

Síndrome de Klinefelter

Revisão casuística da consulta de Endocrinologia Pediátrica

Susana Soares¹, Maria José Vale¹, Carla Meireles¹, Helena Cardoso², Teresa Borges²

¹ Centro Hospitalar Alto Ave, Guimarães

² Centro Hospitalar do Porto, Unidade de Santo António

Correspondência

Susana Lopes de Araújo Soares · Rua da Chamusca, nº420- Fermentões · 4800-082 Guimarães · susylsoares@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome Klinefelter constitui um grupo de cromossomopatias em que pelo menos um cromossoma X é adicionado ao cariótipo masculino 46,XY. É a aneuploidia cromossómica mais comum com uma incidência estimada de 1:660 indivíduos do sexo masculino.

Objectivos: Caracterizar as crianças e os adolescentes com o diagnóstico de Síndrome de Klinefelter seguidos na Consulta de Endocrinologia Pediátrica no Centro Hospitalar do Porto- Unidade Santo António.

Material e Métodos: Realizou-se uma revisão retrospectiva dos processos clínicos com avaliação dos seguintes parâmetros: idade actual e ao diagnóstico, cariótipo, idade parental, estatura alvo, estatura actual, percentil de estatura, velocidade de crescimento, avaliação psicológica quantitativa, doseamentos hormonais e tratamento.

Resultados: Estão a ser acompanhados na consulta 6 crianças com o diagnóstico de Síndrome de Klinefelter com idade média de 11,6 anos (mínima de 6 e máxima de 17). O diagnóstico foi pré-natal em 4 e nos dois primeiros anos de vida nos restantes. Cinco doentes têm cariótipo de sangue periférico 47,XXY e um tem 49,XXXXY. A idade média da mãe ao nascimento foi de 33,3 anos (mínimo 28; máximo 36).

O percentil da estatura actual é superior ao da estatura alvo em todos, com excepção do caso com cariótipo 49,XXXXY que está no percentil 2,5.

Três doentes encontravam-se sob terapêutica com enantato de testosterona.

Quatro dos seis casos foram avaliados do ponto de vista psicológico, constatando-se atraso mental significativo em dois, enquanto que as outras duas crianças apresentavam QI (Quociente de Inteligência) normal e bom aproveitamento escolar.

Conclusões: A Síndrome de Klinefelter é muitas vezes diagnosticado na adolescência tardia ou vida adulta, no decorrer da investigação de um desenvolvimento pubertário incompleto ou infertilidade, em particular nos indivíduos em que as manifestações da doença são subtis. Isto implica a perda de oportunidade de uma intervenção adequada e eficaz. Torna-se necessário sensibilizar os médicos assistentes para as manifestações mais frequentes e da necessidade de avaliar quantitativamente os genitais ao longo da infância e adolescência.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Klinefelter; Aneuploidia; Hipogonadismo hipergonadotrófico; Testosterona.

SUMMARY

Introduction: *Klinefelter Syndrome* correspond to a group of chromosomal disorder in which there

is at least one extra X chromosome to a normal male karyotype 46,XY. It is the most common aneuploidy and it affects approximately one in every 660 men.

Objectives: Characterize the children/adolescents with the diagnosis of Klinefelter Syndrome followed at the Paediatric Endocrinology Clinic-O'Porto Hospitalar Center Santo Antonio Unit.

Material and methods: Retrospective review of the clinical process with the evaluation of the following parameters: actual age, age at diagnosis, karyotype, parental age, target height (percentile and SDS), actual height (percentile and SDS), growth velocity, psychological evaluation, hormonal doses and treatment.

Results: At the moment are being followed six children with the diagnosis of Klinefelter Syndrome with the median age of 11,6 years (minimal of 6 and maximal of 17). The diagnosis was pre-natal in 4 and in the first two years of life in the rest of them.

Five patients had the karyotype 47,XXY and one 49,XXXXY. The median of maternal age at birth was 33,3 years (minimal of 28; maximal of 36). The percentil of actual height is superior to target height in all, except for the case with karyotype 49,XXXXY which was on the 2,5 percentil. Three of them were being treated with enantant of testosterone.

