



**UnB | HUB**

**EBSERH**  
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**  
**ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

**ANA LUIZA XAVIER LIMA**

**48,XXYY: Uma série de casos de uma condição rara, variável e complexa**

**BRASÍLIA-DF**

**2024**

ANA LUIZA XAVIER LIMA

**48,XXYY: Uma série de casos de uma condição rara, variável e complexa**

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

2024

Lima, Ana Luiza Xavier

**48,XXYY: Uma série de casos de uma condição rara, variável e complexa**

**Universidade de Brasília, 2024.**

**41 p.**

Monografia (Especialização - Endocrinologia Pediátrica)

Orientador: Renata Santarem de Oliveira

1. Aneuploidia de Cromossomos Sexuais 2. Síndrome 48,XXYY

3. Série de Casos

4. Endocrinologia Pediátrica

## RESUMO

A aneuploidia XXYY é uma condição rara, com incidência estimada em 1:18.000 a 1:40.000 nascidos vivos do sexo masculino. Ela compreende alterações complexas tanto físicas como neuropsíquicas com expressiva variabilidade fenotípica. Ademais, as relações entre as múltiplas disfunções endócrinas e o contexto genético da síndrome, dada a superexpressão de genes nos cromossomos X e Y, são pouco conhecidas

O objetivo desse estudo foi realizar a descrição clínica de três indivíduos com a aneuploidia dos cromossomos sexuais 48,XXYY acompanhados no serviço de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica do Hospital Universitário de Brasília entre os anos de 2006 e 2023 e comparar com os dados da literatura atual.

Caso 1: Sexo masculino, 6 anos, apresenta micropênis, obesidade, dismorfias faciais, atraso na marcha e na fala e transtorno do espectro autista (TEA).

Caso 2: Sexo masculino, 14 anos, apresentou puberdade de início espontâneo que evoluiu com falência gonadal aos 13 anos, microrquidia, hipotireoidismo central, alta estatura, magreza, dificuldades escolares, tremores de extremidades, TEA e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).

Caso 3: Sexo masculino, 25 anos, apresenta micropênis, microrquidia, hipogonadismo hipergonadotrófico, hipotireoidismo central, obesidade, dismorfias faciais, tremores de extremidades, atraso na marcha e na fala, deficiência intelectual, agressividade e psicose.

Esta série de casos ilustra a variabilidade e a complexidade do fenótipo desse grupo de indivíduos em suas manifestações físicas, neurocognitivas e endocrinológicas. Os achados clínicos relatados nesta série de casos convergem, em sua maioria, com a literatura médico-científica.

De forma surpreendente, encontramos em dois de nossos pacientes, o achado de hipotireoidismo central ou misto no momento da puberdade, o que até o momento não foi descrito na síndrome XXYY. O mecanismo mais provável seria uma redução no *set point* do controle exercido pelos tireotrofos na função tireoidiana conforme relatado recentemente na síndrome de Klinefelter.

## ABSTRACT

The XYY aneuploidy is a rare condition, with an estimated incidence of 1:18.000 to 1:40.000 live male births. It comprises complex changes, both physical and neuropsychic, with significant phenotypic variability. Furthermore, little is known about the relationship between multiple endocrine dysfunctions and the genetic features of the syndrome, with the overexpression of X and Y chromosomes' genes.

The objective of this study was to clinically describe three individuals with 48, XYY aneuploidy followed at the Pediatric Endocrinology and Medical Genetics service of the Hospital Universitário de Brasília between the years 2006 and 2023 and compare with current literature data.

Case 1: Male, 6 years old, presents micropenis, obesity, facial dysmorphism, delay in gait and speech, and autism spectrum disorder (ASD).

Case 2: Male, 14 years old, presented spontaneous onset of puberty with gonadal failure at the age of 13, microrchia, central hypothyroidism, tall stature, thinness, school difficulties, extremity tremors, ASD and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Case 3: Male, 25 years old, presents micropenis, microrchia, hypergonadotropic hypogonadism, central hypothyroidism, obesity, facial dysmorphism, extremity tremors, delay in gait and speech, intellectual disability, aggression and psychosis.

