seu sotaque já fazem parte do meu próprio jeito de ensinar! Foram anos de convívio sustentados por afinidade espontânea! Preciso dizer o quanto lhe admiro? Obrigada! Obrigada! Obrigada!

Este estudo foi financiado para Clovis A Silva pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (2004/07832-2 e 2005/56482-7), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (processo 300248/2008-3) e pela Fundação Federico, Suíça.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese foi escrita de acordo com as novas regras ortográficas da língua portuguesa, válidas desde janeiro de 2009, e está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª. ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com “*List of Journals Indexed in Index Medicus*”.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução	1
2	Objetivos	3
3	Pacientes e Métodos	6
3.1	Pacientes e métodos	6
3.2	Dados demográficos	6
3.3	Avaliação urológica e função sexual	7
3.4	Ultrassonografia testicular com döppler	8
3.5	Perfil hormonal	8
3.6	Análise dos espermatozoides	9
3.7	Anticorpos anti-espermatozóides.....	10
3.8	Avaliação genética	11
3.8.1	Cariótipo banda G	11
3.8.2	Microdeleção do cromossomo Y	11
3.9	Pacientes com LES: avaliações clínica e tratamento	12
3.10	Análise estatística	13
4	Resultados.....	14
4.1	Pacientes com LES versus controle	15
4.2	Pacientes com LES	17
4.3	Resultados após a exclusão do paciente com LES e síndrome de Klinefelter	20
5	Discussão.....	23
6	Conclusões.....	27
7	Referências.....	29
8	Anexos.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
OMS	Organização Mundial da Saúde
FSH	Hormônio folículo estimulante
LH	Hormônio luteinizante
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina
SLICC-ACR/DI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics-American College of Rheumatology/ Damage Index</i>
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>

TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, exame urológico, função sexual, ultrassom, análise hormonal e seminal dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e controles.....	22
--	----

RESUMO

Vecchi AP. *Antropometria do pênis em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Objetivo: Avaliar a antropometria do pênis em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e controles. A possível influência da puberdade e dos fatores clínicos, hormonais e terapêuticos nas mediadas penianas em pacientes lúpicos. **Métodos:** Vinte e cinco pacientes consecutivos com LES foram avaliados através de exame urológico, ultrassonografia testicular com Doppler, dosagem hormonal [folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), prolactina, dosagem total de testosterona pela manhã e inibina B] e análise genética (síndrome Klinefelter e microdeleção do cromossomo Y). Comprimento do pênis foi medido como a distância linear ao longo do lado dorsal do pênis que se estende desde a junção da pele pubopeniana à ponta da glândula no estado flácido, enquanto que a circunferência do pênis foi medida no ponto médio do eixo. As características clínicas, SLEDAI, SLICC / ACR-DI, e tratamento também foram avaliados. O grupo controle incluiu 25 homens de idade comparável e saudáveis. **Resultados:** Pacientes com LES tiveram o comprimento médio do pênis e da sua circunferência significativamente menor, em comparação aos controles [8 (7,5-10) vs. 10 (8-13) cm, $p=0,0001$; 8 (7-10) vs. 10 cm (11/07) , $p=0,001$; respectivamente], e mediana do volume testicular direito e esquerdo por Prader [15 (10-25) vs. 20 (12-25) cm, $p=0,003$; 15 (25/10) vs. 20 (12-25) cm, $p=0,006$, respectivamente], maior mediana de FSH [5,8 (2,1-25) vs. 3,3 (1,9-9) UI/l, $p=0,002$] e menores níveis de testosterona total, dosados pela manhã (28% versus 0%, $p = 0,009$) quando comparados aos

controles. Apesar desses achados, a disfunção erétil não foi observada nos pacientes ou controles. Outras análises revelaram que a mediana da circunferência do pênis foi menor nos pacientes com LES que tiveram o início da doença antes da primeira ejaculação [7,8 (7-10) vs. 9,0 (7,5-10) cm, $p=0,026$] em comparação com aqueles que começaram a doença após a primeira ejaculação. Antropometria do pênis no lúpus não esteve relacionado aos baixos níveis de testosterona total ($p=0,662$), ao SLEDAI ≥ 4 ($p=0,562$), SLICC / ACR-DI ≥ 1 ($p=0,478$), nem a dose cumulativa de prednisona ($p=0,789$), ou ciclofosfamida endovenosa ($p=0,754$). Síndrome de Klinefelter (46XY/47XXY) foi diagnosticada em apenas um (4%) paciente com LES, e este apresentava diminuição do tamanho do pênis. Já a microdeleção do cromossomo Y esteve ausente em todos eles. **Conclusões:** Nós identificamos redução das dimensões do pênis em pacientes com LES sem efeito deletério na função erétil. A diminuição da circunferência do pênis esteve associada ao início da doença antes da espermarca.

Descritores: 1. Lupus Eritematoso Sistêmico, 2. masculino, 3. Síndrome de Klinefelter, 4. pênis, 5. fertilidade,.

SUMMARY

Vecchi AP. Penile anthropometry in systemic lupus erythematosus. [thesis].

São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012.

Objective: The aim of this study was to evaluate penile anthropometry in systemic lupus erythematosus (SLE) patients compared with healthy controls and the possible relevant pubertal, clinical, hormonal and treatment factors that could influence penile dimensions. **Methods:** Twenty-five consecutive SLE patients were assessed by urological examination, sexual function, testicular ultrasound, hormones, sperm analysis, genetic analysis, clinical features and treatment. The control group included 25 age-matched healthy males. **Results:** SLE patients had a lower median penis length and circumference [8 (7.5–10) vs. 10 (8–13) cm, $p=0.0001$; 8 (7–10) vs. 10 (7–11) cm, $p=0.001$; respectively], lower median testicular volume by right and left Prader [15 (10–25) vs. 20 (12–25) ml, $p=0.003$; 15 (10–25) vs. 20 (12–25) ml, $p=0.006$; respectively], higher median of follicle-stimulating hormone [5.8 (2.1–25) vs. 3.3 (1.9–9) IU/l, $p=0.002$] and lower morning total testosterone levels (28% vs. 0%, $p=0.009$) compared with controls. In spite of that, erectile dysfunction was not observed in patients or controls. Analyses of lupus patients revealed that the median penis circumference was lower in patients with disease onset before first ejaculation compared with those with disease onset after first ejaculation [7.8 (7–10) vs. 9.0 (7.5–10) cm, $p=0.026$]. No differences were observed in the median penile anthropometry regarding sexual dysfunction ($p=0.610$), lower morning total testosterone levels ($p=0.662$), oligo/azoospermia ($p=0.705$), SLE Disease Activity Index ≥ 4 ($p=0.562$), Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index ≥ 1 ($p=0.478$), prednisone cumulative dose ($p=0.789$) and intravenous cyclophosphamide therapy

($p=0.754$). Klinefelter's syndrome (46XY/47XXY) was diagnosed in one (4%) SLE patient with decreased penile size whereas Y-chromosomal microdeletions was absent in all of them. **Conclusion:** we have identified reduced penile dimensions in SLE patients with no deleterious effect in erectile function. Disease onset before first ejaculation seems to affect penis development in pre-pubertal lupus.

Keywords: 1. fertility; 2. Klinefelter syndrome; 3. male; 4. penis size; 5. systemic lupus erythematosus;

“Não concordo com rir é o melhor remédio. A amizade claramente é o melhor remédio...Amar o paciente, ser carinhoso com ele”

Patch Adams

“Toda medicina honesta é serviço de amor, atividade de socorro justo; mas o trabalho de cura é peculiar a cada espírito.”

André Luiz. Nosso lar. pag. 39.

“Não sei ao certo como é o paraíso, mas sei que quando morrermos e chegar o tempo de Deus nos julgar, Ele não perguntará quantas coisas boas você fez em sua vida, antes ele perguntará quanto amor você colocou naquilo que fez.”

Madre Tereza de Calcutá

1 INTRODUÇÃO

Alterações seminais com atrofia testicular e aumento dos níveis do hormônio folicular estimulante (FSH)¹; e a disfunção da célula de Sertoli baseados nos níveis de Inibina B² em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) do sexo masculino associados ao uso de ciclofosfamida endovenosa foram recentemente relatados pelo nosso grupo. As consequentes alterações hormonais observadas nestes pacientes podem afetar o desenvolvimento do pênis. Além disso, alterações cromossômicas, tais como a síndrome de Klinefelter, são mais prevalentes em homens com LES³ e podem cursar com diminuição da antropometria do pênis⁴.

De fato, o pênis tem duas relevantes funções: ereção com a possibilidade de penetração durante o intercursos sexual e direcionar o fluxo urinário⁵. Anormalidades morfofuncionais do pênis podem afetar as relações interpessoais e provocar constrangimento em pacientes do sexo masculino com LES, afetando sua qualidade de vida.

Até o presente momento não há pesquisas avaliando globalmente a função gonadal de homens com LES, incluindo antropometria do pênis e síndromes genéticas relacionadas à disfunção gonadal, estimulando a realização do presente estudo.

2 OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Avaliar a antropometria do pênis em pacientes com LES *versus* controles.
 2. Avaliar possíveis associações entre alterações da antropometria do pênis nos pacientes com LES com dados demográficos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, gonadais e genéticos.
-

3 *PACIENTES E MÉTODOS*

3.1 – Pacientes

Foram avaliados consecutivamente 25 adolescentes e adultos com LES que preencheram os critérios do Colégio Americano de Reumatologia⁶, todos pós púberes, acompanhados na Divisão de Reumatologia do Hospital das Clínicas e Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança e 25 homens saudáveis acompanhados na Divisão de Urologia, que seriam encaminhados para vasectomia.

Nenhum deles tinha hidrocele, hipospádia, criptorquidia, orquite, infecção, vasculite ou câncer testicular, dano uretral, história prévia de qualquer cirurgia inguinal ou escrotal, diabetes mellitus, uso de álcool ou tabaco.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes

3.2 – Dados demográficos

A idade atual, raça e a idade da espermarca (primeira ejaculação percebida) foram obtidas dos pacientes com LES e controles. Índice de massa corpórea foi definido pela fórmula: peso (em quilogramas) sobre altura (em metros) ao quadrado.

