



UnB | HUB

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

DÉBORAH MORENA SANTARÉMDA SILVA

**Síndrome de Klinefelter: proposta de protocolo de avaliação e
acompanhamento do Hospital Universitário de Brasília**

BRASÍLIA-DF

2022

DÉBORAH MORENA SANTARÉM DA SILVA

Síndrome de Klinefelter: proposta de protocolo de avaliação e acompanhamento do Hospital Universitário de Brasília

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Hospital Universitário de Brasília como parte dos pré-requisitos para a área de atuação em Endocrinologia Pediátrica.

Orientadora: Renata Santarem de Oliveira

BRASÍLIA-DF

2022

DÉBORAH MORENA SANTARÉM DA SILVA

Síndrome de Klinefelter: proposta de protocolo de avaliação e acompanhamento do Hospital Universitário de Brasília

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Hospital Universitário de Brasília como parte dos pré-requisitos para a área de atuação em Endocrinologia Pediátrica.

Aprovado em: ___/___/___

1º membro da banca (Instituição) _____

2º membro da banca (Instituição) _____

Orientadora: Renata Santarem de Oliveira

BRASÍLIA-DF

2022

Resumo:

A síndrome de Klinefelter (SK) é uma aneuploidia caracterizada pela presença de um ou mais cromossomo X extranumerário em um cariótipo masculino 46,XY. Afeta 1 a cada 660 nascidos vivos do sexo masculino, porém menos de 10% recebem o diagnóstico antes da puberdade. Apresenta espectro clínico bastante variável de acordo com a faixa etária e cariótipo. Recém-nascidos com a síndrome podem apresentar criptorquidia, micropênis e hipospadia. Pré-púberes podem apresentar atraso do desenvolvimento motor e de linguagem, aceleração da velocidade de crescimento, lentificação do crescimento peniano e testículos com volume de até 2 mL. A maioria dos indivíduos com SK entram em puberdade espontaneamente, apresentam virilização e aumento do volume testicular até 10 mL, porém posteriormente há redução do volume testicular até mL. Adultos com a SK apresentam alta estatura, proporções eunucoides, adiposidade truncal, microrquidia e azoospermia. Os sinais de hipogonadismo hipergonadotrófico se iniciam, na maioria dos casos, na puberdade, com redução das concentrações séricas de testosterona e aumento de LH e FSH. O diagnóstico genético da síndrome é realizado por meio do cariótipo, sendo o mais prevalente 47, XXY (90% dos indivíduos), no entanto, há mosaicismos e variantes raras. A SK está associada a diversas condições e complicações, como comorbidades metabólicas e cardiovasculares, doenças autoimunes e malignidades. O principal tratamento na síndrome é a terapia de reposição androgênica com testosterona, que deve ser iniciado ao primeiro sinal de hipogonadismo hipergonadotrófico, ainda durante a puberdade. É necessário a realização de seguimento regular desses indivíduos com exame físico voltado para suas particularidades, exames laboratoriais e de imagem periódicos, início do tratamento no momento adequado e encaminhamento para terapias e especialistas quando necessário.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sinais e sintomas da síndrome de Klinefelter.....	8
Figura 2 - Hipospádia e micropênis na SK.....	9
Figura 3 – Indivíduo com SK e cariótipo 47, XXY	11
Figura 4 – Níveis de FSH, LH e testosterona em SK.....	12
Figura 5 – Origem parental da não disjunção cromossômica na SK.....	14

LISTA DE SIGLAS

SK – síndrome de Klinefelter

FSH – Hormônio folículo estimulante

AMH – Hormônio anti-mulleriano

LH – Hormônio luteinizante

TEA – Transtorno do Espectro Autista

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

HDL – Lipoproteína de alta densidade

GLUT4 – Transportador de glicose insulina sensível tipo 4

SHOX – Short stature homeobox

TRL7 – *Tool like receptor 7*

GTPB6 – *Putative binding protein 6*

TGO – Transaminase Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmico Pirúvica

