

## EDITORIAL

### Síndrome de Klinefelter: uma condição genética com diagnóstico tardio e sub-diagnosticada

#### *Klinefelter syndrome: a genetic condition with late diagnosis and under-diagnosed*

**Alessandra Bernadete Trovó de Marqui**

A síndrome de Klinefelter (SK) é uma alteração cromossômica que envolve o cromossomo sexual X e afeta aproximadamente 1 em cada 650 homens. É a principal causa genética de infertilidade masculina e quase a totalidade dos pacientes são azoospermicos, embora alguns possam apresentar uma oligozoospermia severa. As características clínicas incluem dificuldades de aprendizagem, alta estatura, membros longos, baixa pilificação corporal e pubiana, hipogonadismo, micropênis, ginecomastia, obesidade abdominal, infertilidade,... Os pacientes com SK podem apresentar comorbidades como osteopenia, osteoporose, síndrome metabólica, diabetes, anomalias cardíacas, entre outras que podem afetar sua qualidade de vida<sup>1</sup>. Assim, o diagnóstico precoce dessa condição genética é imprescindível para minimizar tais complicações e permitir o tratamento e sua implementação em idade adequada. Dois estudos recentes mostram os benefícios do diagnóstico precoce em relação a preservação da fertilidade<sup>2</sup> e prevenção de fraturas ósseas<sup>3</sup>.

Segundo Bonomi et al.<sup>1</sup>, o fenótipo conhecido na SK representa apenas a ponta de um iceberg, ou seja, o fenótipo clássico foi caracterizado apenas com base em um pequeno número de pacientes afetados, justamente aqueles que procuraram consulta médica e provavelmente exibiriam um maior número de características clínicas. Assim, é muito provável que o número de pacientes com SK seja bem maior, pois muitos indivíduos com formas menos graves e sintomas menos evidentes podem nunca ter sido diagnosticados e representariam a base desse iceberg<sup>1</sup>.

Uma breve apresentação do espectro genético-clínico de alguns estudos sobre SK estão apresentados no Quadro 1<sup>4-6</sup>, evidenciando variabilidade substancial na presença e severidade das características. Isso mostra que na literatura são escassas pesquisas com essa abordagem com número significativo de pacientes. Um estudo brasileiro identificou apenas 33 pacientes com SK (sete foram diagnosticados antes dos 20 anos e dois antes dos 10 anos de idade) em um período de 23 anos, indicando que ou os pacientes procuram pouco o serviço médico, ou os médicos pensam pouco nesse diagnóstico<sup>7</sup>. Apesar dessa casuística ser aparentemente pequena é semelhante àquela da Índia<sup>6</sup>. Vale ainda ressaltar que essa pesquisa brasileira foi conduzida no Ambulatório do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), referência ao atendimento de pacientes com cromossomopatias<sup>7</sup>. No estudo publicado em 2019<sup>6</sup>, no grupo SK clássico (n=38; 86,4%), as principais características foram o

Docente da Disciplina de Genética, Departamento de Patologia, Genética e Evolução da Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM, Uberaba, MG, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-2361-5174>.

**Endereço para correspondência:** Alessandra Bernadete Trovó de Marqui, UFTM, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais/ICBN, Departamento de Patologia, Genética e Evolução, Disciplina de Genética, Campus I - Praça Manoel Terra, no. 330. Uberaba, MG. CEP: 38015-050. E-mail: [alessandra.marqui@uftm.edu.br](mailto:alessandra.marqui@uftm.edu.br).

hipogonadismo e infertilidade e, os problemas comportamentais e anomalias cardíacas estiveram presentes em 14 (36,8%) e 6 (15,7%) dos pacientes, respectivamente. Por outro lado, no grupo SK variante (n=6; 13,6%), houve relação a questões não gonadais e a frequência de problemas comportamentais (83,3%, n=5) e malformações cardíacas (66,6%, n=4) foram extremamente altos. Os autores descreveram que atraso no desenvolvimento, malformações cardíacas, problemas comportamentais e deficiências intelectuais foram características comuns em indivíduos pediátricos e os indivíduos adultos apresentaram mais frequentemente hipogonadismo<sup>6</sup>.

Quanto a etiologia, a SK é uma aneuploida cromossômica, sendo que cerca de 90% dos casos exibem o cariótipo clássico, ou seja, 47,XXY. Outras constituições cromossômicas incluem o mosaicismos (46,XY/47,XXY), alterações estruturais envolvendo o cromossomo X [47,XY,i(X)(q10)] e, menos frequentemente, as formas SK variantes (48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY). Essas informações estão sumarizadas no Quadro 1. As formas SK variantes são caracterizadas por mais que um cromossomo X extra e podem ser diagnosticadas mais precocemente devido a fenótipos mais graves com maior comprometimento intelectual e dismorfias<sup>1</sup>.