3.3 – Avaliação urológica e função sexual

Exame clínico sistemático da genitália foi executado nos pacientes e controles, “cego” de outros parâmetros da função gonadal, pelo mesmo urologista e incluía: avaliação dos testículos, epidídimo, vasos deferentes, escroto e pênis. As características sexuais secundárias foram avaliadas segundo os critérios puberais de Tanner.⁷

O comprimento do pênis foi medido como a distância linear ao longo do lado dorsal que se estende desde a junção da pele pubopeniana até a ponta da glândula no estado flácido, enquanto que a circunferência do pênis foi medida no meio do seu maior eixo.⁸ A avaliação da disfunção erétil em pacientes e controles foi feita por meio de entrevista direta, durante a avaliação urológica. O volume testicular foi avaliado usando o orquidômetro de Prader.⁹

A avaliação da função sexual em pacientes e controles foi realizada por meio de entrevista durante a avaliação urológica e incluíram: presença e idade da primeira relação sexual, número de relações sexuais no último mês, presença de disfunção sexual (diminuição da libido, disfunção erétil, ejaculação precoce, anorgasmia e/ou insatisfação sexual) e uso de contraceptivo masculino em relações sexuais (camisinha).¹⁰ Infertilidade, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), foi definida como a ausência de concepção do casal após um período consecutivo de 12 meses de relações sexuais regulares, sem a utilização de contraceptivos.¹¹

3.4 – Ultrassonografia testicular com Döppler

Ultrassonografia foi realizada de forma cega em relação aos parâmetros da função gonadal, em todos os pacientes e controles por um experiente ultrassonografista utilizando sonda de 14-MHz (Logic 9; GE, Milwaukee, WI, USA). A maior medição em cada dimensão foi registrada e usada para calcular o volume testicular de acordo com a fórmula: espessura X comprimento X largura X 0,52. O valor normal do volume testicular em adolescentes pós-púberes e adultos é de 15 ± 8 ml.^{7,9}

3.5 – Perfil hormonal

Determinações hormonais foram realizadas no início do estudo em pacientes e controles para avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e incluíram: FSH, hormônio luteinizante (LH), prolactina, testosterona total matinal, triiodotironina (T3), tetraiodotironina (T4), T4 livre e hormônio estimulante da tireóide (TSH) foram determinados por fluoroimunoensaio utilizando kits DELPHIA^R (WALLAC Ou, Turku, Finland). Coeficientes de variação intra e inter-ensaio foram limitados a 3,5 e 2,1%, respectivamente. Os valores normais foram: FSH (1-10,5 UI/l), LH (1-8,4 UI/l), prolactina (2-10 ng/mL), testosterona total (271-965 ng/dL), T3 (70-200 ng/dL), T4 (4,5-12 µg/dL), T4 livre (0,7-1,5 ng/dL) e TSH (0,4-4,5 µU/mL). Resultados anormais foram repetidos para confirmação.

Níveis de inibina B foram medidos em um amplificador enzimático, em duplicata por imunoensaio tipo sanduíche (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, EUA). Os ensaios imunoenzimáticos atuais (ELISA) usam um par de anticorpos monoclonais para capturar as duas subunidades das inibinas e permitem quantificar com precisão as concentrações de inibina B no soro e outros fluidos biológicos. Coeficientes de variação intra e inter ensaio foram limitados em 3,5-5,6% e 6,2-7,6%, respectivamente.

3.6 – Análise dos espermatozóides

A análise dos espermatozóides foi realizada de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹² por duas biomédicas, que desconheciam os outros parâmetros da função gonadal. Todos os pacientes e controles foram convidados a prover duas amostras de sêmen, coletadas por automasturbação em uma sala de coleta do laboratório e processadas dentro de uma hora de liquefação, com intervalos da coleta de 15-30 dias após 48-72 horas de abstinência sexual. Os espermatozoides foram contados por análise manual e computadorizada usando HTM-2030, sob ampliação de 400 vezes. As amostras do sêmen foram avaliadas quanto a concentração, a motilidade e a morfologia dos espermatozóides. A média das duas amostras foram obtidas.

A morfologia espermática incluiu avaliação da cabeça do espermatozóide, pescoço, peça intermediária e cauda. Definições de

anormalidades foram: azoospermia (sem espermatozóides), oligozoospermia concentração espermática ($< 20.000.000/\text{ml}$), asthenozoospermia (motilidade espermática normal em $<50\%$ de espermatozóides) e teratozoospermia (morfologia espermática normal $<15\%$ de espermatozóides por critérios da OMS).^{11,12}

3.7 – Anticorpos anti-espermatozóides

A determinação dos anticorpos anti-espermatozóides foi realizada na primeira amostra de sêmen dos pacientes e controles. Esses anticorpos podem estar associados a lesão tecidual direta na superfície dos espermatozóides, induzindo a anormalidades espermáticas e infertilidade¹². Estes parâmetros foram determinados por teste direto com *Immunobead* utilizando kits de imunoglobulina de coelho anti-humana *Immunobead*^R (IgA, IgG e IgM) (Irvine Scientific, Santa Ana, CA). O teste direto de ligação com *Immunobead* detectará anticorpos que se ligam à superfície celular do espermatozoide (cabeça, peça intermediária e/ou cauda do espermatozóide). No mínimo 50% dos espermatozóides móveis (“a” + “b” + “c”) deverão estar ligados com os *Immunobeads* para que o teste seja considerado de importância clínica¹². A OMS classifica os espermatozoides segundo sua motilidade em “a” progressão linear rápida; “b”= progressão linear lenta e “c” motilidade não progressiva.

3.8 – Avaliação genética

3.8.1 - Cariótipo banda G

A análise do cariótipo pela técnica banda G foi realizada em todos os pacientes com LES. Amostras de sangue periférico foram obtidas por punção venosa de todos os pacientes e misturados à heparina. Os linfócitos foram coletados, cultivados em tecido e estimulados. Após três dias as células em divisão foram mantidas em metáfase e tratadas com solução hipotônica (0,075 mol/L KCL) para liberação dos cromossomas. Os núcleos foram fixados em solução de Carnoy (3 metanol:1 ácido acético). Os cromossomas foram submetidos ao tratamento com tripsina, para digestão de suas proteínas, e só depois corados pelo Giemsa. Todos os slides foram estocados a -20°C. Por essa técnica cada cromossomo apresenta padrões característicos de bandas claras e escuras (método banda G) por isso distinguidos individualmente, permitindo identificações de alterações numéricas e/ou estruturais.

3.8.2 - Microdeleção do cromossomo Y

Microdeleções foram realizados naqueles pacientes com LES e graves anormalidades espermáticas (oligozoospermia ou azoospermia).¹³ O DNA genômico foi extraído de amostras sangüíneas (tubos de EDTA), usando o método *salting out*. Foram avaliados 6 *primers* de fator azoospérmico (AZF): AZFa sY84; AZFb sY114, sY129 e sY143; AZFc sY149

e sY254. Outros AZF foram utilizados na tentativa de identificar deleções parciais na região AZFc: sY1191, sY1197 e sY1291.

Reação de cadeia de polimerase (PCR) foi realizada em volumes de 25 µl contendo: 50 ng de DNA genômico; 1,5 mM MgCl₂; dNTP mix (0.2 mM cada), 0,5 mM de cada sequência de oligonucleotídeo e 1,5 U de recombinante *Taq DNA polymerase* em uma concentração de 13 PCR. Todos os reagentes foram obtidos do *Life Technologies Gibco BRL*.

Cada par de sequências foi individualmente testado e comparado ao DNA do paciente, ao controle positivo (DNA de homem normal fértil) e negativo (DNA de mulher fértil normal). Os produtos da reação em cadeia da polimerase (PCR) foram separados em um gel de agarose 1,5% corado com brometo de etídio. Um resultado negativo foi determinado quando o produto de amplificação não foi obtido após três tentativas de PCR, dois deles em condições menos rígidas.

3.9 – Pacientes com LES: avaliações clínica e tratamento

Em todos os pacientes com LES foram avaliados os índices de atividade de doença e de dano cumulativo no início deste estudo, usando o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI)¹⁴ e o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics-American College of Rheumatology/ Damage Index* (SLICC-ACR/DI).¹⁵ Dados relativos a terapia, uso e dose cumulativa de *prednisona* e *ciclofosfamida*, foram também determinados.

3.10 – Análise estatística

Os resultados foram apresentados como mediana (variação) para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram comparadas pelos testes t-Student ou Mann-Whitney para avaliar as diferenças entre pacientes com LES e controles. Para variáveis categóricas as diferenças foram avaliadas pelo teste exato de Fisher. O nível de significância foi fixado em 5% em todos os testes estatísticos ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes com LES *versus* controles

As avaliações dos dados demográficos, exame urológico, função sexual, ultrassonografia testicular, análise seminal e hormonal encontram-se na Tabela 1.

As medianas da idade atual e da idade da espermarca, assim como a frequência da raça caucasiana foram similares nos pacientes com LES e nos controles [27 (15–45) vs. 27 (15–54) anos, $p=0,923$; 13 (12–15) vs. 12 (11–15) anos, $p=0,4807$; 44% vs. 33%, $p=0,773$] (Tabela 1). A mediana do IMC foi comparável nos LES e controles [23 (18–32) vs. 21 (18–27) kg/m², $p=0,8742$].

Todos os pacientes e controles encontravam-se no estágio puberal P5 e G5 de acordo com a classificação puberal de Tanner.

As medianas do comprimento e da circunferência do pênis foram significativamente menores nos pacientes com LES quando comparadas aos controles [8 (7,5–10) vs. 10 (8–13) cm, $p=0,0001$; 8 (7–10) vs. 10 (7–11) cm, $p=0,001$; respectivamente]. As medianas dos volumes testiculares direito e esquerdo por Prader foram significativamente menores nos LES quando comparadas aos controles [15 (10–25) vs. 20 (12–25) ml, $p=0,003$; 15 (10–25) vs. 20 (12–25) ml, $p=0,006$; respectivamente] (Tabela 1).