HbA1c – Hemoglobina glicada

IMC – Índice de Massa Corpórea

SHBG – Globulina de ligação dos hormônios sexuais

PSA – Antígeno prostático específico

β-HCG – Componente beta da gonadotrofina coriônica humana

Sumário

1. INTRODUÇÃO:	7
2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS – QUANDO SUSPEITAR?	8
2.1. Na avaliação de recém-nascidos:	8
2.2. Na avaliação do crescimento e do desenvolvimento gonadal ou puberal em crianças e adolescentes:	9
2.2.1. Pré-púberes:	9
2.2.2. Púberes:	9
2.3. Na avaliação do desenvolvimento da fala e motor de crianças e adolescentes:	10
2.4. Na avaliação do desenvolvimento social, emocional e comportamento de crianças e adolescentes:	10
2.5. Na avaliação da dentição de crianças e adolescentes:	11
2.6. Na avaliação de adultos:	11
3. COMORBIDADES:	12
3.1. Comorbidades metabólicas e cardiovasculares:	12
3.2. Comorbidades osteometabólicas:	12
3.3. Doenças auto-imunes:	13
3.4. Malignidades:	13
3.5. Comorbidades neurológicas e psiquiátricas:	13
4. DIAGNÓSTICO GENÉTICO:	14
5. TRATAMENTO:	15
5.1. Reposição androgênica:	15
5.2. Ginecomastia:	15
5.3. Terapia de reprodução assistida:	16
6. PROPOSTA DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL NA SÍNDROME DE KLINEFELTER:	16
7. CONCLUSÃO:	18
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	19

1. INTRODUÇÃO:

A síndrome de Klinefelter (SK) é uma aneuploidia caracterizada pela presença de um ou mais cromossomo X extranumerário em um cariótipo masculino 46, XY (Davis *et al.*, 2016). Estima-se que cerca de 1 a cada 660 nascidos vivos do sexo masculino tenham a síndrome, porém a maioria dos indivíduos não são diagnosticados. Apenas 25% a 35% dos indivíduos afetados recebem o diagnóstico durante a vida, e desses, menos de 10% recebem o diagnóstico antes da puberdade (Radicioni *et al.*, 2010).

O diagnóstico da SK é suspeitado pela presença de características fenotípicas e confirmado pelo cariótipo. As principais características fenotípicas, descritas por Klinefelter e Albright em 1942, são microrquidia, ginecomastia, azoospermia e aumento de gonadotrofinas (Bonomi *et al.*, 2017). No entanto, o espectro clínico de apresentação é muito variável, e, muitas vezes, o diagnóstico pode não acontecer durante a infância ou na adolescência, mas, apenas na vida adulta, durante uma eventual investigação de infertilidade.

Com relação ao cariótipo, 90% dos pacientes apresentam apenas um cromossomo X extranumerário (47, XXY), mas também podem ocorrer mosaicismos e variantes raras com presença de mais de um cromossomo X extranumerário (Tincani *et al.*, 2012). A variabilidade da apresentação clínica também está associada ao cariótipo, sendo que os pacientes com mosaicismo no cariótipo apresentam sinais e sintomas mais leves e os pacientes com variantes raras têm apresentação clínica mais grave (Davis *et al.*, 2016).

A síndrome de Klinefelter tem diversos impactos na vida dos indivíduos afetados, visto que os indivíduos acometidos são mais propensos a infecções, determinados tipos de câncer, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, doenças gastrointestinais, diabetes, distúrbios neurocognitivos e psiquiátricos (Groth *et al.*, 2013). Logo, os indivíduos com SK têm maior morbidade e mortalidade quando comparado à população, de forma geral.

Esse protocolo clínico tem o objetivo de orientar o médico assistente a suspeitar da síndrome de Klinefelter e suas variantes e capacitá-lo a realizar o acompanhamento médico desses indivíduos a partir das evidências científicas atuais.

2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS – QUANDO SUSPEITAR?

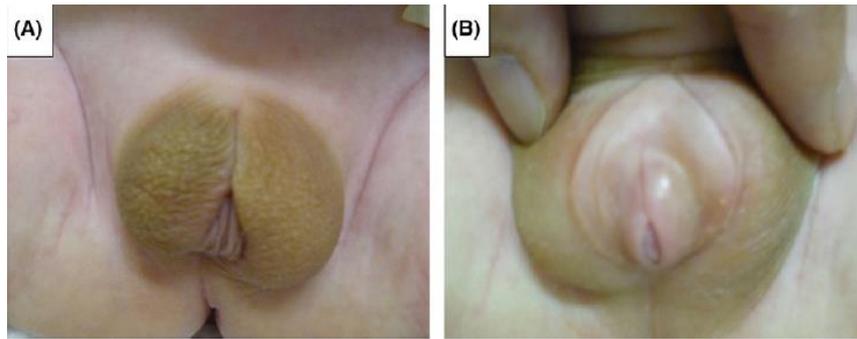
O espectro clínico da síndrome de Klinefelter é bastante variável. Inicialmente a SK foi caracterizada por ginecomastia, microrquidia, azoospermia, escassez de pelos faciais e corporais e elevação das gonadotrofinas por Klinefelter. Porém, sabe-se que há outros sinais e sintomas associados a SK e que as manifestações clínicas podem variar de acordo com a idade do paciente e cariótipo.



Figura 1 - Sinais e sintomas da síndrome de Klinefelter de acordo com a gravidade do fenótipo clínico. Extraído e adaptado de Bonomi et al., 2017.

