

# SÍNDROME DE KLINEFELTER, UMA CONDIÇÃO SUBDIAGNOSTICADA: REVISÃO DE LITERATURA

## KLINEFELTER SYNDROME, AN UNDERDIAGNOSED CONDITION: LITERATURE REVIEW

ROBERTA MACHADO DE OLIVEIRA FROTA **CURADO**<sup>\*1</sup>, SHEILA JANAINA **SESTARI**<sup>2</sup>, BRUNO FAULIN **GAMBA**<sup>3</sup>, LUCILENE ARILHO RIBEIRO **BICUDO**<sup>4</sup>, MÁRIO SILVA **APPROBATO**<sup>5</sup>, WALDEMAR NAVES DO **AMARAL**<sup>5</sup>, NÁDIA APARECIDA **BÉRGAMO**<sup>4</sup>

1. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG). 2. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, UFG. 3. Pesquisador do Departamento de Genética do Instituto de Ciências Biológicas UFG. 4. Docente do Departamento de Genética do Instituto de Ciências Biológicas UFG. 5. Docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFG

\* Rua J-35 qd 67 Lt 22 nº 231 setor Jaó, Goiânia, Goiás, Brasil. CEP: 74673-530. [robertafrota@hotmail.com](mailto:robertafrota@hotmail.com)

Recebido em 08/03/2020. Aceito para publicação em 06/04/2020

### RESUMO

**Introdução:** A incidência da Síndrome de Klinefelter (SK) é de 1/600 nascimentos e representa uma das causas mais frequentes de infertilidade masculina, a heterogeneidade clínica faz que esta condição seja subdiagnosticada. **Objetivos do estudo:** Revisar e apresentar uma atualização da literatura quanto à descrição da síndrome de Klinefelter, abrangendo o mecanismo celular, as características clínicas, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Metodologia:** Revisão seletiva da literatura na base de dados: Medline/PubMed sem restrição de data. Utilizando alguns descritores isoladamente e em combinação, sendo considerado todo material com informações sobre as características da SK de acordo com o objetivo da pesquisa. **Resultados:** O fenótipo clássico é conhecido, porém muito variado e relativamente leve, o que justifica a razão de muitos indivíduos não receberem atenção clínica até a idade adulta. Somente 25% do número esperado de indivíduos são diagnosticados e, destes, uma minoria é diagnosticada antes da puberdade. Na SK ocorre uma falência testicular primária, com níveis de gonadotrofina elevados, gerados pela perda de inibição por feedback da glândula pituitária. O grau de disfunção hormonal é variável, sendo muitas vezes normal até a puberdade. Entretanto a presença da espermatogênese é uma transição da degeneração progressiva nos túbulos seminíferos que ocorre após a puberdade. O diagnóstico utilizando a citogenética é pouco citado, normalmente, só é realizado como última opção. **Considerações Finais:** A SK é subdiagnosticada, sendo a citogenética uma ferramenta importante no diagnóstico e o diagnóstico precoce poderia evitar ou minimizar algumas complicações que aparecem ao longo da vida do indivíduo com a SK.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Klinefelter; Cromossomos Sexuais; Cariótipo; Não Disjunção; Infertilidade Masculina.

### ABSTRACT

**Introduction:** The incidence of Klinefelter Syndrome (KS) is 1/600 births and represents one of the most frequent causes of male infertility, the clinical heterogeneity causes this condition to be underdiagnosed. **Objectives of the study:** To review and present an update of the literature regarding the description of Klinefelter syndrome, covering the cellular mechanism, clinical characteristics, pathophysiology, diagnosis and treatment. **Methodology:** Selective literature review in the database: Medline / PubMed without date restriction. Using some descriptors in isolation and in combination, being considered all material with information about the characteristics of SK according to the research objective. **Results:** The classic phenotype is known, but very varied and relatively light, which explains why many individuals do not receive clinical care until adulthood. Only 25% of the expected number of individuals are diagnosed, and of these, a minority is diagnosed before puberty. In KS, primary testicular failure occurs, with high levels of gonadotropin, generated by the loss of inhibition by feedback from the pituitary gland. The degree of hormonal dysfunction is variable and is often normal until puberty. However, the presence of spermatogenesis is a transition from progressive degeneration in seminiferous tubules that occurs after puberty. The diagnosis using cytogenetics is rarely mentioned, usually, it is only performed as a last option. **Final Considerations:** KS is underdiagnosed, cytogenetics being an important tool in diagnosis and early diagnosis could prevent or minimize some complications that appear throughout the life of the individual with KS.