As medianas do FSH e do LH foram significativamente maiores nos pacientes com LES *versus* controles [5,8 (2,1–25) vs. 3,3 (1,9–9) UI/l, $p=0,002$; 5,8 (1,4–15,6) vs. 3,7 (1,8–5,8) UI/l, $p=0,008$; respectivamente]. As frequências de FSH elevado e de baixos níveis de testosterona matinal

foram significativamente maiores nos pacientes com LES em relação aos controles (28% vs. 0%, $p=0,009$; 24% vs. 0%, $p=0,022$; respectivamente) (Tabela 1). As dosagens dos hormônios tireoidianos e da prolactina resultaram normais em ambos os grupos.

As frequências de oligo/azoospermia e astenozoospermia em pacientes com LES foram maiores que no grupo controle (44% vs. 0%, $p=0,0002$; 36% vs. 0%, $p=0,0016$). As medianas da concentração espermática, da contagem total de espermatozoides, da contagem de espermatozoides totais móveis, da motilidade espermática e da morfologia dos espermatozoides segundo a OMS foram uniformemente e significativamente menores nos pacientes com LES *versus* controles ($p < 0,05$, Tabela 1).

A função sexual dos pacientes com LES e dos controles está descrita na Tabela 1. Nenhum dos pacientes com LES e dos controles apresentou disfunção erétil. Houve uma tendência de disfunção sexual e insatisfação sexual nos pacientes com LES quando comparado aos controles. [3/20 (12%) vs. 0/24 (0%), $p=0,0638$; 3/20 (12%) vs. 0/24 (0%), $p=0,0638$; respectivamente]. O uso de preservativo masculino foi significativamente menor no grupo com lúpus *versus* controles [9/20 (45%) vs. 19/24 (79%), $p=0,0285$] (Tabela 1).

Infertilidade, segundo os critérios da OMS, foi estabelecida em um casal do grupo dos pacientes com lúpus e em nenhum dos controles [1/13 (7,7%) vs. 0/15 (0%), $p=0,464$] (Tabela 1). O paciente com LES e sua esposa não engravidaram após um ano de intercurso sexual regular. Este

paciente apresentava as seguintes dimensões do pênis: 8,5 cm de comprimento e 9,0 cm de circunferência; apresentava ainda teratozoospermia e usou 17g de dose cumulada de ciclofosfamida endovenosa. Ele tinha função sexual normal, exame urológico, ultrassom testicular e perfil hormonal normais.

4.2 Pacientes com LES

Oito pacientes apresentaram o início da doença antes da primeira ejaculação e a mediana do tempo entre a idade das primeiras manifestações e a da espermarca foi de 3 anos (0,5-13,4).

Todos os oito pacientes foram tratados com altas doses de prednisona (1-2 mg/kg/dia por pelo menos 2-3 meses) antes da puberdade e nenhum deles usou ciclofosfamida endovenosa antes da espermarca. Dezesete pacientes iniciaram a doença após a espermarca e a média de tempo entre a idade da primeira ejaculação e os primeiros sintomas de LES foi 9 anos (1-23).

A mediana da circunferência do pênis foi significativamente menor nos pacientes com LES que iniciaram a doença antes da espermarca comparada aos que tiveram o início da doença após a primeira ejaculação [7,8 (7–10) vs. 9,0 (7,5–10) cm, $p=0,026$]. Nenhuma diferença foi encontrada na mediana do comprimento do pênis em ambos os grupos [8 (7,5–9,5) vs. 9 (7,5–10) cm, $p=0,111$].

Nenhuma diferença foi observada na mediana do comprimento do pênis no grupo com diminuição do volume testicular direito e esquerdo por Prader quando comparado com o grupo de pacientes com volume testicular normal: >12ml [8,5 (8–9) vs. 8 (7,5–10) cm, $p=0,999$; 8 (7,5–10) vs. 8,3 (7,5–10) cm, $p=0,8811$]; respectivamente], o mesmo ocorreu em relação a circunferência do pênis [8 vs. 8,5 (7–10) cm, $p=0,4763$; 8 (7,5–10) vs. 8,8 (7,5–10) cm, $p=0,5915$]; respectivamente].

A mediana do comprimento do pênis em pacientes com volume testicular diminuído, direito e esquerdo, pela ultrassonografia testicular (< 7ml) foi comparável àqueles com volume normal (> 7ml) [7,5 (8,5–10) vs. 7,5 (8–10) cm, $p=0,7335$; 8,5 (7,5–10) vs. 8 (7,5–10) cm, $p=0,9484$]. o mesmo ocorreu quando comparamos a mediana da circunferência do pênis em ambos os grupos [8 (7,5–10) vs. 8,2 (7,2–10) cm, $p=0,9446$; 8 (7,5–9,5) vs. 8,5 (7–10) cm, $p=0,45$].

As medianas do comprimento e da circunferência do pênis foram semelhantes nos pacientes lúpicos com e sem disfunção sexual [9 (8–10) vs. 8 (7,5–10) cm, $p=0,533$; 8,25 (7,5–9) vs. 8 (7–10) cm, $p=0,610$; respectivamente].

As medianas do comprimento e da circunferência do pênis nos pacientes com níveis baixos de testosterona total matinal (<271 ng/dl) não foram diferentes daquelas encontradas nos pacientes com seus níveis normais [8 (7,5–10) vs. 8,5 (7,5–10) cm, $p=0,749$; 8 (8–9) vs. 9 (7–10) cm, $p=0,662$]; respectivamente].

As medianas do comprimento e da circunferência do pênis foram semelhantes nos pacientes lúpicos com oligo/azoospermia versus aqueles sem essa anormalidade seminal [8,75 (7,5–10) vs. 8 (7,5–10) cm, $P=0,314$; 8,5 (7,5–10) vs. 8 (7–10) cm, $p=0,705$; respectivamente].

Pacientes com SLEDAI ≥ 4 no momento do estudo tiveram as dimensões do pênis (comprimento e circunferência) comparáveis àqueles com SLEDAI < 4 [8 (7,5–10) vs. 8,3 (7,5–10) cm, $p=0,635$; 8 (7–10) vs. 8,8 (7,5–10) cm, $p=0,562$]. Assim também ocorreu em relação ao índice de dano, pacientes com SLICC-ACR/DI ≥ 1 versus SLICC-ACR/DI = 0 [8,8 (7,5–10) vs. 8 (7,5–10) cm, $p=0,503$; 8 (7,5–10) vs. 8 (7–10) cm, $p=0,478$; respectivamente]. Estes mesmos parâmetros foram semelhantes nos doentes tratados com prednisona (dose cumulativa até momento da entrada no estudo de 27,2g) versus naqueles com dose cumulativa menor que 27,2g [8,3 (7,5–10) vs. 8 (8–10) cm, $p=0,606$; 8 (7–10) vs. 8,3 (7,5–9,5) cm, $p=0,789$]; respectivamente]. O valor de 27,2g foi a mediana da dose cumulativa nos 25 pacientes com LES.

Onze pacientes receberam ciclofosfamida endovenosa após espermarca e nenhum deles estava em uso desta terapêutica na entrada no estudo. O tempo médio da última dose de ciclofosfamida endovenosa foi de $5,0 \pm 3,1$ anos (1–12). As medianas do comprimento e da circunferência do pênis foram semelhantes nos pacientes tratados com ciclofosfamida endovenosa em comparação aos pacientes que não receberam esta terapêutica [8,5 (7,5–10) vs. 8 (7,5–10), $p=0,651$; 8 (7,5–10) vs. 8,25 (7–10) cm, $p=0,754$]; respectivamente].

Um aspecto relevante foi que após a exclusão dos pacientes com LES tratados com ciclofosfamida endovenosa, a comparação dos 14 pacientes restantes, ou seja, que não usaram ciclofosfamida endovenosa *versus* controles resultou em medianas significativamente menores do pênis, tanto do comprimento quanto da circunferência [8 (7,5-10) vs. 10 (8-13) cm, $p=0,0001$; 8,25 (7-10) vs. 10 (7-11) cm, $p=0,006$; respectivamente].

A análise do cariótipo foi realizada nos vinte e cinco pacientes com LES e identificou um paciente com a síndrome de Klinefelter (4%). Este paciente apresentava a forma mosaico da síndrome 46XY/47XXY com as dimensões do pênis de 7,5 cm de comprimento e 8,0 cm de circunferência. Ele tinha teratozoospermia com função sexual e exame urológico, ultrassonografia testicular e hormônios normais.

Oligospermia ou azoospermia foram observadas em 11/25 pacientes e a microdeleção do cromossomo Y não foi identificada em nenhum deles.

4.3 Resultados após a exclusão do paciente com LES e síndrome de Klinefelter

Após excluirmos o paciente com síndrome de Klinefelter, as medianas do comprimento e da circunferência do pênis permaneceram significativamente menores nos pacientes lúpicos ($n=24$) *versus* controles ($n=25$) [8,25 (7,5–10) vs. 10 (8–13) cm, $p=0,0001$; 8,25 (7–10) vs. 10 (7–11) cm, $p=0,002$; respectivamente]. E ainda, a mediana da circunferência do

pênis continuou significativamente menor nos pacientes com LES (n=8) que iniciaram a doença antes da espermarca *versus* aqueles que tiveram o início da doença após a primeira ejaculação (n=16) [7,75 (7-10) vs. 9,0 (7,5-10) cm, $p=0,025$]. Nenhuma diferença foi evidenciada na mediana do comprimento do pênis em ambos os grupos [8 (7,5- 9,5) vs. 9 (7,5-10) cm, $p=0,115$].