2.1. Na avaliação de recém-nascidos:

Os indivíduos com SK apresentam disfunção testicular, que pode estar presente desde a vida fetal, afetando tanto as células de Sertoli quanto as células de Leydig. A arquitetura do testículo e o número de células germinativas é normal nos fetos com SK, porém pode ocorrer prejuízo na maturação das células germinativas em pré espermatogônias (Lizarazo et al., 2019). A insuficiência androgênica na vida fetal pode levar ao hipodesenvolvimento da genitália externa, caracterizado por micropênis, criptorquidia e hipospádia. Durante a fase de mini puberdade (30 a 100 dias de vida), já podem ser observadas concentrações reduzidas de testosterona. (Shiraishi et al., 2019).



2- Hipospádia penoescrotal e micropênis em recém-nascido com cariótipo 49, XXXXY. Extraído de Shiraishi *et al.*, 2019.

Há outras anomalias congênitas frequentes em indivíduos com a síndrome de Klinefelter, principalmente naqueles com variantes raras, caracterizadas pela presença de mais de três cromossomos sexuais no cariótipo (Tartaglia *et al.* 2011). As principais anomalias são fenda palatina, malformações cardíacas (Tetralogia de Fallot, estenose pulmonar, prolapso de valva mitral e defeitos septais), malformações renais (displasia renal e rim único), displasia de quadril, pé torto congênito e hérnia inguinal (Tartaglia *et al.*, 2008).

2.2. Na avaliação do crescimento e do desenvolvimento gonadal ou puberal em crianças e adolescentes:

2.2.1. Pré-púberes:

Na fase pré-puberal, os indivíduos apresentam volume testicular reduzido, chegando ao máximo de 2 mL antes da puberdade, como consequência do hipogonadismo. Além disso, podem apresentar lentificação do crescimento peniano, também consequência do hipogonadismo.

Nessa fase inicia-se a redução do número de células germinativas, porém a arquitetura testicular mantém-se preservada e geralmente não há fibrose (Lizarazo *et al.*, 2019).

Outra característica observada é a aceleração do crescimento desde a infância que pode resultar em alta estatura final (Akslaede *et al.*, 2013).

Do ponto de vista da investigação laboratorial dos hormônios sexuais, 10% a 20% já apresentam aumento do hormônio folículo estimulante (FSH), redução da inibina B e aumento do hormônio anti-mulleriano (AMH) (Davis *et al.*, 2016).

2.2.2. Púberes:

Acredita-se que a maioria dos indivíduos com a síndrome tenham puberdade de início espontâneo e em idade habitual (9 a 14 anos). Os testículos, porém, atingem um volume máximo de 10 mL, e posteriormente, sofrem redução progressiva até 4 mL. Essa perda de volume está associada ao declínio acelerado das células

germinativas, hialinização dos túbulos seminíferos e degeneração das células de Sertoli (Shiraishi *et al.*, 2019).

Nota-se, durante a puberdade um pico nas concentrações séricas de testosterona e, declínio progressivo a partir da metade da puberdade ou idade adulta. Há aumento do FSH um ano após o início da puberdade em consequência da disfunção das células de Sertoli. Ocorre aumento do hormônio luteinizante (LH) cerca de 2 anos após o início da puberdade devido à disfunção das células de Leydig. Entretanto, o aumento do FSH é comparativamente maior que o de LH (Davis *et al.*, 2016).

A produção de testosterona no início da puberdade permite o desenvolvimento satisfatório dos caracteres sexuais secundários (virilização) na maioria dos pacientes. Entretanto, não é incomum a escassez de pelos faciais e corporais (Tincani *et al.*, 2012).

Pode ocorrer alta estatura em decorrência do atraso do fechamento das epífises em decorrência da superexpressão do gene *SHOX* (Radicioni *et al.*, 2010). Ademais, o hipogonadismo favorece o desenvolvimento de proporções eunucoides, com membros inferiores anormalmente longos e a envergadura maior que a estatura (Shiraishi *et al.*, 2019).

Outra característica da síndrome inclui a ginecomastia, que ocorre de forma persistente nesses indivíduos, ao contrário da ginecomastia em adolescentes com puberdade fisiológica (Davis *et al.*, 2016).

2.3. Na avaliação do desenvolvimento da fala e motor de crianças e adolescentes:

É frequente o atraso do desenvolvimento nos indivíduos com síndrome de Klinefelter, principalmente nas áreas de linguagem (75%) e motora (50%) (Davis *et al.*, 2016). O grau desse atraso é variado, mas, na maioria dos casos varia de leve a moderado.