**KEYWORDS:** Klinefelter's Syndrome; Sex Chromosomes; Karyotype; Nondisjunction; Male Infertility.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Klinefelter (SK) é assim denominada em alusão ao pesquisador Dr. Harry F. Klinefelter que, ao trabalhar no projeto de consumo de oxigênio na glândula adrenal em conjunto com o Dr. Howard Means, assistiu um homem que apresentava ginecomastia e distúrbio hormonal. Em 1942, Dr. Harry Klinefelter, juntamente com outros pesquisadores, descreveram nove adolescentes com uma síndrome caracterizada por ginecomastia bilateral, azoospermia, testículos pequenos e sólidos, disfunção ejaculatória, diminuição da libido, estatura alta, sintomas da deficiência androgênica, nível sérico elevado de hormônio folículo estimulante (FSH, Follicle-stimulating hormone) e com células de Leydig funcional (KLINEFELTER; REIFENSTEIN; ALBRIGHT, 1942; TINCANI *et al.*, 2012). As características descritas por Klinefelter, Reifenstein e Albright (1942) foram associadas com o fenótipo observado por Jacobs e Strongs (1959) que demonstraram que a causa desta síndrome é a presença de um cromossomo X adicional no cariótipo dos indivíduos com SK.

O cariótipo clássico de Klinefelter 47,XXY está presente entre 80% e 90% dos casos e no restante se distribui entre cariótipos com cromossomos X adicionais (ex: 48,XXXXY; 49,XXXXXY; 48,XXYY), cromossomos X estruturalmente anormais (ex:47,X,iXq,Y) ou algum tipo de mosaicismos (ex: 47,XXY/46,XY; 47,XXY/45,X/46,XY). A variabilidade observada no cariótipo explica, em parte, o amplo espectro clínico da síndrome (GIES *et al.*, 2014).

Embora a incidência da SK seja de 1/600 nascimentos e representa uma das causas mais frequentes de infertilidade masculina, a heterogeneidade clínica apresentada pela síndrome, faz que esta condição seja subdiagnosticada. Apenas 25% do número esperado de pacientes são diagnosticados e, destes, uma minoria é diagnosticada antes da puberdade (BOJESSEN; GRAVHOLT, 2007). Muitos não recebem atenção clínica até a idade adulta, quando procuram aconselhamento médico por apresentarem testículos pequenos, infertilidade ou alteração hormonal (WIKSTROM; DUNKEL, 2000). Qualquer tipo de tratamento teria uma eficácia maior caso fosse iniciado em fases mais precoces da vida (BONOMI *et al.*, 2017).

Frente à discrepância entre a incidência de nativos e as que são diagnosticadas podemos observar a importância de uma avaliação genética clínica para muitos indivíduos que permanecem sem diagnóstico. A presente revisão tem como objetivo apresentar uma atualização da literatura quanto ao mecanismo celular, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dos indivíduos

portadores da SK e mostrar a importância de um exame citogenético para minimizar ou evitar possíveis complicações ao longo dos anos.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi conduzida na base eletrônica de dados National Library of Biomedical Literature (Medline/PubMed) utilizando os descritores: klinefelter syndrome, karyotype, male infertility, nondisjunction e sex chromosomal. As buscas foram conduzidas por termos contidos no título ou no resumo de artigos publicados sem restrição de idiomas. Como critérios de inclusão, o artigo abordou questões sobre as características da síndrome conforme os objetivos propostos por essa revisão. Inicialmente foram encontrados 49 estudos, e após análise criteriosa, foram selecionados 14 artigos, referentes a estudos de caráter transversal. Uma complementação de material foi feita com base nas referências bibliográficas relacionadas ao tema.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### MECANISMO CELULAR DA SÍNDROME DE KLINEFELTER

A meiose é um evento complexo que ocorre nas células germinativas ( $2n=46$  cromossomos) e envolve duas etapas, a meiose I e a meiose II, onde o resultado geral é a redução do número de cromossomos pela metade, totalizando 23 (n) em cada gameta formado (SLUDER; MCCOLLUM, 2000).

Durante o processo da meiose I ocorre o pareamento entre os pares de cromossomos homólogos, permitindo o evento do crossing over entre as cromátides homólogas e, ao mesmo tempo, garantindo a segregação correta entre estes. Os pares de homólogos se segregam de forma independente migrando para os polos das células e, em seguida, ocorre a citocinese finalizando a meiose I. O número de cromossomos encontra-se reduzido, porém cada um deles ainda está com duas cromátides (ROONEY, 2001). Na meiose II ocorre a separação das cromátides irmãs de forma que no final cada célula apresenta 23 cromossomos constituídos por uma única cromátide. Cada meiose resulta na formação de quatro células haploides diferentes entre si, como consequência do crossing over e do processo de segregação independente dos cromossomos durante a meiose I. No entanto, apenas na espermatogênese ocorre a formação de quatro gametas, ao passo que na ovogênese o resultado final é de apenas um gameta haploide funcional e as outras três células compreendem os corpúsculos polares (haploides) que são eliminados pelo organismo (SLUDER; MCCOLLUM, 2000).