Four of the total six were evaluated psychologically and mental delay founded on two of them, while the other two cases had normal IQ (Intelligent Quotient) and good educational achievements.

Conclusions: Klinefelter Syndrome is many times diagnosed in late adolescence or adult life, in the investigation of incomplete pubertal development or infertility, especially in individuals in which manifestations are subtle. This implies a loss of an effective and proper intervention. It is necessary to inform the clinicians for the most frequent manifestations of this syndrome and to the need quantify the genitals on childhood and adolescence.

KEYWORDS

Klinefelter Syndrome; Aneupoidy; Hipogonadism hipergonadotrofic; Testosterone.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Klinefelter foi descrita pela primeira vez em 1942 constituindo um grupo de doenças cromossómicas em que pelo menos um cromossoma X é adicionado ao cariótipo masculino 46,XY. É a aneuploidia cromossómica mais comum na espécie humana com uma incidência estimada de 1:660 indivíduos do sexo masculino¹⁻³. A prevalência na população em geral é de 0,1-0,2% e na população masculina infértil de 3,1%. O cariótipo mais prevalente é o 47,XXY (80% casos). Outras variantes mais raras encontradas são: mosaico: 46 XY/47,XXY; 48,XXX; 49,XXXXY. Jacobs et al constataram que o cariótipo 47,XXY resulta da não disjunção na meiose I ou II materna,

ou meiose I paterna (~97 %) ou de erros mitóticos pós zigóticos (~3%). Não parece haver relação entre a idade paterna e a concepção de indivíduos 47,XXY de origem paterna mas há relação entre a idade materna e a concepção de indivíduos 47,XXY cujo erro ocorre na meiose I^{1,2}. Não há diferenças fenotípicas entre os indivíduos 47,XXY de origem materna e os de origem paterna.

Os achados clínicos mais comuns são: testículos pequenos (< 4 ml), infertilidade, azoospermia, pêlo púbico e facial escasso, dificuldades de aprendizagem, ginecomastia, atraso do desenvolvimento da linguagem e estatura elevada. Estas características resultam do défice de testosterona e directa ou indirectamente da acção não frenada das gonadotrofinas. Na infância e adoles-

cência, as manifestações clínicas podem ser muito subtis sendo as mais frequentes o atraso na linguagem, as dificuldades de aprendizagem e de socialização, a criptorquidia e testículos pequenos para a idade^{2,3}.

O subdiagnóstico é elevado, com 10% dos indivíduos diagnosticados no período pré-natal, 25% na infância e vida adulta (< 10% antes da puberdade) e 64% não são diagnosticados (em particular os mosaicos)^{1,4}.

Ao nascimento estes indivíduos apenas apresentam aumento da incidência de anomalias minor (clinodactilia do 5º dedo). A ausência de malformações graves passíveis de serem detectadas em ecografia pré-natal dificulta também o diagnóstico^{1,2}.

No que se refere ao eixo hipotálamo-hipófise-gónadas os valores de FSH e LH são normais na infância, aumentando por volta dos 14 anos de idade, altura em que os valores da testosterona passam a ser inferiores ao normal para a idade.

O tratamento engloba a terapia da fala no caso de haver atraso da linguagem, apoios educativos e terapêutica de substituição com testosterona na puberdade^{1,4,5}.

MATERIAL E MÉTODOS

O objectivo proposto para esta revisão foi o de caracterizar o grupo de crianças/adolescentes seguidas na Consulta de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto com diagnóstico de Síndrome de Klinefelter. O estudo foi retrospectivo e baseado na consulta dos processos clínicos. Avaliaram-se os seguintes parâmetros: exame físico (com avaliação do desenvolvimento pubertário), idade actual e ao diagnóstico, cariótipo, idade parental à altura do nascimento, estatura-alvo e estatura-actual (percentil e SDS), percentil e SDS da estatura corrigidos para a estatura dos pais, envergadura, velocidade de crescimento, avaliação psicológica quantitativa, doseamentos hormonais e tratamento.

RESULTADOS

No ano em que decorreu o estudo estavam a ser seguidas na consulta 6 crianças com diagnóstico de Síndrome de Klinefelter. A idade média era de 11,6 anos (mínima 6 anos e máxima de 17 anos).