Lactentes com a síndrome podem apresentar atraso de dois a três meses na fala das primeiras palavras e na marcha sem apoio. Pré-púberes com a síndrome podem apresentar dificuldades de compreensão e processamento verbal, problemas com a comunicação social, apraxia ou dispraxia da fala e dislexia. As alterações na fala, tanto dos lactentes como dos pré-púberes, podem contribuir para dificuldades em autoexpressão, baixa tolerância a frustração e relações interpessoais. Por isso, é recomendado que todas as crianças com síndrome de Klinefelter passem por avaliação da fonoaudiológica nos primeiros três anos de vida (Davis *et al.*, 2016).

Indivíduos com a síndrome também podem apresentar déficits na função executiva, inclusive transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, memória e fluência. A redução da função executiva contribui para a maior prevalência de distúrbios comportamentais, como agressividade e transtorno opositor desafiador (Davis *et al.*, 2016).

2.4. Na avaliação do desenvolvimento social, emocional e comportamento de crianças e adolescentes:

Os indivíduos com SK podem apresentar imaturidade socioemocional, baixa tolerância a frustração, redução da autoestima e maior sensibilidade emocional. Sintomas presentes no Transtorno do Espectro Autista (TEA), tais como dificuldades de socialização, redução de

habilidades empáticas e dificuldade na interpretação de expressões faciais estão descritos em indivíduos com a síndrome. No entanto, não se sabe se a causa dos sintomas é a mesma na SK e no TEA idiopático (Davis *et al.*, 2016).

2.5. Na avaliação da dentição de crianças e adolescentes:

Os pacientes com síndrome de Klinefelter também têm mais alterações em esmalte dentário e conseqüentemente a isso, tem maior incidência de cáries e taurodontismo (Davis *et al.*, 2016).

2.6. Na avaliação de adultos:

Os indivíduos adultos com SK apresentam microrquidia e testículos firmes à palpação, devido a hialinização dos túbulos seminíferos e ausência de células germinativas e infertilidade secundária à azoospermia. Podem apresentar também alta estatura, ombros estreitos, quadris largos, adiposidade truncal, pelos faciais esparsos e ginecomastia (Radicioni *et al.*, 2010).

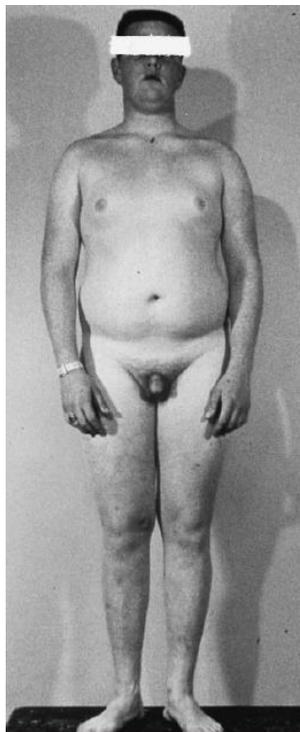


Figura 3 - Indivíduo com síndrome de Klinefelter, cariótipo 47, XXY. Extraído de Smyth *et al.*, 1998.

Nesses pacientes a avaliação hormonal sem terapia de reposição androgênica demonstra testosterona normal ou baixa, aumento de LH e FSH e redução de inibina B e AMH.

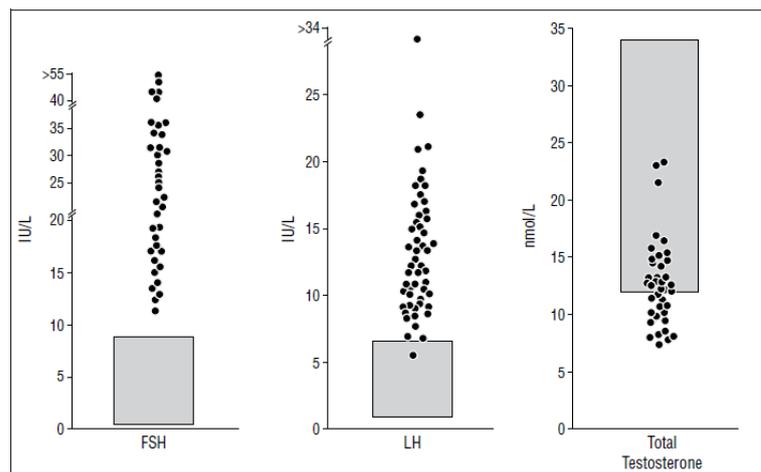


Figura 4 - Níveis de FSH, LH e testosterona total plasmáticos em indivíduos adultos sem a síndrome de Klinefelter (barra preenchida cinza) e com a síndrome de Klinefelter pontilhado. Extraído e adaptado de Smyth *et al.*, 1998.