Eventualmente, a maquinaria dos processos de segregação dos pares de homólogos na meiose I ou das cromátides irmãs na meiose II e mitose podem falhar e, consequentemente levar a erros cromossômicos. Assim,

em vez de ocorrer a segregação igualmente para as células filhas na meiose I, ambos os membros do par de homólogos migram para o mesmo polo da célula, resultando em ganho de um cromossomo em uma das células filhas e perda do mesmo cromossomo na outra. Adicionalmente, pode-se ter o mesmo resultado caso não haja o pareamento entre os homólogos ou se as cromátides irmãs se separam precocemente (separação prematura) e segregam para a mesma célula filha independentemente uma da outra (ROONEY, 2001).

Para que a separação cromossômica ocorra corretamente, existem mecanismos celulares que controlam e coordenam a divisão. Um desses mecanismos é o ponto de checagem do fuso (spindle checkpoint) que tem um papel crítico na segregação cromossômica meiótica, mas não tão intenso na divisão mitótica (SHON; MCCAROLL; MURRAY, 2000).

No início da meiose I ou II, um complexo especializado de proteínas em cada cromátide ativa o cinetócoro, que se liga aos microtúbulos e regulam a migração dos cromossomos dirigindo-se para os polos opostos do fuso. Nem todos os cinetócoros ligam-se aos microtúbulos ao mesmo tempo, e alguns homólogos podem começar a mover-se em direção do mesmo polo do fuso. Este mecanismo de checagem do

fuso atrasa o processo de divisão no início da anáfase até que o cinetócoro livre ligue-se ao microtúbulo e mova-se em direção ao polo oposto completando a anáfase I. Em seguida, o processo da meiose I ocorre normalmente com a segregação dos pares homólogos (SLUDER; MCCOLLUM, 2000).

Se este ponto de verificação do mecanismo de checagem do fuso estiver comprometido, a célula progride para a divisão celular, passando para a fase de anáfase, e inicia a segregação cromossômica antes de dar tempo para a recombinação e separação dos cromossomos homólogos (THOMAS; HASSOLD, 2003). Na meiose II, assim como na mitose, o ponto de checagem deve garantir a segregação correta das cromátides irmãs. Neste processo, há a checagem do fuso para que todos os centrômeros estejam corretamente ligados pelos cinetócoros às fibras do fuso. Caso isso não ocorra, duas cromátides irmãs podem se separar precocemente e segregam independentemente para a mesma célula filha (SLUDER; MCCOLLUM, 2000). Os erros podem ocorrer tanto na espermatogênese como na ovogênese (figura 1).

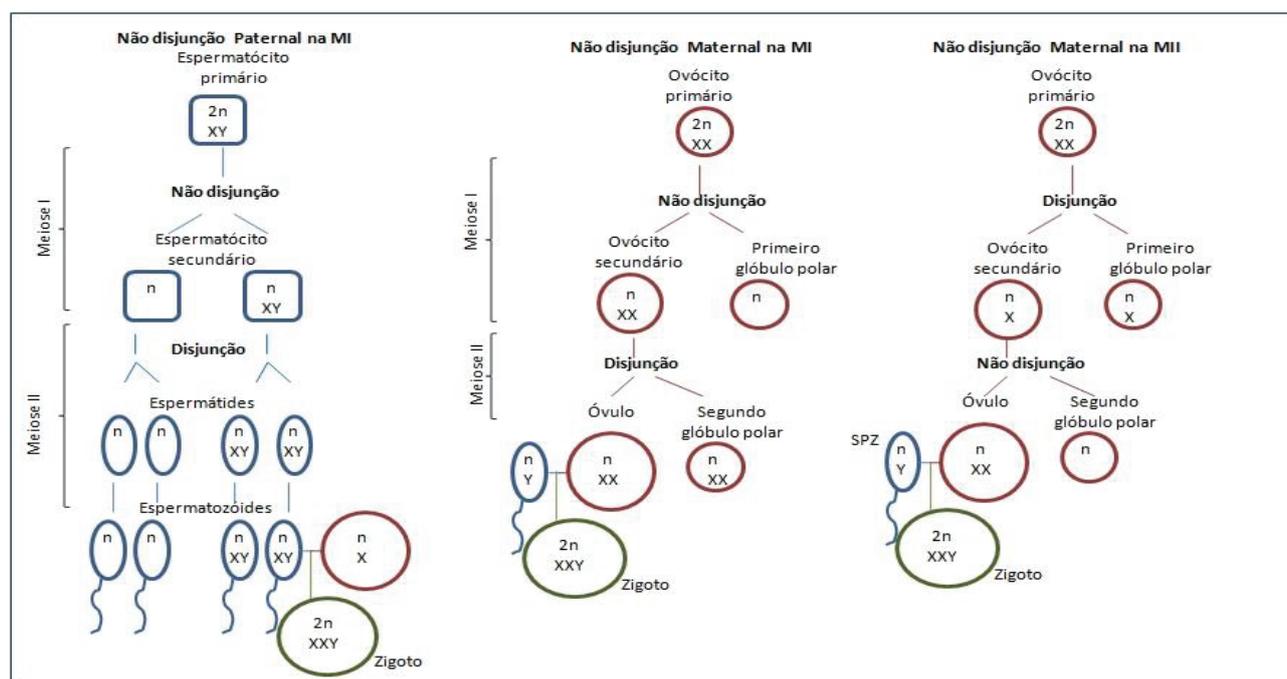


Figura 1. Esquema de não disjunção em meiose paterna e materna.