O diagnóstico foi pré-natal em 4 dos casos. Os diagnósticos pós-natais foram efectuados na sequência do estudo de atraso do desenvolvimento psicomotor (aos 8 e 24 meses) que os doentes apresentavam.

Cinco casos apresentavam um cariótipo de sangue periférico 47, XXY e um 49, XXXXY.

A idade média da mãe ao nascimento foi de 33,3 anos (mínimo 28; máximo 36).

O percentil da estatura no momento do estudo variava entre P83 e P96, excepto o caso com cariótipo 49XXXXY (P 2,5). Em todos o percentil da estatura foi superior à estatura alvo excepto no mesmo paciente. O IMC (Índice de Massa Corporal) variou entre o P16 e o P22. (consultar o Quadro nº 1)

QUADRO 1: Características dos seis casos com Síndrome de Klinefelter.

	Idade actual	Carió-tipo	Altura actual (P)	IMC Kg/m ² (P)	VC (P)	Alt. Alvo (P)	QI total
Caso 1	6 A	47,XXY	87	16	84	19	90
Caso 2	12 A	47,XXY	99	19	99,9	29	94
Caso 3	13 A	47,XXY	83	17	99,7	34	26
Caso 4	13 A	47,XXY	91	22	97	14	-
Caso 5	17 A	49,XXXXY	2,5	20	85	5,4	21
Caso 6	9 A	47,XXY	96	20	57	66	-

Duas crianças (caso 1 e 6) eram pré-púberes e as restantes quatro já tinham sinais pubertários. A puberdade foi induzida em três delas, em idades que variaram entre os 11,5 anos e 14,5 anos, com enantato de testosterona cuja dose inicial variou entre os 50 e os 75 mg. A puberdade teve início espontâneo no caso 3. O volume testicular em todos era inferior a 4 ml. (Consultar Quadro nº 2)

QUADRO 2: Desenvolvimento pubertário dos 6 casos.

	Idade actual	Testículos (ml)	Pénis – comp. / diâm. (cm)	Pêlo axilar	Pêlo púbico	Tratamento Hormonal
Caso 1	6 A	1	4x3	A1	P1	Não
Caso 2	12 A	2	10x10	A2	P4	Sim
Caso 3	13 A	2	8,5x8,5	A2	P4	Não
Caso 4	13 A	2	10x9,5	A2	P3	Sim
Caso 5	17 A	3	7x11	A3	P5	Sim
Caso 6	9 A	2	4,5x4,5	A1	P1	Não

O tempo médio de tratamento hormonal era de 19 meses (mínimo 6; máximo 27) (consultar Quadro nº 3).

Quatro dos seis casos foram avaliados do ponto de vista psicológico, constatando-se atraso mental significativo em dois, nomeadamente o caso com cariótipo 49XXXXY, enquanto que as outras duas crianças apresentavam em média QI (Quociente inteligência) normais e bom aproveitamento escolar. As manifestações clínicas da variante 49 XXXXY são distintas e constam de microcefalia, baixa estatura, dismorfia facial, hipotonia e atraso mental grave, pelo que o seu diagnóstico ocorre mais precocemente, como sucedeu no caso 5. Esta apresentava microcefalia, baixa estatura e atraso marcado do desenvolvimento psicomotor.

Uma criança apresentou melhoria do seu rendimento escolar e da sua expressão verbal após início da terapêutica hormonal. Duas crianças apresentavam critérios de Síndrome de hiperactividade e défice de atenção estando actualmente medicados com metilfenidato.

DISCUSSÃO

Apesar da S. de Klinefelter ser a aneuploidia mais comum na espécie humana, o

número escasso da amostra vem reforçar o que vem descrito na bibliografia, como sendo uma situação subdiagnosticada, particularmente na infância/ adolescência¹⁻⁶. Em 4/6 casos a idade materna era igual ou superior a 35 anos, tendo sido o diagnóstico pré-natal efectuado através da amniocentese. Apenas um terço dos doentes da amostra foram diagnosticados no período pós-natal na investigação de um atraso do desenvolvimento psicomotor.