3. COMORBIDADES:

3.1. Comorbidades metabólicas e cardiovasculares:

Os indivíduos com SK apresentam alterações da composição corporal, como redução da massa muscular, aumento da quantidade de gordura corporal e aumento adiposidade truncal. Também apresentam disfunção do metabolismo lipídico, caracterizado por aumento do colesterol total, aumento do colesterol LDL e redução do HDL. Além disso, o hipogonadismo está diretamente relacionado à resistência insulínica, pois reduz a captação celular de glicose através de GLUT 4 (Salzano *et al.*, 2018; Mitsuhashi *et al.*, 2016). Logo, os pacientes com SK têm maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (Radicioni *et al.*, 2010).

Há também aumento do risco de doença cardiovascular periférica e tromboembólica devido ao aumento da viscosidade sanguínea (Shiraishi *et al.*, 2019).

3.2. Comorbidades osteometabólicas:

Cerca de 25 a 48% dos pacientes com SK apresentam redução da densidade mineral óssea e 6 a 15% apresentam osteoporose. O hipogonadismo leva ao prejuízo no pico de massa óssea nos homens adultos jovens com SK, favorecendo tanto a redução da densidade mineral óssea quanto a osteoporose (Radicioni *et al.*, 2010). A redução da massa muscular nos indivíduos com SK também parece contribuir para a osteoporose (Shiraishi *et al.*, 2019). Além disso, os baixos níveis de INSL3 produzidos pelas células de Leydig favorecem essas complicações, já que os osteoblastos expressam receptor de INSL3 (Radicioni *et al.*, 2010). Os indivíduos com a síndrome também têm redução da forma ativa da vitamina D (1,25OH vitamina D), já que a testosterona participa da formação do calcitriol nos rins (Shiraishi *et al.*, 2019).

3.3. Doenças auto-imunes:

Há aumento da ocorrência de doenças autoimunes em pacientes com síndrome de Klinefelter, a exemplo de artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença de Addison, síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico, hipotireoidismo autoimune e diabetes mellitus tipo 1. O risco dessas doenças é semelhante ao de mulheres adultas e, portanto, maior que o risco de homens não afetados (Seminog *et al.*, 2015)

3.4. Malignidades:

Os indivíduos com síndrome de Klinefelter têm aumento do risco de algumas malignidades, principalmente câncer de mama e tumores de células germinativas extra gonadais.

O câncer de mama é cerca de vinte vezes mais prevalente nos homens com SK em comparação aos homens que não possuem a síndrome. É importante que o paciente seja orientado quanto à realização do autoexame das mamas e que realize consultas periódicas com médico especialista, durante as quais é realizada a palpação (Davis *et al.*, 2016).

Os tumores de células germinativas extragonadais tem prevalência de 0,1%. Metade dos casos desse tipo de câncer ocorrem na faixa etária pediátrica, com pico de incidência na adolescência. Em crianças com menos de 10 anos a apresentação clínica mais comum é puberdade precoce periférica. Em adolescentes, a localização mais comum do tumor é em mediastino, logo o principal quadro clínico ao diagnóstico é de tosse, dor torácica e dispneia.

Há vários relatos de casos de pacientes com síndrome de Klinefelter e neoplasias hematológicas. No entanto, não há dados epidemiológicos para afirmar o aumento da incidência ou mortalidade por esse tipo de neoplasia nesses indivíduos. Em um estudo de coorte britânico houve associação entre o linfoma não Hodgkin e indivíduos com SK e cariótipo 48, XXYY (Davis *et al.*, 2016).

3.5. Comorbidades neurológicas e psiquiátricas:

Convulsões são mais frequentes em indivíduos com síndrome de Klinefelter, e pode se apresentar em qualquer idade. Tremores também podem estar presentes e estão associados a um cariótipo com três ou mais cromossomos sexuais (Davis *et al.*, 2016).

Os pacientes com SK têm maior prevalência de sintomas depressivos. Como relatado anteriormente, as dificuldades de socialização e de verbalização das emoções em pacientes com a síndrome são possíveis fatores de risco para essa maior prevalência. Alterações na estrutura e funcionamento cerebral e superexpressão de genes do cromossomo X podem estar envolvidos na disfunção da cognição social e susceptibilidade a doenças psiquiátricas (Turiff *et al.*, 2011). O transtorno de ansiedade, esquizofrenia e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade também ocorrem com maior frequência em pacientes com a SK (Skakkebaek *et al.*, 2015).

4. DIAGNÓSTICO GENÉTICO:

O diagnóstico de síndrome de Klinefelter é realizado por cariótipo ou microarray pré ou pós-natal. O teste não invasivo pré-natal (NIPT) é realizado no primeiro trimestre de gestação e detecta o DNA extracelular fetal circulante no sangue materno. Esse exame tem boa sensibilidade para o diagnóstico de aneuploidias de cromossomos autossomos, porém tem baixa sensibilidade para o diagnóstico de aneuploidias de cromossomos sexuais, como a síndrome de Klinefelter. Caso o NIPT detecte aneuploidia de cromossomos sexuais, deve ser confirmado com realização de cariótipo pré-natal (Davis *et al.*, 2016).