Entretanto, na SK se o cromossomo X adicional for de origem materna, o evento de não disjunção pode ter ocorrido tanto na meiose I como na II. Se o cromossomo X extra for paterno o erro não disjuncional só pode ter ocorrido na meiose I (THOMAS; HASSOLD, 2003).

Nos casos de mosaicismo, a origem do cromossomo X adicional pode ser tanto materna como paterna. Em aproximadamente 50% dos SK o cromossomo X extra

é de origem paterna e na maioria não ocorre o crossing over (MAIBURG; REPPING; GILTAY, 2012). A forma mosaica da SK (ex. 47XXY/46XY) resulta da não disjunção mitótica do cromossomo X após a fertilização do zigoto, um mecanismo pós-zigótico que ocorre nas células somáticas (PADUCH *et al.*, 2008). A não disjunção pode ser nas divisões iniciais de um zigoto 46,XY ou da perda de um dos cromossomos X de um conceito 47,XXY. Como na meiose, a correta

divisão mitótica é garantida pelo ponto de checagem do fuso (spindle checkpoint) que é capaz de detectar a presença de um único cinetócoro sem microtúbulos unidos a ele e bloqueia a mitose até que o cinetócoro se ligue a uma fibra do polo. Mutações que comprometam o ponto de checagem das fibras contribuem para a instabilidade cromossômica e não interfere onde há erros levando dentre as consequências as aneuploidias (SLUDER; MCCOLLUM, 2000).

O cromossomo X contém 1805 genes dos quais 10% são expressos nos testículos (NCBI, 2014). Embora a inativação do X ocorra em Klinefelter, assim como em mulheres 46,XX, por volta de 15% dos genes ligados ao X, bem como os genes nas regiões pseudoautosômicas, escapam da inativação do X. Cerca de 10% sofrem a inativação ao acaso (CARREL; WILLARD, 2005).

Assim, os indivíduos com SK apresentam uma superdosagem dos genes que escapam da inativação. Consequentemente, o excesso desses produtos gênicos podem comprometer a função testicular ou o próprio processo meiótico e, portanto, desempenham um papel na etiologia da infertilidade nos indivíduos Klinefelter. Além disso, à medida que se tem cromossomos X adicionais há um comprometimento maior no quando clínico, especialmente no que se refere às funções cognitivas (MAIBURG; REPPING; GILTAY, 2012).

Isto pode ser explicado devido à grande concentração de genes no cromossomo X relacionados com a estrutura e função cerebral (EIRIS-PUNAL, 2006).

Por outro lado, os indivíduos mosaicos para Klinefelter são difíceis de serem avaliados, pois os efeitos do mosaicismo no desenvolvimento variam em função do momento em que ocorreu a não disjunção, das proporções de células afetadas e dos tecidos afetados. Um problema frequente é que as proporções das linhagens celulares normais e anormais observadas no tecido que está sendo analisado podem não refletir as proporções presentes em outros tecidos, tais como da linhagem germinativa (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2011).

## FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE KLINEFELTER

O hipotálamo produz o hormônio liberadores de gonadotrofinas (GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone), que irá estimular a hipófise a produzir o hormônio luteinizante (LH, Luteinizing hormone) e o hormônio folículo estimulante (FSH, Folliclestimulating hormone), estas gonadotrofinas irão atuar sobre os testículos (BOJESSEN; HOST; GRAVHOLT, 2010). O LH estimula as células intersticiais de Leydig, situada nos interstícios entre os túbulos seminíferos, a produzir a testosterona, que é o hormônio responsável pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários do homem. A testosterona é responsável pela maturação dos espermatozoides nos tubos seminíferos. Quando a testosterona atinge concentrações elevadas no sangue,

acontece o mecanismo de retroação negativa (feedback) que irá reduzir ou inibir a liberação de GnRH (AKSGLAEDE et al, 2011). O FSH induz as células de Sertoli, que faz parte de um conjunto de células dentro dos túbulos seminíferos, a maturação das células germinativas, fornecendo nutrientes para os SPTZ em desenvolvimento, fazendo com que os espermatócitos primários se dividam e originam os espermatócitos secundários. O FSH também estimula a liberação de inibina que têm efeito de feedback negativo sobre as glândulas produtoras de FSH e GnRH. A inibina é ainda responsável pelo controle na produção de testosterona (WIKSTROM; DUNKEL, 2011) (figura 2).