TABELA 1. Dados demográficos, exame urológico, função sexual, ultrassom, análise hormonal e seminal dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e controles

Variáveis	Referência	LES (n=25)	Controles (n=25)	p
Dados demográficos and IMC				
Idade atual, anos		27 (15-45)	27 (15-54)	0,923
Idade da espermarca, anos		13 (12-15)	12 (11-15)	0,4807
Raça branca		11 (44)	9 (36)	0,773
IMC, Kg/m ²		23 (18-32)	21 (18-27)	0,8742
Avaliação urológica e ultrassom				
Pênis, cm				
Comprimento		8 (7,5-10)	10 (8-13)	0,0001
Circunferência		8 (7-10)	10 (7-11)	0,001
Volume testicular Prader, ml	12-25 ml			
Direito		15 (10-25)	20 (12-25)	0,003
Esquerdo		15 (10-25)	20 (12-25)	0,006
Volume testicular ultrassom, ml	15 ± 8 ml			
Direito		11,4 (3,8-21,8)	13 (7,1-20,6)	0,091
Esquerdo		9,9 (3,3-22)	12 (6-21,2)	0,088
Função sexual				
Intercurso sexual		20 (80)	24 (96)	0,189
Idade da 1ª relação sexual, anos		15 (12-21)	16 (12-24)	0,990
Nº de relações sexuais no último mês		8 (0-30)	8 (4-16)	0,317
Disfunção sexual		3/20 (12)	0/24 (0)	0,0638
Diminuição da libido		1/20 (5)	0/24 (0)	0,454
Disfunção erétil		0 (0)	0 (0)	1,0
Ejaculação precoce		1/20 (5)	0/24 (0)	0,454
Anorgasmia		1/20 (5)	0/24 (0)	0,454
Insatisfação sexual		3/20 (12)	0/24 (0)	0,0638
Uso de preservativo masculino		9/20 (45)	19/24 (79)	0,0285
Infertilidade		1/13 (7,7)	0/15 (0)	0,464
Análise seminal				
Volume do sêmen, ml	> 2	2,5 (0,6-5)	2,8 (1-5,5)	0,220
Concentração de espermatozoides, X10 ⁶ /ml	> 20	42 (0-273)	70 (22-329)	0,008
Oligo/azoospermia		11 (44)	0 (0)	0,0002
Azoospermia		2 (8)	0 (0)	0,489
Contagem de espermatozoides, X10 ⁶	> 40	46 (0-1024)	217,8 (41,3-176)	0,002
Contagem de espermatozoides móveis, X10 ⁶	> 10	28 (0-577)	138 (19,5-720)	0,001
Motilidade total de espermatozoides, %	> 50	58 (0-78)	69 (53-82)	0,012
Astenozoospermia		9 (36)	0 (0)	0,0016
Formas ovais normais (OMS), %	> 15	13 (0-24)	22 (1,5-45)	0,001
Teratozoospermia		14 (56)	8 (32)	0,153
Anticorpo antiespermatozoide	>50%	0 (0)	0 (0)	1,0
Avaliação hormonal				
FSH, UI/l	1-10.5	5,8 (2,1-25)	3,3 (1-9,9)	0,002
Níveis elevados		7 (28)	0	0,009
LH, UI/l	1-8.4	5,8 (1,4-15,6)	3,7 (1,8-5,8)	0,008
Níveis elevados		2 (8)	0	0,489
Inibina B, pg/ml	60-470	82,97 (7-259)	113,82 (47-285)	0,165
Níveis baixos		7 (28)	3 (12)	0,289
Testosterona total da manhã, ng/dl	271-965	504 (80-1259)	528 (230-1078)	0,187
Níveis baixos		6 (24)	0	0,022
Estradiol, pg/ml	0-35	30 (5,5-51)	25 (2,8-50)	0,321
Níveis elevados		5 (20)	4 (16)	1,0

Dados expressos em número (%) ou mediana (variação), LES - lúpus eritematose sistêmico, IMC - índice de massa corpórea, FSH - hormônio folículo-estimulante; LH - hormônio luteinizante.

5 DISCUSSÃO

Esta é a primeira avaliação da antropometria do pênis em pacientes com LES e demonstrou um tamanho reduzido com função erétil normal.

A grande vantagem do desenho do presente estudo foi a avaliação sistemática do pênis e testículos através de critérios estabelecidos para exame do pênis⁸, análise da função gonadal^{1,2,7,9} e a inclusão de um grupo de controle saudável. Além disso, a seleção de pacientes com LES e controles sem anormalidades urológicas e comorbidades é relevante uma vez que estas alterações podem levar a disfunção gonadal e infertilidade.⁷

Um rápido e progressivo crescimento da circunferência e do comprimento do pênis ocorre durante a puberdade, como foi observado no presente estudo, pois os pacientes que tiveram o início da doença antes da primeira ejaculação apresentaram uma redução significativa da circunferência peniana em comparação àqueles com o início da doença após espermarca.

Tamanho do pênis depende do fator genético (raça), estado hormonal e doenças crônicas.⁷ Os andrógenos produzidos pelos testículos e glândulas adrenais são provavelmente o fator mais importante para o desenvolvimento dos órgãos reprodutivos masculinos, sobretudo o pênis.¹⁶ Os níveis desses hormônios foram inferiores nos pacientes em comparação aos controles. Entretanto, esses baixos níveis não estiveram associados à redução do tamanho do pênis nos pacientes com LES. No entanto, a testosterona não foi coletada durante o desenvolvimento puberal dos nossos pacientes e, portanto, não podemos excluir uma transitória supressão do

eixo hipotálamo-hipófise-gônada durante a infância. A este respeito, demonstramos que a atividade da doença e doses elevadas de corticosteroides induziram amenorréia transitória devido à inibição temporária do eixo hipotálamo-hipófise-ovário em um estudo multicêntrico de nas adolescentes do sexo feminino com LES de início juvenil.¹⁷

Por outro lado, confirmamos nossas observações das anormalidades seminais, volumes testiculares reduzidos e disfunção das células testiculares de Sertoli no paciente com lúpus^{1, 2}, mas estes achados, assim como o uso de ciclofosfamida, pareceram não contribuir para a redução do tamanho do pênis em nossos pacientes.

Além disso, observamos um uso reduzido de contraceptivos masculinos pelos pacientes com LES, com um aumento do potencial de risco para doenças sexualmente transmissíveis, como relatado recentemente por nós.¹⁸

As anomalias genéticas podem estar associadas com alterações genitais, particularmente as desordens cromossômicas⁴ e as microdeleções do cromossomo Y.¹³ Síndrome de Klinefelter é a alteração cromossômica mais frequentemente associada à diminuição da espermatogênese, disfunção das células testiculares de Sertoli e redução das medidas do pênis.⁴ Esta síndrome foi evidenciada em 4% dos nossos pacientes e recentemente foi descrita em 2,3% dos pacientes com LES do sexo masculino em um estudo americano, entretanto sem avaliação sistemática dos parâmetros da função gonadal.³ Apesar da síndrome de Klinefelter

forma mosaico ter sido observada em um dos nossos pacientes, ele apresentou função testicular normal.

A redução do tamanho do pênis, tanto em comprimento quanto em circunferência, nos pacientes com LES em comparação aos controles pode possivelmente induzir estress. Na verdade, vivemos em uma sociedade que propõe o mito de que tamanho pênis realaciona-se ao desempenho sexual e potencial de fertilidade. Por causa desse simbolismo, um pênis que é menor que o tamanho médio pode causar insegurança ou constrangimento. No entanto, é importante ressaltar que na anamnese os nossos pacientes não reportavam redução do tamanho peniano.

Interessante destacar que, apesar do tamanho reduzido do pênis, os pacientes lúpicos relatavam função sexual normal. No presente estudo, função sexual foi avaliada através de perguntas realizadas durante o exame urológico, conforme sugerido pela OMS,¹⁰ e os pacientes tinham espaço para reportarem queixas e insatisfações.

Cirurgia de alongamento peniano pode ser indicada em pacientes com micropênis. Atualmente, apenas os homens com um comprimento do pênis flácido menor que 4,0 cm devem ser considerados candidatos para alongamento do pênis, e nenhum dos nossos pacientes tiveram este tamanho peniano.¹⁹

Estudos prospectivos avaliando o desenvolvimento do pênis e o eixo hipotálamo-hipófise-testículos durante a infância e puberdade dos pacientes com LES juvenil serão necessários.

6 CONCLUSÕES

1. Pacientes com LES tem tamanho do pênis reduzido (circunferência e comprimento) em relação aos controles, mas sem disfunção erétil.
 2. Redução da circunferência peniana foi observada nos pacientes com LES que iniciaram a doença antes da espermarca.
-

7 REFERÊNCIAS

1. Soares PM, Borba E, Bonfa E, Hallak J, Correa AL, Silva CA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2352–2361.
 2. Suehiro RM, Borba EF, Bonfa E, et al. Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1692–1697.
 3. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erytematosus patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2511–2517.
 4. Visootsak J, Aylstock M, Graham Jr JM. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 639–563.
 5. Gabrich PN, Vasconcelos JS, Damião R, Silva EA. Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 441–446.
 6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
 7. Silva CA, Brunner HI. Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 593–599.
-

-
8. Ponchietti R, Mondaini N, Bonafe` M, Di Loro F, Biscioni S, Masieri L. Penile length and circumference: a study on 3.300 young Italian males. *Eur Urol* 2001; 39: 183–186.
 9. Silva CA, Hallak J, Pasqualotto FF, Barba MF, Saito MI, Kiss MH. Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2000–2005.
 10. Araujo DB, Borba EF, Abdo CH, et al. Sexual function in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 2010; 35: 16–23.
 11. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. World Health Organization (WHO) manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. *New York: Cambridge University Press*; 2000. pp. 1–86.
 12. World Health Organization (WHO). (1999). Laboratory manual for the examination of human semen and sperm–cervical mucus interaction, 4th edn. *New York: Cambridge University Press*, 1999.
 13. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 13–16.
 14. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Karon D, Chang CH and The Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630–640.
-

15. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363–369.
 16. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol* 2003; 21: 341–345.
 17. Silva CA, Deen ME, Febrônio MV, et al. Hormone profile in juvenile systemic lupus erythematosus with previous or current amenorrhea. *Rheumatol Int* 2010.
 18. Silva CA, Bonfa E, Borba EF, et al. Reproductive health in male systemic lupus erythematosus. *Braz J Rheumatol* 2009; 49: 207–222.
 19. Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. *J Urol* 1996; 156: 995–997.
-

8 ANEXOS

8.1 – Anexo 1

Artigo “Penile anthropometry in systemic lúpus erythematosus”
publicado na revista *Lupus* 2011 Apr;20(5):512-8.