O cariótipo pré ou pós-natal é caracterizado pela presença de um cromossomo X extranumerário. Os possíveis cariótipos são 47, XXY (90%), as variações de mosaïcismo 46, XY/ 47, XXY ou 46, XY/ 47, XXX (7%) e as variações raras (3%) 48, XXYY ou 48, XXXX ou 49, XXXXY (Davis *et al.*, 2016).

O cromossomo X extranumerário pode ser tanto de origem materna (50%) quanto paterna (50%), e é decorrente de erros na gametogênese (não disjunção meiótica) ou não disjunção pós zigótica durante as mitoses embrionárias iniciais.

Na síndrome de Klinefelter há superexpressão de alguns genes encontrados nas regiões pseudoautossômicas dos cromossomos X e Y. Um desses genes é o *SHOX*, que é responsável pela transcrição de fatores que controlam a proliferação e diferenciação dos condrócitos na placa de crescimento, e conseqüentemente está associado à alta estatura na síndrome. Os genes *TLR7* e *CD40LG* estão associados à imunidade inata e regulação das células B respectivamente, logo estão relacionados à maior prevalência de doenças autoimunes dos indivíduos com SK. E o gene *GTPB6* localizado na região pseudoautossômica do cromossomo X parece estar associado aos déficits de linguagem nos pacientes com SK. (Navarro-Cobos *et al.*, 2020).

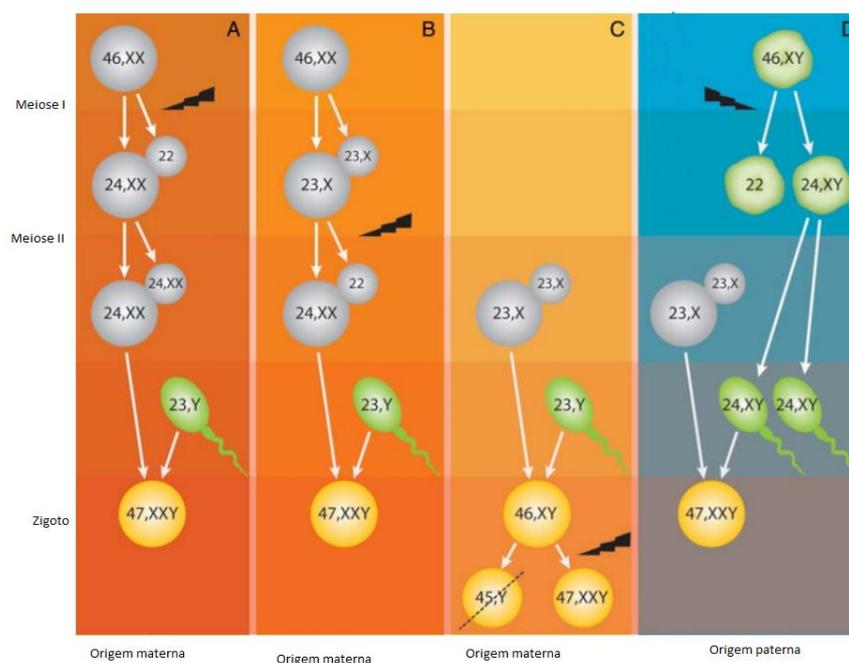


Figura 5 - Origem parental da não disjunção na SK (A) não disjunção meiose I materna, (B) meiose II materna, (C) divisão pós zigótica e (D) meiose I paterna. Adaptado e extraído de Tuttelmann *et al.*, 2010.

A inativação de um alelo do cromossomo X por hipermetilação pode estar associado a alterações na área cortical insular do cérebro, responsável pelo processamento mental, social e emocional (Davis *et al.*, 2016).

O maior comprimento da repetição dos nucleotídeos CAG no receptor de andrógenos e, conseqüente, a baixa atividade desse receptor nos pacientes com síndrome de Klinefelter, está relacionada às características fenotípicas como aumento de envergadura, proporção eunucoide, microrquidia e ginecomastia (Chang *et al.* 2015).

5. TRATAMENTO:

5.1. Reposição androgênica:

A reposição androgênica tem como objetivo permitir o desenvolvimento normal dos caracteres sexuais secundários. Também auxilia na melhora da composição corporal, melhora o perfil lipídico e a aumenta a sensibilidade à insulina (Radicioni *et al.*, 2010). Apresenta efeitos benéficos na aquisição de massa óssea quando iniciada ainda na puberdade (Radicioni *et al.*, 2010). E ainda possui efeitos benéficos no desenvolvimento motor-visual e no funcionamento psicossocial dos indivíduos com síndrome de Klinefelter (Ross *et al.*, 2017).