Uma recente revisão narrativa da literatura mostrou heterogeneidade citogenética quanto aos cariótipos possíveis apresentados pelos pacientes com SK. Nesse estudo é apresentado um fluxograma sobre o diagnóstico da SK, nas diferentes fases do desenvolvimento humano, segundo as principais características clínicas apresentadas pelos pacientes afetados. A condição foi diagnosticada precocemente no pré-natal devido à idade materna avançada e ao nascimento quando associada a cromossomopatias, principalmente Síndrome de Down<sup>8</sup>.

Assim, é consenso na literatura científica que homens com SK são frequentemente diagnosticados na vida adulta, geralmente por volta dos 30 anos de idade, durante a investigação de infertilidade. A taxa de diagnóstico de SK é estimada ser de apenas 25% e, portanto, trata-se de uma condição sub-diagnosticada. Além disso, menos de 10% dos pacientes são diagnosticados antes da puberdade<sup>1,6</sup>. Em síntese, em virtude da ampla e leve variação no fenótipo, a SK é pouco e tardiamente diagnosticada e, representa um desafio a ser superado.

Uma revisão da literatura recente relata que o diagnóstico da SK utilizando a citogenética é pouco citado e normalmente só é realizado como última opção<sup>9</sup>. Vale destacar que, o exame do cariótipo é indispensável para confirmação diagnóstica da SK, principalmente se considerarmos a variabilidade fenotípica associada a essa condição genética.

Segundo Ferlin<sup>10</sup>, embora nosso conhecimento sobre essa síndrome tenha melhorado substancialmente nos últimos anos, o índice de diagnóstico ainda é muito baixo e o fenótipo “clássico” afeta apenas uma minoria dos pacientes. Em relação ao diagnóstico da SK, em 15-20% dos casos ele ocorre durante o pré-natal, 10% dos indivíduos são diagnosticados antes da puberdade, 15% na puberdade e os restantes 50-60% dos casos são diagnosticados durante a idade adulta, normalmente durante a investigação de fertilidade, com alguns casos diagnosticados mesmo após os 50 anos ou 60 anos. No entanto, as formas SK variantes tendem a serem diagnosticadas mais precocemente quando comparada a indivíduos 47,XXY por exibirem características clínicas distintas<sup>10,11</sup>. Estudo recente<sup>10</sup> discute brevemente estratégias gerais para diagnóstico precoce do cariótipo clássico da SK nos diferentes períodos da vida (pré-natal, nascimento, infância, pré-puberdade, adolescência, puberdade e idade adulta). A implementação das técnicas de NIPT (*Non-Invasive Prenatal Testing*) e PGT (*Preimplantation Genetic Test*) para detecção de aneuploidias (PGT-A) poderiam aumentar a taxa de diagnóstico da SK no pré-natal. Ao nascimento, a realização do exame do cariótipo em recém nascidos com criptorquidia bilateral e micropênis poderiam contribuir para aumento nessa taxa. Nas demais etapas os autores sugerem uma atenção especial as características clínicas, com destaque para análise rotineira dos testículos dos pacientes afetados<sup>10</sup>.

Em suma, é importante que os profissionais de saúde, inclusive a classe médica, em especial pediatras, endocrinologistas e urologistas, considerem como suspeita clínica a SK, mesmo na ausência de sinais específicos<sup>7</sup>. Nesse sentido, é preciso reconhecer o espectro de manifestações clínicas dessa síndrome, com atenção ao fenótipo “oculto”, visando atingir o diagnóstico precoce e tratamento oportuno.