O desenvolvimento pubertário nestes indivíduos ocorre geralmente na altura adequada, com aumento da testosterona durante o início da adolescência em alguns casos, começando esta a diminuir aos 15 anos de idade e sendo inferior ao normal em cerca de 80% dos adultos com cariótipo 47XXY^{3,4}. Estes apresentam também níveis muito elevados das hormonas LH e FSH. O desenvolvimento testicular não ultrapassa os 4 ml e pode haver mesmo involução em relação ao tamanho inicial³.

Na nossa amostra, dos rapazes que iniciaram a puberdade, todos apresentavam volumes testiculares inferiores a 4 ml. Este é um dos achados mais consistentes deste síndrome, e para o qual todos os clínicos devem estar alertados^{2,3}.

Tal como o descrito na bibliografia todos os doentes da nossa amostra (excepto um) apresentavam estatura elevada e significativamente superior à altura-alvo^{2,6}.

A avaliação cognitiva nestes doentes revela que a inteligência média é ligeiramente inferior aos pares, sendo a linguagem uma das áreas mais atingidas, tal como foi observado no nosso estudo. Observa-se nestes indivíduos uma grande variação no QI, desde valores bastante infe-

QUADRO 3: Características dos doentes em que foi efectuada indução da puberdade e terapêutica efectuada.

	Idade	Avaliação hormonal prévia à Indução da Puberdade			Terapêutica Hormonal com Testosterona		Duração (meses)	Dose (mg/mês)	
		Testosterona total (ng/ml)	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	Idade na Indução da Puberdade	Dose de testosterona Inicial			Tratamento Hormonal Actual
Caso 2	12A	2,9	53,9	5,5	11,5A	50	Enantato de testosterona	6	50
Caso 4	13A	7,5	0,23	0,4	11,5A	50	Enantato de testosterona	24	100
Caso 5	17A	2,3	93,5	22,8	14,5A	75	Enantato de testosterona	27	250

riores à média até valores muito superiores à média^{1,2,7}. A linguagem expressiva é mais afectada do que a compreensiva, interferindo com a socialização e rendimento escolar. Quanto ao desenvolvimento motor, o atraso na maturação neuronal, parece explicar a diminuição na motricidade grosseira e fina, coordenação, velocidade, lateralidade e força. São crianças um pouco mais “desajetadas” e que por isso, evitam os desportos. O aproveitamento escolar é geralmente deficitário com risco acrescido de reprovação e abandono precoce da escolaridade. Quanto ao comportamento e personalidade, existe alguma controvérsia mas são geralmente amigáveis, generosos e de tracto fácil. Parece existir um risco aumentado de doença psiquiátrica (distúrbios de ansiedade, depressão e consumo de drogas ilícitas)^{1,2,6}.

Rapazes com variante de Klinefelter 49XXXXY, tal como o nosso caso 5, são os mais gravemente afectados. Existe o chamado efeito “gene-dose” em que as alterações no desenvolvimento físico e mental aumentam com o número de X extra².

O acompanhamento destas crianças deverá ser feito por uma equipa multidisciplinar que idealmente deve incluir: pediatra, endocrinologista, urologista, psicólogo, terapeuta da fala, especialista em infertilidade e geneticista¹.

A orientação posterior assenta em: vigilância, tratamento de algumas manifestações da síndrome e terapêutica hormonal de substituição.

É essencial a instituição de hábitos de vida saudáveis; o rastreio e diagnóstico precoce de alterações do desenvolvimento psicomotor (ADPM) (particularmente a linguagem) e perturbações de ansiedade e depressão². A avaliação psicológica quantitativa deverá ser realizada periodicamente; se houver alteração da linguagem deverá recorrer-se a terapia da fala e se houver ADPM deve intervir-se precocemente. Os apoios educativos podem ser necessários para melhorar o desempenho escolar. É importante a vigilância

do: peso, altura, TA, perímetro abdominal, tamanho de genitais e ginecomastia. A ginecomastia é mais prevalente nestes indivíduos, devido provavelmente à combinação de níveis baixos de testosterona com níveis de estradiol relativamente elevados¹. Deve realiza-se ecocardiograma devido à maior incidência de prolapso da válvula mitral. Na consulta deve ser efectuado o rastreio das complicações metabólicas mais frequentes nestes doentes (diabetes, hipotiroidismo e dislipidemia) com pedido de: hemograma com plaquetas; função renal e hepática; ionograma; glicose em jejum, insulina basal; perfil lipídico; função tiroideia.