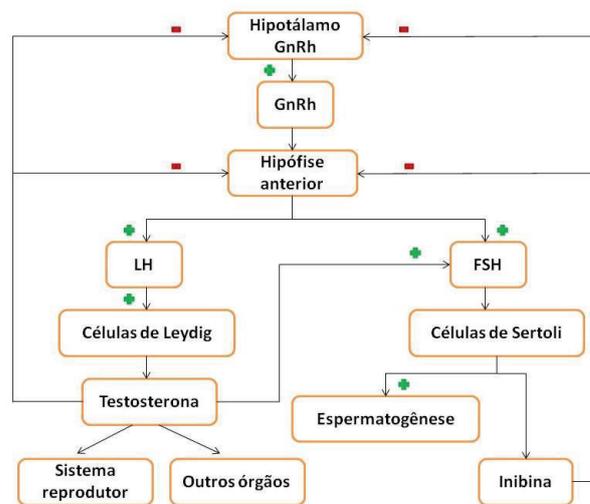


Figura 2. Sistema de funcionamento normal do hipotálamo-hipofisário-gonadal.

Assim esse ciclo de feedback mantém relativamente constante a espermatogênese, mantém o equilíbrio do sistema reprodutor masculino (BOJESSEN; HOST; GRAVHOLT, 2010). A SK é uma forma de falência testicular primária, com níveis de gonadotrofina elevados, gerados pela perda de inibição por feedback da glândula hipófise (AKSGLAEDE et al, 2011).

Em um estudo retrospectivo com 94 pacientes entre crianças, adolescentes e adultos Pacenza et al, (2012) explicaram que a função do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular é preservada durante a infância, com um declínio progressivo do compartimento do túbulo seminífero a partir da puberdade. O compartimento das células de Leydig mostrou uma disfunção leve compensada por um aumento do LH durante a puberdade tardia e início da idade adulta. O hipoandrogenismo ocorre em uma proporção crescente com a idade dos homens, finalizando no adulto com extensa fibrose e hialinização dos túbulos seminíferos, ausência de espermatogônias, predomínio de células de Sertoli imaturas e hiperplasia das células de Leydig e do interstício. O mecanismo exato que determina a deficiência androgênica não é ainda totalmente conhecido, sendo variável o grau de disfunção das células de Leydig. Embora a função testicular possa estar diminuída já na idade fetal, com baixos níveis de

testosterona no cordão umbilical de recém-nascidos com SK do que fetos normais, a função pituitária-gonadal pós-natal em pacientes com SK é notavelmente normal até a puberdade. Entretanto, a presença da espermatogênese pode ser considerada como uma transição na degeneração progressiva nos túbulos seminíferos que ocorre após a puberdade (BOJESSEN; HOST; GRAVHOLT, 2010).

Akslae et al. (2011) avaliaram os parâmetros clínicos e biológicos de 166 indivíduos do sexo masculino com SK sem mosaïcismo. Ao comparar estes pacientes com indivíduos normais puderam observar que a degeneração das células germinativas começa na vida fetal, progride durante a infância e apresenta uma aceleração durante a puberdade. Esses processos levam à extensa hialinização e fibrose dos túbulos seminíferos com hiperplasia do intertúculo no paciente adulto. Em geral, os indivíduos com cariótipo 47,XXY (clássico) sem evidência de mosaïcismo são considerados estéreis. No entanto, podem existir focos isolados de espermatogênese e há casos raros em que podem ser identificados SPTZ no ejaculado de adultos com SK. Há casos descritos de gravidez com espermatozoides em ejaculado em indivíduo sem mosaïcismo desde 1997 (HINNEY et al, 1997).

De acordo com Paduch et al.(2008) é possível colher SPTZ por microcirurgia após biópsia do testículo (TESE, testicular sperm extraction) e utilizar a técnica de ICSI em indivíduos azoospermicos com cariótipo 47,XXY, uma vez que estão presentes SPTZ em cerca de 50% destes pacientes.

#### DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE KLINEFELTER

A avaliação clínica e o diagnóstico dos pacientes com SK é um desafio, especialmente antes da puberdade. Muito embora as determinações basais dos hormônios LH, FSH, dos esteróides sexuais testosterona e/ou estrogênio, dos marcadores da função gonadal incluindo a inibina B e o hormônio anti-mülleriano sejam úteis no diagnóstico, eles são aplicados apenas em idades específicas. Portanto, é necessária a realização de testes hormonais combinados a exames físicos minuciosos do indivíduo com suspeita de Klinefelter. O teste de GnRH, por sua vez, pode ser utilizado em combinação com o teste de hCG para discriminar entre hipogonadismo hipogonadotrófico isolado e atraso constitucional do crescimento e da puberdade. Além disso, a dosagem dos hormônios androgênicos pode ser avaliada mediante os perfis de esteróides obtidos pela dosagem na urina do indivíduo (MCCABE; BANCALARI; DATTANI. 2014).

Apesar do difícil diagnóstico para a SK há diferentes momentos da vida em que a síndrome pode ser diagnosticada (GRAVHOLT et al, 2018). No período pré-natal, cerca de 10% dos meninos XXY são diagnosticados quando é realizada a amniocentese ou biópsia da vilosidade coriônica para o diagnóstico de outras afecções genéticas e, geralmente, é um achado

acidental. Já na infância deve-se levantar suspeita quando há um atraso no desenvolvimento e/ou dificuldade na aprendizagem. Na puberdade quando o rapaz apresenta virilização incompleta e, finalmente, na vida adulta quando o indivíduo apresenta problemas de fertilidade (BOURKE et al, 2014).