This series of cases illustrates the phenotype variability and complexity of this group of individuals in their physical, neurocognitive and endocrinological manifestations. The clinical findings reported in this series of cases converge with the medical-scientific literature.

Although, we found in 2 of our patients, central and mixed hypothyroidism at onset of puberty, which has not yet been described in XYY syndrome. The hypothesis for this finding is that there might be a reduction in the thyrotrophs set point control on thyroid function, as recently reported in Klinefelter syndrome.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

### Figuras

<b>Figura 1</b> - Indivíduo do caso 1 aos 6 anos .....	16
<b>Figura 2</b> - Indivíduo do caso 2 aos 13 anos .....	20
<b>Figura 3</b> - Caso 2: Radiografia de mão e punho E .....	21
<b>Figura 4</b> - Indivíduo do caso 3 aos 8 anos .....	26
<b>Figura 5</b> - Mãos do Indivíduo do caso 3 aos 25 anos .....	26

### Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Exames laboratoriais (caso 1) .....	17
<b>Tabela 2</b> - Exames laboratoriais (caso 2) .....	20
<b>Tabela 3</b> - Exames laboratoriais após início de Levotiroxina 50mcg/dia (caso 2).....	21
<b>Tabela 4</b> - Exames laboratoriais aos 8 anos (caso 3) .....	24
<b>Tabela 5</b> - Resultado de Teste de Testosterona estimulada por hCG aos 8 anos (caso 2) .....	24
<b>Tabela 6</b> - Exames laboratoriais aos 25 anos (caso 3) .....	25

## **LISTA DE SIGLAS**

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

DMO: Densidade Mineral Óssea

DP: Desvio-Padrão

FSH: Hormônio Folículo-estimulante

GGT: Gama-Glutamil transferase

HbA1C: Hemoglobina glicada

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidade

IG: Idade Gestacional

IMC: Índice de Massa Corporal

LDL: Lipoproteínas de Baixa Densidade

LH: Hormônio Luteinizante

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

SDHEA: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

SHBG: Globulinas Ligadoras de Hormônios Sexuais

SK: Síndrome de Klinefelter

TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA: Transtorno do Espectro Autista

TGO: Transaminase oxalacética/ AST: Aspartato Aminotransferase

TGP: Transaminase Pirúvica/ ALT: Alanina aminotransferase

TSH: Hormônio Estimulador da Tireoide

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	12
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	13
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	13
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	14
<b>5 CASOS CLÍNICOS</b> .....	15
5.1 CASO 1.....	15
<b>5.1.1 Período pré-natal e neonatal</b> .....	15
<b>5.1.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e aspectos cognitivo- comportamentais</b> .....	15
<b>5.1.3 Aspectos endócrinos</b> .....	16
<b>5.1.4 Exame dismorfológico ao diagnóstico</b> .....	16
<b>5.1.5 Outras comorbidades</b> .....	16
5.2 CASO 2 .....	18
<b>5.2.1 Período pré-natal e neonatal</b> .....	18
<b>5.2.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e aspectos cognitivo- comportamentais</b> .....	18
<b>5.2.3 Aspectos endócrinos</b> .....	19
5.2.3.1 Puberdade .....	19
5.2.3.2 Avaliação complementar .....	19
<b>5.2.4 Exame dismorfológico ao diagnóstico</b> .....	19
5.3 CASO 3.....	22
<b>5.3.1 Período pré-natal e neonatal</b> .....	22
<b>5.3.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e aspectos cognitivo- comportamentais</b> .....	22
<b>5.3.3 Aspectos endócrinos</b> .....	23
5.3.3.1 Puberdade.....	23
5.3.3.2 Avaliação complementar .....	23
<b>5.3.4 Exame dismorfológico ao diagnóstico e durante seguimento</b> .....	25
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	27
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	31
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	32
<b>9 APÊNDICES</b> .....	34