8.1 – Anexo 2

Entrevista cedida a revista FAPESP, publicada na edição 178,
dezembro 2010.

Author Query Form

Journal Title : Lupus (LUP)

Article Number : 384121

Dear Author/Editor,

Greetings, and thank you for publishing with SAGE. Your article has been copyedited and typeset, and we have a few queries for you. Please address these queries when you return your proof corrections. Thank you for your time and effort.

Please ensure that you have obtained and enclosed all necessary permissions for the reproduction of artistic works, (e.g. illustrations, photographs, charts, maps, other visual material, etc.) not owned by yourself, and ensure that the Contribution contains no unlawful statements and does not infringe any rights of others, and agree to indemnify the Publisher, SAGE Publications Ltd, against any claims in respect of the above warranties and that you agree that the Conditions of Publication form part of the Publishing Agreement.

Any colour figures have been incorporated for the on-line version only. Colour printing in the journal must be arranged with the Production Editor, please refer to the figure colour policy outlined in the e-mail.

Please assist us by clarifying the following queries:

Please can you carefully check all of the authors names and affiliations.

1. Please update reference 17.

CONCISE REPORT

Penile anthropometry in systemic lupus erythematosus

AP Vecchi¹, EF Borba¹, E Bonfá¹, M Cocuzza², P Pieri³, CA Kim⁴ and CA Silva^{1,5}

¹Rheumatology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ²Urology Department, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ³Pediatric Department Laboratory, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁴Genetic Clinic Unit, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁵Pediatric Rheumatology Unit, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

The aim of this study was to evaluate penile anthropometry in systemic lupus erythematosus (SLE) patients compared with healthy controls and the possible relevant pubertal, clinical, hormonal and treatment factors that could influence penile dimensions. Twenty-five consecutive SLE patients were assessed by urological examination, sexual function, testicular ultrasound, hormones, sperm analysis, genetic analysis, clinical features and treatment. The control group included 25 age-matched healthy males. SLE patients had a lower median penis length and circumference [8 (7.5–10) vs. 10 (8–13) cm, $p=0.0001$; 8 (7–10) vs. 10 (7–11) cm, $p=0.001$; respectively], lower median testicular volume by right and left Prader [15 (10–25) vs. 20 (12–25) ml, $p=0.003$; 15 (10–25) vs. 20 (12–25) ml, $p=0.006$; respectively], higher median of follicle-stimulating hormone [5.8 (2.1–25) vs. 3.3 (1.9–9) IU/l, $p=0.002$] and lower morning total testosterone levels (28% vs. 0%, $p=0.009$) compared with controls. In spite of that, erectile dysfunction was not observed in patients or controls. Analyses of lupus patients revealed that the median penis circumference was lower in patients with disease onset before first ejaculation compared with those with disease onset after first ejaculation [7.8 (7–10) vs. 9.0 (7.5–10) cm, $p=0.026$]. No differences were observed in the median penile anthropometry regarding sexual dysfunction ($p=0.610$), lower morning total testosterone levels ($p=0.662$), oligo/azoospermia ($p=0.705$), SLE Disease Activity Index ≥ 4 ($p=0.562$), Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index ≥ 1 ($p=0.478$), prednisone cumulative dose ($p=0.789$) and intravenous cyclophosphamide therapy ($p=0.754$). Klinefelter's syndrome (46XY/47XXY) was diagnosed in one (4%) SLE patient with decreased penile size whereas Y-chromosomal microdeletions was absent in all of them. In conclusion, we have identified reduced penile dimensions in SLE patients with no deleterious effect in erectile function. Disease onset before first ejaculation seems to affect penis development in pre-pubertal lupus. *Lupus* (2010) 0, 1–7.

Key words: fertility; Klinefelter syndrome; male; penis size; systemic lupus erythematosus; Y chromosomal microdeletion

Introduction

Severe sperm abnormalities with testicular atrophy and high follicle-stimulating hormone (FSH) levels¹, and testicular Sertoli cell dysfunction based on inhibin B levels² in male systemic lupus erythematosus (SLE) associated with intravenous cyclophosphamide (IVCYC) treatment was

reported recently by our group. The consequent hormonal alterations observed in these patients may affect penile development. Moreover chromosomal abnormalities, such as Klinefelter's syndrome, are increased in males with SLE³ and may manifest as underdeveloped penis.⁴

The penis has two relevant functions: erection with a possibility of penetration during sexual intercourse and to direct the urine stream.⁵ Morphofunctional abnormalities of the penis can affect interpersonal relations and provoke psychological concerns in young males with SLE, affecting their quality of life.

Therefore, the aim of this study was to evaluate penile anthropometry in SLE patients compared

Correspondence to: Clovis Artur Silva, MD, PhD, Associate Professor, Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo 455, sala 3133, São Paulo, SP, Brazil

Email: clovis.silva@icr.usp.br

Received 27 May 2010; accepted 18 August 2010

with healthy controls. We also assessed possible relevant pubertal, clinical, hormonal and treatment factors that could influence penile dimensions.

Patients and methods

Twenty-five consecutive post pubertal male SLE patients (American College of Rheumatology criteria)⁶ regularly followed at the Rheumatology Division and Pediatric Rheumatology Unit and 25 age-matched healthy subjects followed at the Urology Division were evaluated for this study. None of them had hydrocele, hypospadias, cryptorchidism, testicular infection, testicular cancer, orchitis, testicular vasculitis, ureteral impairment, previous history of any scrotal or inguinal surgery, diabetes mellitus and previous or current history of alcohol or tobacco use. The Local Ethic Committee approved this study and informed consent was obtained from all participants.

Global reproductive health evaluation

Demographic data and body mass index

Current age, race and age at spermatarche (first ejaculation) were recorded in SLE patients and controls. Body mass index (BMI) was defined by the formula: BMI (kg/m^2) weight in kilograms/height in meters.

Urologic evaluation

A clinical examination of the genitalia included evaluation of testicles, epididymis, *vas deferens*, scrotum and penis. The secondary sexual characteristics were evaluated according to Tanner's pattern criteria.⁷ Penis length was measured as linear distance along the dorsal side of the penis extending from the pubopenile skin junction to the tip of the glans in the flaccid state, while penis circumference was measured at the middle of shaft.⁸ Testicular volumes were evaluated using Prader orchidometry.⁹

Sexual function

The evaluation of sexual function in patients and controls was acquired by interview during the urologic assessment and included: presence and age at first sexual intercourse, number of occurrences of sexual intercourse in the last month, presence of sexual dysfunction (reduced libido, erectile

dysfunction, premature ejaculation, anorgasmia and/or sexual dissatisfaction) and use of male contraceptive in sexual intercourse (condom).¹⁰ Infertility, according to the criteria of the World Health Organization (WHO), was defined as the absence of conception in a female after a consecutive period of 12 months of regular sexual intercourse, without the utilization of contraceptive methods.¹¹

Testicular Doppler ultrasound

Ultrasound was performed blinded to the results of the semen and genetic analysis in SLE patients and controls. The largest measurement in each dimension was recorded and used to calculate the testicular volume according to the formula for an ellipsoid (length $\times$ width $\times$ thickness $\times$ 0.52). The normal mean $\pm$ SD value in male post pubertal adolescents and adults is $15 \pm 8 \text{ ml}$.^{7,9}

Hormone evaluation

Hormone determinations performed at study entry in SLE patients and controls, included: FSH, luteinizing hormone (LH), prolactin, morning total testosterone, estradiol, triiodothyronine (T3), tetraiodothyronine (T4), free tetraiodothyronine (free T4) and thyrotropin (TSH) detected by fluoroimmunoassay using DELFIA time-resolved fluoroimmunoassay kits (Wallac, Turku, Finland). Intra- and inter-assay coefficients of variation were limited to 3.5% and 2.1%, respectively. Inhibin B levels were measured in an enzymatically amplified, two-site, two-step, sandwich-type immunoassay (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, USA). Intra- and inter-assay coefficients of variation were limited to 3.5–5.6% and 6.2–7.6%, respectively.

Sperm evaluation

Sperm analysis was performed according to the guidelines of the WHO¹² by two expert medical technologists. All patients and controls collected two semen samples with an interval of 15–30 days after 48–72 hours of sexual abstinence. The spermatozoa were analyzed by manual hand count as well as by a computer-assisted semen analysis system under $400\times$ magnification, using an HTM-2030. The motility of each spermatozoa was graded 'a' (rapid progressive motility), 'b' (slow or sluggish progressive motility), 'c' (non-progressive motility), and 'd' (no motility). Sperm morphology included evaluation of sperm head, neck, midpiece, and tail. Definitions of abnormalities were: azoospermia

(no spermatozoa), oligozoospermia (sperm concentration $<20,000,000/\text{ml}$), asthenozoospermia (normal sperm motility in $<50\%$ of spermatozoa) and teratozoospermia (normal sperm morphology $<15\%$ of spermatozoa by WHO criteria).^{11,12} The presence of antisperm antibodies was determined by direct Immunobead^R test using Immunobead^R rabbit anti-human Ig (IgA, IgG, and IgM) kits (Irvine Scientific, Santa Ana, California, USA) in all patients and controls.¹²

Genetic evaluation

G-banded karyotype

G-banding technique was performed in all SLE patients. Metaphases obtained from peripheral blood lymphocytes were analyzed by G-banding. Metaphase and inter-phase cells were treated with 0.075 mol/L KCl and nuclei were fixed in Carnoy solution (3 methanol:1 acetic acid). All slides were stored at -20°C until G-banding was performed.