Os autores ainda esclarecem ainda que uma suspeita clínica deve ser gerada quando duas ou mais características da síndrome estiverem presentes no mesmo indivíduo como as características tradicionalmente descritas (Tabela 1).

O fenótipo clássico de SK é amplamente conhecido, porém muito variado e relativamente leve, o que justifica a razão de muitos indivíduos não receberem atenção clínica até a idade adulta, quando procuram aconselhamento médico por apresentarem testículos pequenos ou infertilidade (GIES, 2014; BONOMI et al, 2017). As características que mais são observadas em homens com SK adultos são os testículos pequenos que acometem em torno de 95% desses indivíduos ou a infertilidade que é observada em 99% desses homens adultos com a SK. Outros sinais como azoospermia é observada em 95% dos casos, disfunção sexual em 70%, varicocele em 40%, comorbidades como síndrome metabólica em 46%, adiposidade abdominal em 50%, diminuição da força muscular em 70% dos casos, osteoporose em 10% e prolapso da válvula mitral em 55% dos casos. Estas são algumas características que podem sugerir uma suspeita de SK (WIKSTROM; DUNKEL, 2011).

A SK está associada a um risco aumentado de uma variedade de comorbidades como as alterações metabólicas, cardiovasculares, cerebrovasculares que resultam na diminuição da expectativa de vida de dois a seis anos, comparados com homens 46,XY (THOMAS; HASSOLD, 2003; GIES, 2014; GRAVHOLT et al, 2018).

Muitos dos achados clínicos na SK podem ser atribuídos ao hipogonadismo típico, mas alguns sinais e sintomas são causados diretamente pela anormalidade cromossômica (LANFRANCO, 2004).

O exame cariotípico de rotina deveria ser realizado em todos os adolescentes e jovens com testículos pequenos, hipogonadismo hipergonadotrófico e nos que forem diagnosticados com azoospermia não obstrutiva (ABDEL-RAZIC et al, 2012).

Para a confirmação Citogenética de SK é utilizada a cariotipagem de linfócitos, porém em alguns casos quando o resultado do cariótipo for negativo e estiver associado a um quadro clínico sugestivo, é realizado um estudo de FISH (fluorescence in situ hybridization) com sondas específicas para o X e o Y, em pelo menos 100 núcleos interfásicos. FISH é bastante eficaz especialmente na detecção de baixo nível de mosaïcismo em virtude do grande número de células que pode ser estudado (LENZ et al, 2005).

**Tabela 1.** Possíveis características clínicas observadas em indivíduos com a síndrome de Klinefelter, segundo Bourk et al.

Características	Físicas	Psicológicas
<b>Período pós-natal</b> (*a maioria dos indivíduos com SK não apresentam características físicas durante este período)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micropênis</li> <li>• Criptorquidia</li> <li>• Hipospádias</li> <li>• Vinco Simian da palma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bebê silencioso</li> <li>• Se irrita facilmente</li> <li>• Introvertido</li> <li>• Ansioso</li> <li>• Fadiga frequentemente</li> </ul>
<b>Infância</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixo tônus muscular e co-morbidades decorrentes (ex. constipação crônica, apnéia do sono, postura anormal)</li> <li>• Altura relativamente aumentada com longos braços e pernas</li> <li>• Atraso no desenvolvimento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixo QI e atrasos de fala</li> <li>• Problemas de linguagem e aprendizagem (ex. dificuldades de leitura, de se expressar e de fala)</li> <li>• Dificuldade de socializar com os outros (poucos amigos)</li> <li>• Problemas de imagem corporal</li> <li>• Humor deprimido</li> </ul>
<b>Puberdade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testículos pequenos e sólidos</li> <li>• Virilização diminuída (poucos pêlos faciais, pubianos e nas axilas)</li> <li>• Ginecomastia</li> <li>• Gordura abdominal</li> <li>• Disfunção sexual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemas de imagem corporal</li> <li>• Humor deprimido</li> </ul>
<b>Adulto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infertilidade</li> <li>• Fadiga</li> <li>• Diminuição da libido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuação das características acima</li> </ul>

Mesmo nos pacientes 47,XXY também deveriam ser investigados por FISH, dada a importância da detecção de linhagem com 46,XY. A detecção, por FISH, de um baixo grau de mosaicismos em linfócitos periféricos em pacientes com Klinefelter implica que o paciente pode ter células germinativas com 46,XY em suas gônadas. O que representa uma probabilidade de recuperação bem sucedida de esperma em indivíduos com SK, especialmente para os azoospermicos (FORTI et al, 2010; GIES, 2014).

#### TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE KLINEFELTER

A SK é um distúrbio que envolve múltiplos órgãos e afeta muito além de insuficiência testicular (GRAVHOLT et al, 2018). Portanto, os pacientes com SK, precisam de um acompanhamento médico regular, com atenção especial para as comorbidades que dentre elas podem ter um fator de risco que leva ao aumento da mortalidade (GIES, 2014).