## 1 INTRODUÇÃO

As aneuploidias de cromossomos sexuais são condições genéticas comuns, com prevalência de 1:448 nascidos vivos (Nielsen & Wohler, 1991) caracterizadas por perdas ou ganhos de cromossomos sexuais (X ou Y) ou alterações estruturais nesses cromossomos. A causa mais comum é a não disjunção meiótica durante a formação dos gametas, que pode ocorrer na meiose I e/ou II materna ou paterna. (Skuse et al., 2018)

De maneira geral, as anomalias cromossômicas são comuns durante a formação dos gametas. Todavia, a frequência de aneuploidias dos cromossomos sexuais é cerca de dez vezes maior na oogênese em comparação à espermatogênese. Nesses, a proporção de alterações estruturais nos cromossomos predomina em comparação às aneuploidias. (Martin, 2008) Entretanto, algumas síndromes estão mais associadas a modificações numéricas nos cromossomos paternos, como exemplo, a síndrome de Klinefelter. (Balsera et al., 2013; Hanley et al., 2015)

A não disjunção pode ocorrer também após a formação do zigoto. Trata-se de condição esporádica e que pode ocorrer em todas as células filhas ou em apenas algumas, o que determina o mosaicismo. (Skuse et al., 2018)

A aneuploidia de cromossomo sexual mais comum entre humanos é a síndrome de Klinefelter (47 XXY), descrita pela primeira vez em 1942, com prevalência estimada entre 1:660 nascidos do sexo masculino (Shiraishi & Matsuyama, 2019). Essa síndrome está associada aos seguintes achados clínicos: alta estatura, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia e infertilidade na vida adulta (Bonomi et al., 2017), além de alterações comportamentais e de aprendizado. Entretanto, acredita-se que esse fenótipo não é a forma mais comum de apresentação clínica da condição, a qual abrange uma grande variabilidade clínica. (Skuse et al., 2018)

Apenas cerca de 10% dos casos são diagnosticados antes da puberdade e a suspeita é levantada geralmente na investigação de dificuldades escolares e deficiência intelectual. (Ratcliffe, 1999) Já na fase adulta, a síndrome de Klinefelter é a aneuploidia cromossômica mais associada à infertilidade no sexo masculino e é nessa faixa etária que a maioria dos casos é diagnosticada. (Shiraishi & Matsuyama, 2019)

A segunda aneuploidia de cromossomos sexuais mais comum em humanos é a síndrome de Jacobs, caracterizada pelo cariótipo com duplicação do cromossomo Y (47 XYY e mosaicos) com prevalência de 1 a cada 1.000 nascidos vivos do sexo masculino, descrita na década de 60. (Jacobs et al., 1974) (Kim et al., 2013). Indivíduos do sexo masculino com essa aneuploidia compartilham algumas características da síndrome de Klinefelter, como alta estatura, microrquidia, hipotonia, dismorfias e atrasos no neurodesenvolvimento, porém as características podem ser leves, principalmente na infância, o que explica o diagnóstico tardio. Esses homens podem ser inférteis ou não, e quando férteis, sua prole pode ter cariótipo normal. (Sood & Clemente Fuentes, 2023)

Nos

indivíduos do sexo feminino, a aneuploidia de cromossomo sexual mais prevalente é a síndrome de Turner (45X ou mosaicos), em que ocorre a perda de um cromossomo sexual ou modificação na sua estrutura, descrita pela primeira na década de 30. Compreende cerca de 1:2.500 nascidas vivas e apresenta também características clínicas sugestivas como baixa estatura, baixa implantação de cabelos e orelhas, linfedema de mãos e pés, hipertelorismo mamário, pescoço curto, atraso puberal, e infertilidade nas mulheres adultas. Assim como a síndrome de Klinefelter, também compreende fenótipos mais brandos, o que não permite considerar essas características como patognomônicas. (Trovó de Marqui, 2015)

Em 1960, foram descritas outras aneuploidias consideradas variantes da síndrome de Klinefelter, dentre elas, as tetraploidias e pentaploidias (adição de dois ou mais cromossomos X ou Y), mais raras, com prevalência de 1:18.000 a 1:100.000 nascidos vivos do sexo masculino. Essas anomalias possuem características clínicas compartilhadas como alta estatura, hipogonadismo hipergonadotrófico e infertilidade; contudo, estudos posteriores mostraram outros achados clínicos que as diferenciam, principalmente, nos aspectos neurocognitivos e comportamentais. Dentre elas, a mais comum é a aneuploidia XYY, duplicação de ambos os cromossomos sexuais. (Tartaglia et al., 2011)