Y-chromosomal microdeletions

Microdeletions were carried out in SLE patients with severe sperm abnormalities (oligozoospermia or azoospermia).¹³ Genomic DNA extracted from peripheral blood was amplified with specific Y chromosome sequence tagged sites (STSs) covering the whole Y chromosome extension: sY14 (SRY), sY84 (AZFa), sY114, sY132, sY143 (AZFb), sY254 (AZFc) and sY160 (heterochromatin). Additional STSs (sY1161, sY1191, sY1197 and sY1291) were used to identify partial deletions in the AZFc region. Each primer pair was individually tested against DNA of the patient, of positive (normal fertile male) and negative (normal fertile woman) DNA controls, and a blank. The polymerase chain reaction (PCR) products were separated on a 1.5% agarose gel stained with ethidium bromide. Negative result was scored when the amplification product was not obtained after three PCR attempts, two of them in less-stringent annealing conditions.

Clinical evaluation and treatment

SLE disease activity and cumulative damage at the time of study entry were measured in all patients, using the SLEDAI¹⁴ and the SLICC/ACR Damage Index.¹⁵ Data concerning the therapy were determined.

Statistical analysis

Data were compared by *t*-tests or by the Mann–Whitney *U* test for continuous variables to evaluate differences between patients and controls.

For categorical variables, differences were assessed by Fisher's exact test. *p* values less than 0.05 were considered significant.

Results

SLE patients and controls

The evaluation of demographic data, urologic examination, sexual function, ultrasound, hormones and sperm analysis in SLE patients and controls is shown in Table 1. The median of current age, age of spermarche and the frequency of Caucasian race were similar in SLE patients and controls [27 (15–45) vs. 27 (15–54) years, $p=0.923$; 13 (12–15) vs. 12 (11–15) years, $p=0.4807$; 44% vs. 33%, $p=0.773$] (Table 1). The median of BMI was comparable in SLE and controls [23 (18–32) vs. 21 (18–27) kg/m^2 , $p=0.8742$]. All SLE patients and controls were P5 and G5 according to Tanner's pattern criteria of pubertal changes.

The median penis length and circumference were significantly lower in SLE compared with controls [8 (7.5–10) vs. 10 (8–13) cm, $p=0.0001$; 8 (7–10) vs. 10 (7–11) cm, $p=0.001$; respectively]. The median testicular volume by right and left Prader was significantly lower in SLE compared with controls [15 (10–25) vs. 20 (12–25) ml, $p=0.003$; 15 (10–25) vs. 20 (12–25) ml, $p=0.006$; respectively] (Table 1).

The median of FSH and LH were significantly higher in SLE patients versus controls [5.8 (2.1–25) vs. 3.3 (1.9–9) IU/l, $p=0.002$; 5.8 (1.4–15.6) vs. 3.7 (1.8–5.8) IU/l, $p=0.008$; respectively]. The frequencies of elevated FSH and lower morning total testosterone levels were significantly higher in SLE patients compared with controls (28% vs. 0%, $p=0.009$; 24% vs. 0%, $p=0.022$; respectively] (Table 1).

The frequencies of oligo/azoospermia and asthenozoospermia in SLE patients were higher than controls (44% vs. 0%, $p=0.0002$; 36% vs. 0%, $p=0.0016$). The median of sperm concentration, total sperm count, total motile sperm count, sperm motility and normal sperm by WHO guidelines were uniformly and significantly lower in SLE patients versus controls ($p<0.05$, Table 1).

The sexual function in SLE patients and controls is included in Table 1. None of the SLE patients and controls had erectile dysfunction. Trends of higher frequency of sexual dysfunction and sexual dissatisfaction were observed in SLE patients compared with controls [3/20 (12%) vs. 0/24 (0%), $p=0.0638$; 3/20 (12%) vs. 0/24 (0%), $p=0.0638$; respectively]. The use of male contraceptive was

Table 1 Evaluation of demographic data, urologic examination, sexual function, ultrasound, hormones and sperm analysis in SLE patients and controls

<i>Variables</i>	<i>Reference value</i>	<i>SLE (n = 25)</i>	<i>Controls (n = 25)</i>	<i>p</i>
Demographic data and BMI				
Current age, years		27 (15–45)	27 (15–54)	0.923
Age of spermarche, years		13 (12–15)	12 (11–15)	0.4807
Caucasian race		11 (44)	9 (36)	0.773
BMI, kg/m ²		23 (18–32)	21 (18–27)	0.8742
Urologic evaluation and ultrasound				
Penis, cm				
Length		8 (7.5–10)	10 (8–13)	0.0001
Circumference		8 (7–10)	10 (7–11)	0.001
Testicular volume by Prader, ml	12–25 ml			
Right		15 (10–25)	20 (12–25)	0.003
Left		15 (10–25)	20 (12–25)	0.006
Testicular volume by ultrasound, ml	15 ± 8 ml			
Right		11.4 (3.8–21.8)	13 (7.1–20.6)	0.091
Left		9.9 (3.3–22)	12 (6–21.2)	0.088
Sexual function				
Sexual intercourse		20 (80)	24 (96)	0.189
Age at first sexual intercourse, years		15 (12–21)	16 (12–24)	0.990
Number of sexual intercourses in the last month		8 (0–30)	8 (4–16)	0.317
Sexual dysfunction		3/20 (12)	0/24 (0)	0.0638
Reduced libido		1/20 (5)	0/24 (0)	0.454
Erectile dysfunction		0 (0)	0 (0)	1.0
Premature ejaculation		1/20 (5)	0/24 (0)	0.454
Anorgasmia		1/20 (5)	0/24 (0)	0.454
Sexual dissatisfaction		3/20 (12)	0/24 (0)	0.0638
Use of male contraceptive		9/20 (45)	19/24 (79)	0.0285
Infertility		1/13 (7.7)	0/15 (0)	0.464
Sperm analysis				
Sperm volume, ml	>2	2.5 (0.6–5)	2.8 (1–5.5)	0.220
Sperm concentration, × 10 ⁶ /ml	>20	42 (0–273)	70 (22–329)	0.008
Oligo/azoospermia		11 (44)	0 (0)	0.0002
Azoospermia		2 (8)	0 (0)	0.489
Total sperm count, × 10 ⁶	>40	46 (0–1024)	217.8 (41.3–1176)	0.002
Total motile sperm count, × 10 ⁶	>10	28 (0–577)	138 (19.5–720)	0.001
Sperm motility, %*	>50	58 (0–78)	69 (53–82)	0.012
Asthenozoospermia		9 (36)	0 (0)	0.0016
Normal sperm by WHO guidelines, %	>15	13 (0–24)	22 (1.5–45)	0.001
Teratozoospermia		14 (56)	8 (32)	0.153
Antisperm antibody	>50%	0 (0)	0 (0)	1.0
Hormone evaluation				
FSH, IU/L	1–10.5	5.8 (2.1–25)	3.3 (1–9.9)	0.002
Elevated levels		7 (28)	0	0.009
LH, IU/L	1–8.4	5.8 (1.4–15.6)	3.7 (1.8–5.8)	0.008
Elevated levels		2 (8)	0	0.489
Inhibin B, pg/ml	60–470	82.97 (7–259)	113.82 (47–285)	0.165
Lower levels		7 (28)	3 (12)	0.289
Morning total testosterone, ng/dl	271–965	504 (80–1259)	528 (230–1078)	0.187
Lower levels		6 (24)	0	0.022
Estradiol, pg/ml	0–35	30 (5.5–51)	25 (2.8–50)	0.321
Higher levels		5 (20)	4 (16)	1.0

Values expressed in median (range) or *n* (%).

n: number of patients and controls, SLE: systemic lupus erythematosus, BMI: body mass index, FSH: follicle-stimulating hormone, LH: luteinizing hormone.

*For sperm motility, the reference value is ≥ 50% of sperm with grade ‘a’ + ‘b’ motility or ≥ 25% of sperm with grade ‘a’ motility according to the World Health Organization (WHO) guidelines.¹²

significantly lower in SLE patients versus controls [9/20 (45%) vs. 19/24 (79%), $p=0.0285$] (Table 1).

Infertility in the SLE group, according to WHO criteria, was established in one couple compared with none in the control group [1/13 (7.7%) vs. 0/15 (0%), $p=0.464$] (Table 1). The male had SLE and the female had not become pregnant after one year of regular sexual intercourse. This lupus patient had penile dimensions of 8.5 cm length and 9.0 cm circumference, had teratozoospermia and used 17 g cumulative dose of IVCYC. He had normal sexual function, urologic examination, and normal assessments of testicular ultrasound and hormone profile.

SLE patients

Eight patients had disease onset before spermatarche and the median time between age of first lupus symptoms and spermatarche was 3 years (0.5–13.4). All eight SLE patients were treated with high doses of prednisone (1–2 mg/kg per day for at least 2–3 months) before puberty and none of them used IVCYC before spermatarche. Seventeen SLE patients had disease onset after spermatarche and the median time between age of spermatarche and age of first symptoms of lupus was 9 years (1–23).

The median penis circumference was significantly lower in SLE patients with disease onset before spermatarche compared with those that had disease onset after first ejaculation [7.8 (7–10) vs. 9.0 (7.5–10) cm, $p=0.026$]. No differences were evidenced in the median penis length in both groups [8 (7.5–9.5) vs. 9 (7.5–10) cm, $p=0.111$].

No differences were observed in the median of penis length in patients with low testicular volume by right and left Prader at the time of study entry (<12 ml) compared with volume >12 ml [8.5 (8–9) vs. 8 (7.5–10) cm, $p=0.999$; 8 (7.5–10) vs. 8.3 (7.5–10) cm, $p=0.8811$]; respectively], as also observed in the penis circumference in both sides [8 vs. 8.5 (7–10) cm, $p=0.4763$; 8 (7.5–10) vs. 8.8 (7.5–10) cm, $p=0.5915$]; respectively].