**Quadro 1** – Características gerais de três estudos que analisaram pacientes com SK.

	Costa et al. <sup>4</sup>	Pacenza et al. <sup>5</sup>	Asirvatham et al. <sup>6</sup>
<b>País</b>	Portugal	Argentina	Índia
<b>Objetivos</b>	Descrever as características clínicas de crianças e adolescentes com SK	Estabelecer a frequência e características clínicas das diferentes formas de apresentação da SK em diferentes idades em uma grande coorte de pacientes	Verificar as características clínicas e várias formas de apresentação da SK
<b>Número de pacientes com SK estudados (período)</b>	15 (janeiro/1992 a dezembro/2009)	98 (1982 a 2008)	44 (2007 a 2015)
<b>Cariótipos (número de pacientes)</b>	47,XXY (13) 46,XY/47,XXY (2)	47,XXY (82) 46,XY/47,XXY (7) 48,XXYY (3) 47,XXY/48,XXYY (2) 48,XXXXY (1) 47,XXY[4]/48,XXXXY[2]/46,XY[44] (1) 49,XXXXY[44]/48,XXXXY[6] (1) 47,XXY[36]/48,XXXXY[1]/46,XX[1]/46,XY[2] (1)	47,XXY (38) 48,XXYY (2) 49,XXXXY (2) 47,XXY/48,XXXXY/49,XXXXY (1) 49,XXXXY/48,XXXXY/46,XX (1)
<b>Sinais clínicos – frequência</b>	Alta estatura - 87% Ginecomastia - 33% Micropênis - 25% Atraso de desenvolvimento motor global - 75% Dificuldades de aprendizagem - 67% Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade - 42% Déficits de linguagem - 17% Problemas psicossociais/comportamentais - 13% Hipogonadismo hipergonadotrófico - 60%	Pacientes pediátricos e adolescentes (< 18 anos) Transtornos do neurodesenvolvimento - 44,4% PP e 53,8% P Testículos pequenos - 16,7% PP e 76,9% P Criptorquidismo - 55,5% PP e 23% P Ginecomastia - 0% PP e 42,3% P Micropênis - 16,7% PP e 11,5% P Varicocele - 11,5% PP e 11,5% P Dismorfismo - 3,8% PP e 3,8% P <u>Pacientes adultos</u> Testículos pequenos - 100% Infertilidade - 100% Proporções eunúcidas - 35,2% Ginecomastia - 31,3% Disfunção erétil - 29,3% Libido reduzido - 27,5% Varicocele - 23,3% Transtornos do neurodesenvolvimento - 22% Micropênis - 0%	Pacientes pediátricos/P (n=17) e adultos/A (n=27) Testículos pequenos - não disponível P e 59,3% A Criptorquidismo - 17,6% P e 3,7% A Ginecomastia - 0% P e 29,6% A Micropênis - 35,3% P e 11,1% A Dismorfismo - 23,5% P e 0% A Anomalias cardíacas - 29,4% P e 0% A Inteligência subnormal - 58,3% P e 41,6% A Problemas comportamentais - 76,5% P e 22,2% A
<b>Outras informações relevantes</b>	Diagnóstico pré-natal - 7 Diagnóstico pós-natal - 8 (4 diagnosticados na adolescência)	44 - < 18 anos (18 < de 10 anos e 26 entre 10 e 17,9 anos) 54 - 18 anos ou mais diagnóstico pré-natal - 4 casos faixa etária prevalente no momento do diagnóstico - 11-20 anos	Idade de apresentação da SK clássico (n=38): > 20 anos Idade de apresentação da SK variante (n=6): < 7 anos

PP: pré-puberdade, n=18 (mediana de idade 5,07 anos, intervalo 0,75 - 9,28 anos); P: puberdade, n = 26 (mediana de idade 14,3 anos, intervalo 10,1 - 17,7 anos)

## REFERÊNCIAS

- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(2):123-34. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>.
- Ly A, Sermondade N, Brioude F, Berthaut I, Bachelot A, Hamid RH, Khattabi LE, Prades M, Lévy R, Dupont C. Fertility preservation in young men with Klinefelter syndrome: a systematic review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(9):102177. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102177>.
- Vena W, Pizzocaro A, Indirli R, Amer M, Maffezzoni F, Delbarba A, Leonardi L, Balzarini L, Ulivieri FM, Ferlin A, Mantovani G, Lania AG, Ferrante E, Mazziotti G. Prevalence and determinants of radiological vertebral fractures in patients with Klinefelter

- syndrome. *Andrology*. 2020;8(6):1699-1704. [https://doi: 10.1111/andr.12841](https://doi.org/10.1111/andr.12841).
4. Costa C, Caldeira F, Pereira C, Sampaio L. Klinefelter's syndrome: 18 years' experience of a pediatric endocrinology unit. *Sci Med*. 2011;21(4):162-5. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/9138/7234>.
  5. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo PR, Stewart Usher J, Rey RA, Martínez MP, Aszpis S. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: differences according to age. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:324835. [https://doi: 10.1155/2012/324835](https://doi.org/10.1155/2012/324835).
  6. Asirvatham AR, Pavithran PV, Pankaj A, Bhavani N, Menon U, Menon A, Abraham N, Nair V, Kumar H, Thampi MV. Klinefelter syndrome: clinical spectrum based on 44 consecutive cases from a South Indian Tertiary Care Center. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(2):263-6. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_582\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_582_18).
  7. Tincani BJ, Mascagni BR, Pinto RDP, Guaragna-Filho G, Castro CCTS, Sewaybricker LE, Viguetti-Campos NL, Marques-de-Faria AP, Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. Síndrome de Klinefelter: diagnóstico raro na faixa etária pediátrica. *J Pediatr. (Rio J)*. 2012;88(4):323-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jped/v88n4/a08v88n4.pdf>.
  8. Trovó de Marqui, AB. Cariótipos possíveis na síndrome de Klinefelter: uma revisão narrativa. *Diagn Tratamento*. 2021;26(1):4-11. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1247971/rdt\\_v26n1\\_4-11.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1247971/rdt_v26n1_4-11.pdf)
  9. Curado RMOF, Sestari SJ, Gamba BF, Bicudo LAR, Approbato MS, Amaral WN, Bérnago NA. Síndrome de Klinefelter, uma condição subdiagnosticada: revisão de literatura. *RRS-FESGO*. 2020;3(1):68-75. Disponível em: <http://periodicos.estacio.br/index.php/rfsfsgo/article/viewFile/8084/47966660>.
  10. Ferlin A. Strategies to improve early diagnosis of Klinefelter syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020;15(6):375-8. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1831912>.
  11. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2018;39(4):389-423. [https://doi: 10.1210/er.2017-00212](https://doi.org/10.1210/er.2017-00212).