É uma tarefa multidisciplinar que envolve endocrinologistas, pediatras, andrologistas, urologistas,

especialistas em infertilidade, geneticistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, psicólogos e terapeutas ocupacionais; de acordo com as necessidades do paciente, a fim de melhorar a qualidade de vida e diminuir a morbidade dos pacientes (AKSGLAEDE; JUUL, 2013).

Não existe cura para SK, porém existem tratamentos e condutas que têm sido utilizados com grande sucesso gerando um impacto positivo na qualidade de vida dos homens com SK (GRAVHOLT et al, 2018). A terapia de reposição de testosterona (TRT) é um tratamento bastante utilizado e quanto mais cedo começar o tratamento resultados melhores serão alcançados (FORTI et al, 2010).

Quando a concentração de testosterona em pacientes com SK é baixa, é indicado a TRT ao longo da vida para prevenir os sintomas e as consequências da deficiência androgênica. (LANFRANCO, 2004; FORTI et al, 2010; BOURKE et al, 2014).

O TRT pode aliviar muita das características associadas com a SK, levando à melhora do humor, diminuição da fadiga, aumento da libido, melhora da

concentração, da força muscular e da densidade óssea. Além de prevenir e aliviar as comorbidades associadas com a deficiência androgênica (BOJESSEN; HOST; GRAVHOLT, 2010; WIKSTROM; DUNKEL, 2011).

A TRT não melhora a fertilidade dos homens com SK. Ao considerar se deve ou não utilizar a TRT, é importante observar os níveis séricos de testosterona e os níveis do LH em combinação. Pois, na presença de altas concentrações de LH, até mesmo homens com níveis normais de testosterona podem ser beneficiados com a TRT (AKSGLAEDE; JUUL, 2013).

Todos os indivíduos com a SK devem ser encaminhados a um endocrinologista para avaliação e consideração sobre a TRT, sendo que estão disponíveis várias opções do tratamento de resposta hormonal tais como implantes, adesivos, géis, comprimidos e injeções intramusculares (BOURKE et al, 2014; BONOMI et al, 2017).

A terapia de reposição de testosterona não deve ser considerada como a solução para a maioria das queixas de pacientes com SK. Mais estudos são necessários para dar aconselhamento adequado sobre este tipo de tratamento hormonal, uma vez que ainda não estão estabelecidas diretrizes de dosagens específicas para indivíduos jovens e adultos (WOSNITZER; PADUCH, 2013; BONOMI et al, 2017).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão enfatiza a heterogeneidade clínica, endócrina e citogenética dos indivíduos com SK. Destaca também o mecanismo de não disjunção que leva ao cromossomo X adicional, assim como o diagnóstico e os tipos de tratamentos existentes. Pode-se observar que são muitas as publicações voltadas para o estudo da SK.

No entanto, são poucas as informações referentes à relevância dos exames citogenéticos para os indivíduos inférteis. Normalmente, este tipo de exame é realizado somente para confirmar uma suspeita de diagnóstico ou quando já foram realizados outros exames e o profissional usa a citogenética como uma das últimas opções de diagnósticos.

Em contrapartida, a literatura voltada para a genética de SK dá o evidencia a vantagem dos estudos citogenéticos em homens inférteis com testículos pequenos e azoospermia, considerando-se também as alterações endócrinas. A citogenética é uma ferramenta importante no diagnóstico de SK e que deveria ser implementada como um exame de triagem neonatal, assim poderia ser conduzido a cuidados preventivos das comorbidades e melhorar a saúde e qualidade de vida do indivíduo.