A reposição androgênica deve ser iniciada durante a puberdade, quando há aumento das gonadotrofinas (LH e FSH). Pode ser administrada via transdérmica, oral, bucal e intramuscular. A via transdérmica tem o melhor perfil farmacodinâmico, porém a via intramuscular é a mais utilizada. Deve ser iniciada com doses baixas 50-100 mg a cada 28 dias, com escalonamento progressivo da dose a cada 4-6 meses, atingindo uma dose de 200 mg a cada 28 ou 21 dias (Davis *et al.*, 2016)

Os principais efeitos colaterais da reposição andrógena são: ganho de peso, acne, apneia do sono, eritrocitose, hepatotoxicidade e diminuição da concentração de proteínas de alta densidade. Deve-se avaliar periodicamente o hematócrito, função hepática e lipidograma de indivíduos em uso de reposição androgênica.

5.2. Ginecomastia:

A ginecomastia em indivíduos com síndrome Klinefelter acontece de forma semelhante a indivíduos sem a síndrome em idade pré puberal, porém é persistente. Tem como causa o aumento da conversão de testosterona em estrógeno pela aromatase, que é mais produzida como consequência do aumento do LH (Shiraishi *et al.*, 2019).

Pode ser utilizado como medida terapêutica à ginecomastia os inibidores da aromatase (anastrozol) ou os inibidores do receptor de estrogênio (tamoxifeno). Caso não se tenha sucesso com a terapêutica medicamentosa está indicado o tratamento cirúrgico (Davis *et al.*, 2016).

5.3. Terapia de reprodução assistida:

A azoospermia ocorre na síndrome de Klinefelter, no entanto nas últimas décadas foram desenvolvidas técnicas que podem auxiliar esses pacientes. Sabe-se que podem existir pequenas áreas de tecido testicular produtoras de esperma. Essas áreas podem ser identificadas e o esperma retirado por microcirurgia, seguida de injeção intracitoplasmática do esperma extraído em óvulo, seguido por fertilização *in vitro*.

Cerca de 50% a 75% dos indivíduos com síndrome de Klinefelter apresentam sucesso na paternidade biológica com uso dessas técnicas. Portanto, caso o indivíduo manifeste o desejo de tentar a paternidade biológica, deve ser encaminhado para urologista especializado nessas técnicas mais recentes de reprodução assistida (Davis *et al.*, 2016).

6. PROPOSTA DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL NA SÍNDROME DE KLINEFELTER:

Lactentes	<ul style="list-style-type: none">• Confirmação do diagnóstico com cariótipo.• Dosagem de LH, FSH, testosterona, inibina B e hormônio anti-mulleriano na mini-puberdade (30 a 100 dias de vida).• Tratamento do micropênis e criptorquidia.• Realização de ecocardiograma e/ou consulta com cardiologista pediátrico.• Avaliação odontológica (1 ano de idade).• Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor com pediatra.
Pré púberes	<ul style="list-style-type: none">• Acompanhamento do peso, altura, medidas do segmento superior e inferior e envergadura.• Avaliação da linguagem, desenvolvimento motor e comportamento. Se necessário encaminhar para fonoterapia, fisioterapia ou psicoterapia.• Avaliação do estadio de Tanner anualmente.• Avaliação do estadio de Tanner anualmente.• Orientações sobre alimentação saudável e prática de atividade física.• Lipidograma (9-11 anos).• Função tireoidiana (10 anos).

	<ul style="list-style-type: none"> • Se obesidade, dosagem de transaminases hepáticas (TGO e TGP) e hemoglobina glicada (HbA1c).
Púberes	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorização das gonadotrofinas (LH, FSH, testosterona) a cada 6 meses. • Iniciar a reposição androgênica quando aumento das gonadotrofinas. • Monitorização do hematócrito, lipidograma e função hepática a cada 6 meses após início da reposição androgênica. • Exame físico com palpação das mamas anualmente. • Se ginecomastia oferecer tratamento medicamentoso e se necessário encaminhar para cirurgia plástica.
Adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar peso, altura, IMC, circunferência abdominal, ginecomastia, volume testicular, veias varicosas e pressão arterial a cada 3 meses inicialmente e após anualmente. • Monitorização testosterona, estradiol, LH, FSH, SHBG inicialmente a cada 3 meses e após a anualmente. • Monitorização do hematócrito, hemoglobina e PSA inicialmente a cada 3 meses e após anualmente. • Monitorização da função tireoidiana anualmente. • Monitorização da glicose, HbA1c e lipidograma a cada 3 meses inicialmente e após anualmente. • Monitorização anual do β-HCG. • Densitometria óssea, vitamina D, cálcio e fósforo a cada 2 anos. • Ecografia de testículos a cada 2 anos. • Ecografia de mamas a cada 2 anos. • Radiografia de tórax a cada 2 anos. • Ecocardiograma. • Avaliação psiconeurológica. • Orientações sobre fertilidade (análise do sêmen) e encaminhamento para urologista especializado se paciente manifestar interesse.