No início da puberdade (12 anos) e antes de iniciar terapêutica hormonal de substituição dever-se-á realizar o estudo hormonal com testosterona total, livre, FSH, LH e estradiol.

A terapêutica hormonal de substituição terá início por volta dos 12 anos (aproximadamente) ou então quando houver aumento das gonadotrofinas mesmo na presença de valores de testosterona aparentemente normais, tal como sucedeu nos três casos tratados.

O objectivo desta terapêutica será de permitir o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, permitir um desenvolvimento adequado da massa muscular e da densidade óssea, melhorar o humor e a concentração e facilitar as relações interpessoais. A monitorização da terapêutica passa pelo doseamento da testosterona e LH^{1-3,8,9,10}.

Com o tempo há uma depleção progressiva e rápida de células germinativas nos jovens XXY. A criopreservação em altura própria pode preservar a fertilidade futura nestes jovens. A técnica deve ser oferecida a candidatos adequados. Estão descritos casos raros de fertilidade espontânea³. A correcção cirúrgica de manifestações clínicas pode ser necessária, tais como: orquidopexia (se testículos não descidos), exérese de glândula mamária (se ginecomastia exuberante) e colocação de prótese testicular (se

necessário). Não há compromisso da esperança média de vida². Os pais deverão ser orientados para consulta de aconselhamento genético e o indivíduo deverá recorrer em altura própria a consulta de fertilidade³.

CONCLUSÃO

A Síndrome de Klinefelter passa despercebida na infância e adolescência precoce e é mais frequentemente diagnosticada, na adolescência tardia ou idade adulta, no decorrer da investigação de um desenvolvimento pubertário incompleto ou infertilidade, principalmente nos indivíduos em que as manifestações clínicas são subtis.

Tal facto acarreta a perda da oportunidade de uma intervenção adequada e eficaz no que se refere ao apoio parental e social, à intervenção precoce na fala, ao acesso aos apoios educativos e a outras intervenções específicas como o tratamento hormonal de substituição ou a criopreservação.

É portanto necessário sensibilizar os médicos assistentes para as manifestações mais frequentes, em cada faixa etária e da necessidade da avaliação dos genitais ao longo da infância e adolescência, uma vez que as características dos testículos, pequenos e de consistência aumentada poderão chamar a atenção para o diagnóstico.

Assim deve pensar-se no diagnóstico de Síndrome de Klinefelter perante criança de fenótipo masculino com dificuldades de aprendizagem, problemas comportamentais, testículos pequenos, ginecomastia e estatura elevada. O volume testicular deve ser avaliado por orquidómetro de Prader ou então por ecografia testicular. A suspeita será clínica e a sua confirmação através do cariótipo de sangue periférico.

REFERÊNCIAS

1. Bojesen A, Ravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nature Clinical Practice Urology*. 2007;4(4):192-204.
2. Visootsak J., Aylstock, Graham JM. Klinefelter Syndrome and its Variants: an update and Review for the Primary Pediatrician. *Clin Pediatr*. 2001; 40:639-51.
3. Lanfranco F, Kamisckle A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's Syndrome. *Lancet*. 2004; 364:273-83.
4. Carrasquinho JE, Coelho MF, Lourenço M, Graça B. Síndrome de Klinefelter-Caso Clínico e Revisão da Literatura. *Acta Urológica*. 2006; 23(3): 71-74.
5. Wattendorf Dj, Muenke M. Klinefelter Syndrome. *Am Fam Physician*. 2005; 72:2259-62.
6. Simm PJ, Zacharin MR. The Psychosocial Impact of Klinefelter Syndrome-a 10 Year Review. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2006; 19:499-505.
7. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Available at: <http://www.OJRD.com/content/1/1/42>
8. Drobac S, Rubin K, Rogol AD, Rosenfield RL. A Workshop on Pubertal Hormone Replacement Options in the United States. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2006; 19:55-64.
9. Rogol AD. Pubertal Androgen Therapy in boys. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2005;2 (3): 383-390.
10. Bojesen Anders, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):622-6.