#### 5. REFERÊNCIAS

- [1] ABDEL-RAZIC MM, ABDEL-HAMID IA, ELSOBKY E, EL-DAHTORY F. FURTHER evidence of the clinical, hormonal, and genetic heterogeneity of Klinefelter syndrome: a study of 216 infertile Egyptian patients. **J Androl**; 33: 441–448, 2012.
- [2] AKSGLAEDE L, JUUL A. Therapy of endocrine disease: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. **Eur J Endocrinol**; 168:R67-76. 2013.
- [3] AKSGLAEDE L, SKAKKEBAEK NE, ALMSTRUP K, JUUL A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. **Acta Paediatrica**; 100:793–806, 2011.
- [4] BOJESSEN A, GRAVHOLT CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. **Nat Clin Pract Urol**; 4: 192. 2007.
- [5] BOJESSEN A, HOST C, GRAVHOLT CH. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition. **Mol Hum Reprod**; 16: 396–401, 2010.
- [6] BONOMI M, ROCHIRA V, PASQUALI D, BALERCIA G, JANNINI EA, FERLIN A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. **J Endocrinol Invest**; 40(2):123-134, 2017.
- [7] BOURKE E, HERLIHY A, SNOW P, METCALFE S, AMOR D. Klinefelter syndrome - a general practice perspective. **Aust Fam Physician**; 43(1): 38-41, 2014.
- [8] CARREL L, WILLARD HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in Xlinked gene expression in females. **Nature**; 434: 400–404. 2005.
- [9] EIRIS-PUÑAL J. Aportación de la genética y los estudios neurometabólicos al diagnóstico del retraso mental. **Rev Neurol**; 1: 177-180. 2006.
- [10] FORTI G, CORONA G, VIGNOZZI L, KRAUSZ C, MAGGI M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutical update. **Sex Dev**; 4(4-5): 249-58, 2010.
- [11] GIES I, UNUANE D, VELKENIERS B, DE SCHEPPER J. Management of Klinefelter syndrome during transition. **Eur J Endocrinol**; 171: R67–R77, 2014.
- [12] GRAVHOLT CH, CHANG S, WALLENTIN M, FEDDER J, MOORE P, SKAKKEBAEK A. KLINEFELTER Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. **Endocr Rev**; 39(4):389–423, 2018.
- [13] HINNEY B, GUTTENBACH M, SCHIMID M, ENGEL W, MICHELMANN HW. Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection with sperm from a man with a 47,XXY Klinefelter's karyotype. **Fertil Steril**; 68: 718-720, 1997.
- [14] JACOBS PA, STRONG JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. **Nature**; 183: 302–303, 1959.
- [15] KLINEFELTER HF, REIFENSTEIN EC, ALBRIGHT F. Syndrome characterized by gynecomastia, a spermatogenesis without Leydigism, increased excretion of follicle stimulating hormone. **J Clin Endocrinol**; 2: 615-627, 1942.

- [16] LANFRANCO F, KAMISCHKE A, ZITZMANN M, NIESCHLAG E. Klinefelter's syndrome. **Lancet**; 364: 273- 283, 2004.
- [17] LENZ P, LUETJENS CM, KAMISCHKE A, KUHNERT B, KENNERKNECHT I, NIESCHLAG E. Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. **Hum Reprod**; 20(5): 1248- 1255, 2005.
- [18] MAIBURG M, REPPING S, GILTAY J. The genetic origin of Klinefelter syndrome and its effect on spermatogenesis. **Fertil Steril**; 98: 2: 251 – 508, 2012.
- [19] MCCABE MJ, BANCALARI RE, DATTANI MT. Diagnosis and evaluation of hypogonadism. **Pediatr Endocrinol Rev**; 11: 2: 214-29, 2014.
- [20] NCBI. National Center for Biotechnology Information. Map Viewer. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?ORG=hum&MAPS=ideogr,est,loc&LINKS=ON&VERBOSE=ON&CHR=X>. Acesso em 23 de janeiro de 2014.
- [21] NUSSBAUM RL, MCINNES RR, WILLARD HF. Thompson e Thompson. *Genética Médica*. 7 a Ed. Rio de Janeiro. **Elsevier**; 525, 2008.
- [22] PACENZA N, PASQUALINI T, GOTTLIEB S, KNOBLOVITS P, COSTANZO PR, STEWART USHER J, ET AL. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: differences according to age. **Int J Endocrinol**; 2012: 6, 2012.
- [23] PADUCH DA, FINE RG, BOLYAKOV A, KIPER J. New concepts in Klinefelter's syndrome. **Curr Opin Urol**; 18(6): 621-7, 2008.
- [24] ROONEY DE. Human Cytogenetics: constitutional analysis. 3ª Ed. **Oxford University Press**. New York; 282; 2001.
- [25] SHON MA, MCCAROLL R, MURRAY AW. Requirement of spindle checkpoint for proper chromosome segregation in budding yeast meiosis. **Science**; 289(5477): 300-303; 2000.
- [26] SLUDER RG, MCCOLLUM D. The mad way of meiosis. **Science**; 289(5477): 254-255, 2000.
- [27] THOMAS NS, HASSOLD TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. **Hum Reprod Update**; 9(4): 309-317, 2013.
- [28] TINCANI BJ, MASCAGNI BR, PINTO RDP, GUARAGNA-FILHO G, CASTRO CC, SEWAYBRICKER LE, VIGUETTI-CAMPOS NL, MARQUES-DE-FARIA AP, MACIEL-GUERRA AT, GUERRA-JÚNIOR G. Klinefelter syndrome: an unusual diagnosis in pediatric patients. **J Pediatr (RJ)**; 88(4): 323-327, 2012.
- [29] WESTLANDER G, EKERHOVD E, GRANBERG S, HANSON L, HANSON C, BERGH C. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. **Fertil Steril**; 75, 1102–1105, 2001.
- [30] WIKSTROM AM, DUNKEL L. Klinefelter syndrome. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**; 25(2): 239-250, 2011.
- [31] WIKSTROM AM, DUNKEL L. Testicular Function in Klinefelter syndrome. **Horm Res**; 69: 317-326, 2008.
- [32] WOSNITZER MS, PADUCH DA. Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. **Am J Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics**; 163C: 16–26, 2013.