7. CONCLUSÃO:

Apesar de sua grande prevalência, 1 a cada 660 nascidos vivos do sexo masculino, a síndrome de Klinefelter ainda é pouco diagnosticada ou diagnosticada de forma tardia.

A SK apresenta espectro clínico bastante variável, portanto, é preciso conhecer e estar atento aos possíveis sinais e sintomas associados à aneuploidia em cada faixa etária.

Os indivíduos com a síndrome estão sujeitos a diversas comorbidades graves, dentre elas, as cardiovasculares, que aumentam a morbimortalidade nesse grupo. Além disso, apresentam risco aumentado de diversas malignidades. Portanto, é necessário que o diagnóstico da síndrome seja realizado de forma cada vez mais precoce, possibilitando a prevenção das complicações e condições associadas a ela.

Diante disso, recomenda-se nesse protocolo um seguimento clínico e laboratorial para cada faixa etária do indivíduo com síndrome de Klinefelter, possibilitando o médico assistente suspeitar, reconhecer, tratar e prevenir as comorbidades e complicações da síndrome.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Davis, Howel, Wislon, et al. Advances in the interdisciplinary care of children with Klinefelter syndrome. *Advances in Pediatrics* 63 (2016) 15-46.
2. A.F. Radicioni, A. Ferlin, G. Balercia et al. Consensus statement on Klinefelter syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 33:839-850, 2010.
3. Bonomi et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* (2017) 40: 123-134.
4. Tincani BJ et al. Síndrome de Klinefelter: diagnóstico raro na faixa etária pediátrica. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88 (4): 323-7.
5. Groth et al. Klinefelter Syndrome – a Clinical Update. *J Clin Endocrin Metab*, January 2013, 98 (1): 0000-0000.
6. Shiraishi and Matsuyama. Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol.* 2019; 18:140-150.
7. Tartaglia et al. 48, XXYY, 48, XXXY and 49, XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Pediatr* 2011;100(6):851–60.
8. Tartaglia et al. A new look at XXYY syndrome: medical and psychological features. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1509–22.
9. Lizarazo et al. Endocrine aspects of Klinefelter syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019; 26:60-65.
10. Aksglaede et al. 47, XXY Klinefelter Syndrome: Clinical Characteristics and Age-Specific Recommendations for Medical Management. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 163C:55-63 (2013).
11. Smyth et al. Klinefelter Syndrome. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1309-1314.
12. Seminog et al. Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies. *Autoimmunity*, 2015; 48(2): 125-128.
13. Turiff et al. The Impact of Living with Klinefelter Syndrome: A Qualitative Exploration of Adolescents and Adults. *J Gent Counsel* (2017) 26: 728-737.
14. Turiff et al. Prevalence and psychosocial correlates of depressive symptoms among adolescents and adults with Klinefelter syndrome. *Genet Med* 2011; 13(11):966-972.

15. Close et al. Phenotype and Adverse Quality of Life in Boys with Klinefelter Syndrome. *J Pediatr* 2015 September; 167 (3): 650-657.
16. Skakkebaek et al. Neuropsychology and socioeconomic aspects of Klinefelter syndrome: new developments. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015, 22:209-216.
17. Navarro-Cobos et al. Genes that scape from X-chromosome inactivation: Potential contributors to Klinefelter syndrome, *Am J Med Genet.* 2020;1-13.
18. Tutelman et al. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction.* 2010; 16 (6): 386-395.
19. Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome—multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):E508–17.
20. Salzano A, Arcopinto M, Marra AM, et al. Management of endocrine disease: Klinefelter syndrome, cardiovascular system and thromboembolic disease. Review of literature and clinical perspectives. *Eur J Endocrinol* 2018;175(1):R27–40.
21. Mitsuhashi K, Senmaru T, Fukuda T, et al. Testosterone stimulates glucose uptake and GLUT4 translocation through LKB1/AMPK signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine.* 2016; 51:174-184.
22. Ross et al. Androgen Treatment Effects on Motor Function, Cognition and Behavior in Boys with Klinefelter Syndrome. *J Pediatr* 2017.
23. 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.
24. S Chang et al. Klinefelter syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones* 2015, 14 (4): 531-548.