The median of penis length in patients with lower testicular volume by right and left testicular Doppler ultrasound at the time of study entry (<7 ml) compared with volume >7 ml [7.5 (8.5–10) vs. 7.5 (8–10) cm, $p=0.7335$; 8.5 (7.5–10) vs. 8 (7.5–10) cm, $p=0.9484$) and the penis circumference in right and left sides [8 (7.5–10) vs. 8.2 (7.2–10) cm, $p=0.9446$; 8 (7.5–9.5) vs. 8.5 (7–10) cm, $p=0.45$) were also alike.

The median penis length and circumference were comparable in SLE patients with sexual dysfunction versus without this alteration [9 (8–10) vs. 8

(7.5–10) cm, $p=0.533$; 8.25 (7.5–9) vs. 8 (7–10) cm, $p=0.610$; respectively].

The median of penis length and circumference was similar in patients with lower morning total testosterone levels at the time of study entry (<271 ng/dl) compared with normal levels [8 (7.5–10) vs. 8.5 (7.5–10) cm, $p=0.749$; 8 (8–9) vs. 9 (7–10) cm, $p=0.662$]; respectively].

The median penis length and circumference were similar in SLE patients with oligo/azoospermia compared with those without these severe sperm abnormalities [8.75 (7.5–10) vs. 8 (7.5–10) cm, $p=0.314$; 8.5 (7.5–10) vs. 8 (7–10) cm, $p=0.705$; respectively].

Patients with SLEDAI ≥ 4 at the time of study entry compared with those with SLEDAI <4 [8 (7.5–10) vs. 8.3 (7.5–10) cm, $p=0.635$; 8 (7–10) vs. 8.8 (7.5–10) cm, $p=0.562$) had comparable median penis dimensions (length and circumference). Likewise, the median of length and circumference of penis were alike in patients with SLICC/ACR Damage Index ≥ 1 at the time of study entry compared with SLICC/ACR Damage Index = 0 [8.8 (7.5–10) vs. 8 (7.5–10) cm, $p=0.503$; 8 (7.5–10) vs. 8 (7–10) cm, $p=0.478$]; respectively].

These same parameters were comparable in patients treated with prednisone cumulative dose ≥ 27.2 g (median of cumulative dose in 25 SLE patients) at the time of study entry compared with patients treated with <27.2 g [8.3 (7.5–10) vs. 8 (8–10) cm, $p=0.606$; 8 (7–10) vs. 8.3 (7.5–9.5) cm, $p=0.789$]; respectively].

Eleven patients received IVCYC after spermatarche and none were under this therapy at study entry. The duration of time from last dose of IVCYC was 5.0 ± 3.1 years (1–12). The median of penis length and circumference was similar in patients treated with IVCYC at the time of study entry compared with patients without this drug [8.5 (7.5–10) vs. 8 (7.5–10), $p=0.651$; 8 (7.5–10) vs. 8.25 (7–10) cm, $p=0.754$]; respectively]. Of note, after the exclusion of SLE patients treated with IVCYC, the comparison of the 14 remaining patients without this drug versus controls resulted in a significantly lower median penis length and circumference [8 (7.5–10) vs. 10 (8–13) cm, $p=0.0001$; 8.25 (7–10) vs. 10 (7–11) cm, $p=0.006$]; respectively].

The chromosomal analysis revealed that Klinefelter's syndrome was diagnosed in 1/25 (4%) SLE patients. This patient had mosaic karyotype 46XY/47XXY with penile dimensions of 7.5 cm length and 8.0 cm circumference. He had teratozoospermia with normal sexual function and

urologic examination, and normal assessments of testicular ultrasound and hormone profile.

Oligospermia or azoospermia were observed in 11/25 patients and none of them had Y-chromosomal microdeletions.

Results after removing the SLE patient with Klinefelter syndrome

After removing the patient with Klinefelter's syndrome, the median penis length and circumference was significantly lower in SLE patients ($n=24$) compared with controls ($n=25$) [8.25 (7.5–10) vs. 10 (8–13) cm, $p=0.0001$; 8.25 (7–10) vs. 10 (7–11) cm, $p=0.002$; respectively]. In addition, the median penis circumference was significantly lower in SLE patients ($n=8$) with disease onset before spermarche versus those that had disease onset after first ejaculation ($n=16$) [7.75 (7–10) vs. 9.0 (7.5–10) cm, $p=0.025$]. No differences were evidenced in the median penis length in both groups [8 (7.5–9.5) vs. 9 (7.5–10) cm, $p=0.115$].

Discussion

To our knowledge, this is the first assessment of penile anthropometry in SLE patients demonstrating a reduced size with normal erectile function.

The great advantage of the present study design was the systematic penis and testicular evaluations using established criteria for penis anthropometry,⁸ testicular and sperm assessments,^{1,2,7,9} and the inclusion of a healthy control group. In addition, the selection of SLE patients and controls without urologic abnormalities and comorbidities is relevant since these alterations may lead to genital abnormalities.⁷

Growth in penis size occurs only during puberty, as also observed in the present study, since patients with disease onset before first ejaculation had a significantly smaller penile circumference compared with those with disease onset after spermarche.

Penile size depends of genetic background (race),⁷ hormone status and chronic conditions.⁷ Androgens produced by the testis and the adrenal glands are probably the most important factor for the development of reproductive organs, such as the penis.¹⁶ The levels of these hormones were inferior in patients compared with controls, but no association was observed with penile size in lupus patients. However, testosterone was not collected at the time of pubertal development of our patients and therefore we cannot exclude temporary hypothalamic–pituitary–testicular axis suppression

during childhood. In this regard, we have demonstrated that disease activity and high doses of corticosteroids induced transient amenorrhea due to transitory inhibition of hypothalamic–pituitary–ovary axis in a multicentre study of female lupus adolescents.¹⁷

On the other hand we have confirmed our previous observation of sperm abnormalities, reduced testicular volumes and testicular Sertoli cell dysfunction in male lupus patients^{1,2} but these findings, as well as the use of cyclophosphamide, did not seem to contribute to reduced penis size in our patients. None of our patients were, however, exposed to this drug before spermarche. In addition, we also observed in SLE patients a reduced use of male contraceptives with a potential increased risk of sexually transmitted diseases, as also evidenced in our recent report.¹⁸

Genetic abnormalities could be associated with genital alteration, particularly sex chromosome disorders⁴ and Y chromosome microdeletion.¹³ Klinefelter's syndrome is the most frequent chromosome disease associated with impaired spermatogenesis, testicular Sertoli cell dysfunction and penile reduction.⁴ This syndrome was evidenced in 4% of our male patients and recently described in 2.3% of male SLE without assessment of gonadal function parameters.³ In spite of mosaic Klinefelter's syndrome, our patient had normal testicular function.

The reduced penis length and circumference in lupus patients compared with our control could possibly induce stress. In fact, we live in a society that propounds the myth that larger penis size validates sexual performance as well as fertility potential. Because of this symbolism, a penis that is less than average size can cause insecurity or embarrassment. However, it is important to notice that our patients were not complaining of a small penis. The definition of normal penile size is of considerable interest in light of counseling our patients. The urologist–sexologist needs to explore how the patient experiences himself, previous sexual relationships and the part his penis plays in this role. It is also important to emphasize that in spite of lower penis size, all of our lupus population had normal sexual function. At present, only males with a flaccid length of less than 4 cm should be considered candidates for penile lengthening, and none of our patients had micropenis.¹⁹

In conclusion, we have identified reduced penile dimensions in SLE patients without sexual impotence. Disease onset before first ejaculation seems to affect penis development in pre-pubertal lupus.

Acknowledgments

We thank Débora Roselem for karyotype analysis, Aline Braga and Kelly Athayde for sperm analysis, André Luiz Correa for performing testicular Doppler ultrasound, Prof. Thelma Suely Okay for hormonal evaluation and Ulysses Dória Filho for carrying out the statistical analysis.

Funding

This research was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (grants 2004/07832-2 and 2005/56482-7 to CAS), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (grants 303165/2008-1 to EFB, 301411/2009-3 to EB and 300248/2008-3 to CAS) and Federico Foundation Grants to EFB, EB and CAS.

References

- Soares PM, Borba E, Bonfa E, Hallak J, Correa AL, Silva CA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2352–2361.
- Suehiro RM, Borba EF, Bonfa E, *et al.* Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1692–1697.
- Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, *et al.* Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2511–2517.
- Visoatsak J, Aylstock M, Graham Jr JM. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 639–653.
- Gabrich PN, Vasconcelos JS, Damião R, Silva EA. Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 441–446.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- Silva CA, Brunner HI. Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 593–599.
- Ponchietti R, Mondaini N, Bonafè M, Di Loro F, Biscioni S, Masieri L. Penile length and circumference: a study on 3,300 young Italian males. *Eur Urol* 2001; 39: 183–186.
- Silva CA, Hallak J, Pasqualotto FF, Barba MF, Saito MI, Kiss MH. Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2000–2005.
- Araujo DB, Borba EF, Abdo CH, *et al.* Sexual function in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 2010; 35: 16–23.
- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. *World Health Organization (WHO) manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. New York: Cambridge University Press; 2000. pp. 1–86.
- World Health Organization (WHO). (1999). *Laboratory manual for the examination of human semen and sperm–cervical mucus interaction*, 4th edn. New York: Cambridge University Press, 1999.
- Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, *et al.* Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 13–16.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Karon D, Chang CH and The Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630–640.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, *et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363–369.
- Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol* 2003; 21: 341–345.
- Silva CA, Deen ME, Febrônio MV, *et al.* Hormone profile in juvenile systemic lupus erythematosus with previous or current amenorrhea. *Rheumatol Int* 2010 (in press).
- Silva CA, Bonfa E, Borba EF, *et al.* Reproductive health in male systemic lupus erythematosus. *Braz J Rheumatol* 2009; 49: 207–222.
- Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. *J Urol* 1996; 156: 995–997.

Danos colaterais

Medicamento usado no tratamento do lúpus prejudica a fertilidade

Francisco Bicudo

Edição Impressa 178 - Dezembro 2010

© LAURA DAVIÑA

Composto que controla a resposta imune reduz a produção de hormônios sexuais

O reumatologista pediátrico Clovis Artur Almeida da Silva se lembra com detalhes do dia, em 2002, em que a adolescente Maria das Flores (nome fictício), de 16 anos, o procurou no Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas de São Paulo para contar que a mãe havia descoberto o preservativo que ela carregava na bolsa. Meses depois, já com 17 anos, Maria das Flores voltou a procurar Almeida, desta vez para lhe contar, antes de falar para qualquer outra pessoa, que tivera sua primeira relação sexual – e usado preservativo. Essa demonstração de confiança entre a paciente e o médico tem para Almeida uma dimensão especial. É que Maria das Flores era uma das jovens acompanhadas por ele no Ambulatório de Reumatologia do ICr com lúpus eritematoso sistêmico. Causado por uma disfunção do sistema imunológico disparada por defeitos genéticos, alterações hormonais, infecções virais e outros fatores ainda desconhecidos, o lúpus atinge uma em cada 100 mil pessoas (90% são mulheres), é quatro vezes mais comum em adultos do que em crianças e provoca lesões em diversos tecidos: danifica as articulações, causa

vermelhidão e descamação da pele e, nos casos mais graves, afeta o sistema nervoso central e os rins.

Medicamentos mais eficientes surgidos nos últimos 15 anos vêm permitindo às pessoas com lúpus viver mais e com melhor qualidade. E também a namorar, casar e ter filhos. Acompanhando a mudança no perfil etário, Almeida decidiu conhecer melhor como essa doença autoimune, por ora ainda sem cura, influencia a vida das garotas e dos rapazes com idade entre 12 e 18 anos, que hoje representam quase 20% das pessoas com lúpus. Nos últimos 10 anos ele e pesquisadores de outras instituições de São Paulo, do Rio de Janeiro, de Minas Gerais e da Bahia avaliaram o desenvolvimento sexual de quase 400 crianças, adolescentes e adultos jovens com lúpus. O trabalho revelou que quem tem a doença alcança a maturidade sexual mais tarde e em geral é menos fértil. E levantou pistas de algo mais importante: boa parte do retardo no desenvolvimento sexual e da diminuição da fertilidade não é consequência da enfermidade, mas dos medicamentos usados para mantê-la sob controle. “Revelamos efeitos importantes da medicação tanto no caso das meninas como no dos rapazes”, afirma Almeida.

Uma das alterações que a medicação provoca é o atraso na idade em que ocorre a primeira menstruação: a menarca, que representa o início da idade fértil feminina. Almeida comparou a idade em que 30 adolescentes com lúpus tiveram a menarca com a idade em que ocorreu a primeira menstruação de 30 garotas sem o problema. No primeiro grupo, a menarca aconteceu em média por volta dos 13 anos, quase dois anos mais tarde do que entre as adolescentes sem lúpus, segundo artigo publicado em 2009 na revista *Lupus*. “O vilão da história são os corticoides [medicamentos anti-inflamatórios] usados no tratamento, que tornam o amadurecimento sexual feminino mais lento”, explica o pesquisador do ICr.

Interessado em ampliar e aprofundar essa investigação, Almeida conseguiu a colaboração de equipes de outras 11 universidades de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Bahia e avaliou 298 adolescentes com lúpus. Em seguida, confrontou o resultado com o de um trabalho anterior feito com 2.500 garotas saudáveis. A comparação mostrou que 12% das meninas apresentavam interrupção repentina na menstruação (amenorreia) que costumava durar entre quatro e sete meses. Dois fatores explicam a disfunção: a gravidade da própria doença e o efeito colateral dos medicamentos. “No lúpus os anticorpos produzidos pelo organismo podem causar inflamação nos ovários e alterar os níveis dos hormônios sexuais”, conta Almeida. Somadas a esse efeito, doses elevadas de corticoides reduzem o funcionamento da glândula hipófise, localizada na base do cérebro, diminuindo a

secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), responsáveis pela maturação dos óvulos.

O estudo também indicou que outro medicamento usado para controlar o lúpus, o imunossupressor ciclofosfamida, que reduz a atividade inflamatória da doença, elevou o risco de aborto. A provável explicação para esse efeito – observado entre garotas que engravidaram durante o tratamento, apesar da recomendação de que usassem métodos contraceptivos – é que a ciclofosfamida inibe a divisão celular e interfere no desenvolvimento do embrião. Almeida verificou que, mesmo sem o uso do imunossupressor, as adolescentes com lúpus têm menos óvulos do que as sem a doença. Apresentado em 2007 na *Lupus*, o trabalho mereceu um editorial no *Journal of Rheumatology*, assinado por Miriam Kaufman, uma das principais especialistas no mundo em medicina de adolescentes. “Os autores [brasileiros] alertam para a necessidade de as jovens serem orientadas em suas decisões relacionadas à vida sexual”, escreveu Miriam.

Outro efeito indesejado da ciclofosfamida foi o aumento dos casos de uma infecção por fungo: a candidíase vaginal, identificada em 14% das garotas com lúpus. “A candidíase deve ser tratada porque pode se disseminar pelo corpo”, conta Almeida.

MEDICINA

Danos colaterais

Edição Impressa 178 - Dezembro 2010
(Página 2 de 2)

© LAURA DAVIÑA

Tamanho do pênis – Em paralelo ao estudo com as garotas, a equipe do Instituto da Criança e da Disciplina de Reumatologia da Universidade de São Paulo avaliou a fertilidade e a maturação sexual de adolescentes e adultos jovens do sexo masculino. Uma das consequências observadas, possivelmente associadas ao uso dos medicamentos, é a redução do tamanho do pênis. A reumatologista pediátrica Ana Paula Vecchi, do grupo de Almeida, avaliou o comprimento e a circunferência

do órgão sexual de 25 adultos jovens com lúpus e verificou que, em média, eles tinham o pênis 2 centímetros menor do que os rapazes sem lúpus. E a diminuição foi mais intensa entre aqueles que haviam apresentado os primeiros sinais do lúpus antes dos 13 anos de idade.

Ana Paula acredita que, nesses casos, o tratamento tenha se iniciado muito cedo, antes que os órgãos sexuais se desenvolvessem completamente. “Os corticoides interferem na hipófise, o que leva a uma redução na produção hormonal”, conta a reumatologista. “E com menos testosterona o órgão cresce menos.” Apesar desse problema, motivo de incômodo para muitos homens, os jovens que participaram do estudo disseram não ter dificuldades em manter relações sexuais, diminuição da libido nem vergonha ou baixa autoestima.

O tamanho peniano não foi o único problema entre os homens com lúpus. De modo geral, eles também são menos férteis do que quem não tem a doença. Entre 2002 e 2006 o grupo de Almeida acompanhou 35 homens com idade entre 15 e 45 anos, que, além do lúpus, não apresentavam outras enfermidades, nem consumiam álcool ou tabaco. A análise do esperma mostrou que 60% dos homens com lúpus tinham problemas de fertilidade que variaram da baixa concentração e mobilidade reduzida dos espermatozoides à ausência total de células reprodutivas masculinas.

Esses homens também apresentavam testículos menores do que o dos adultos sem lúpus e níveis elevados do hormônio FSH, que regula a produção de espermatozoides. O grupo do ICr verificou que o fator responsável pelas alterações nos espermatozoides foi o uso da ciclofosfamida, que interfere negativamente no desenvolvimento das glândulas sexuais (gônadas) – o impacto do medicamento foi tão intenso que os espermatozoides continuavam alterados cinco anos depois do tratamento.

Marcador sanguíneo – A constatação de que os defeitos nos espermatozoides aparecem sempre associados à alteração no nível de dois hormônios – o FSH e a inibina B, que é produzida pelos testículos e regula a produção de FSH – levou o reumatologista pediátrico Ricardo Maisse Suehiro, da equipe de Almeida, a desenvolver um possível indicador de deformação das células reprodutivas masculinas. “Há uma relação direta entre a taxa dos dois hormônios”, conta Suehiro. “Quando o nível de FSH sobe, por causa da ciclofosfamida, os testículos produzem menos inibina B, o que prejudica a qualidade do esperma.” Se esses resultados forem confirmados por outros trabalhos, a medição da taxa de inibina B no sangue pode se tornar um marcador de alterações nos espermatozoides que dispensaria o espermograma.

Almeida acredita que os resultados que seu grupo colecionou nos últimos anos contribuam para reorientar o tratamento das pessoas com lúpus e melhorar a qualidade de vida. Atualmente ele participa, a convite de uma instituição norte-americana, do desenvolvimento de um composto – a triptorelina – que pode ajudar a proteger os ovários das jovens que usam ciclofosfamida. Para o caso masculino, Almeida sugere que se criem bancos de sêmen que permitam o congelamento de espermatozoides saudáveis antes do início do tratamento.

> Artigos científicos

1. SOARES, P.M. *et al.* Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** v. 56, p. 2.352-61. jul. 2007.
2. SUEHIRO, R.M. *et al.* Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. **Rheumatology.** v. 47, p. 1.692-97. nov. 2008.
3. SILVA, C.A. *et al.* Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing anti-inflammatory and immunosuppressive drugs. **Arthritis Care and Research.** 26 ago. 2010. (*on-line*)

OS PROJETOS

1. *Avaliação da função gonadal em pacientes do sexo masculino com lúpus eritematoso sistêmico – nº 2004/07832-2*
2. *Avaliação da função gonadal em pacientes do sexo masculino com dermatomiosite e polimiosite – nº 2005/56482-7*

Modalidade

1 e 2. Linha Regular de Auxílio a Projeto de Pesquisa

Coordenador

1 e 2. Clovis Artur Almeida da Silva – Instituto da Criança

Investimento

1. R\$ 17.431,08 (FAPESP)
2. R\$ 9.730,37 (FAPESP)

<http://revistapesquisa.fapesp.br/?art=4303&bd=1&pg=1&lg=>