A aneuploidia XYY é uma condição rara, com incidência estimada em 1:18.000 a 1:40.000 nascidos vivos do sexo masculino. A maior parte dos estudos na literatura consiste em relatos de casos. Ela compreende alterações complexas, tanto físicas como neuropsíquicas, com expressiva variabilidade fenotípica. (Blumling et al., 2020)

A primeira descrição da aneuploidia XYY foi realizada em 1960, quando foi publicado um caso de um paciente de 15 anos com ginecomastia, alta estatura e hipogonadismo hipergonadotrófico semelhantes à síndrome de Klinefelter (já conhecida há 20 anos) associados à deficiência intelectual, mas com um cariótipo que mostrava duplicação de ambos os cromossomos sexuais. (Muldal & Ockey, 1960)

Posteriormente, surgiram outros trabalhos descrevendo pacientes com o cariótipo XYY e características similares à primeira descrição de 1960. Observou-se, dessa forma, que esses indivíduos se assemelhavam à síndrome de Klinefelter por apresentar alta estatura, padrão corporal eunucoide com envergadura aumentada, ginecomastia, testículos menores e com aumento de gonadotrofinas, atraso ou parada de progressão puberal e infertilidade na vida adulta, além de alterações comportamentais. Por outro lado, certos autores classificariam essa aneuploidia como única, pois esses indivíduos apresentam outras distúrbios e morbidades como hipertelorismo, epicantho, fissuras palpebrais oblíquas, vasculopatias (varizes e edema crônicos dos membros inferiores), comprometimento da dentição (com aumento na incidência de cáries), alterações musculoesqueléticas (pé plano, hiperextensibilidade articular, sinostose radioulnar, clinodactilia) e dermatológicas (úlceras atróficas), além de condições neurológicas mais graves. (Zelante et al., 2003; Blumling et al., 2020)

Contudo, assim como indivíduos Klinefelter, nota-se atraso do neurodesenvolvimento, imaturidade nas relações sociais, humor lábil e comportamentos agressivos apesar de revelarem essas mesmas características neuropsíquicas de forma mais intensa e persistente com eventos psicóticos e distúrbios de conduta e maior predisposição a tremores e convulsões. Evidenciam igualmente um comportamento tímido, com dificuldades de se relacionar ou ter preferência por se relacionar com indivíduos mais jovens, facilidade de confabular histórias e de desenvolver transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). (Blumling et al., 2020)

Mais recentemente, em estudo publicado em 2019, foi descrito o caso de um indivíduo XYY com diagnóstico pré-natal, pois apresentava polidrâmnio e defeito no septo ventricular, o que motivou a realização de amniocentese e posterior confirmação do diagnóstico. (Pai et al., 2022) Outro relato de caso, publicado em 2020, associa a aneuploidia XYY a acometimentos pulmonares, como a doença intersticial pulmonar, asma e outras doenças reativas das vias aéreas. (Gros et al., 2020)

Apesar de muitos avanços na descrição da aneuploidia XYY, existem ainda

lacunas na compreensão de sua expressão fenotípica, em especial no que diz respeito às suas comorbidades endocrinológicas e metabólicas.

## 2 JUSTIFICATIVA

As aneuploidias dos cromossomos sexuais são condições que ainda carecem de melhores e mais precoces abordagens diagnósticas. Isso se justifica, principalmente pela ampla variabilidade fenotípica desses quadros. Estima-se que mais da metade dos indivíduos permanecem sem diagnóstico ao longo da vida e quando este é realizado, esses indivíduos já convivem com grave comprometimento físico, neurocognitivo e comportamental.

A aneuploidia XYY é condição rara e que ainda carece de estudos para sua melhor caracterização. Muitos autores classificam essa condição como uma variante da Síndrome de Klinefelter. Assim como outras aneuploidias, devido à falta de elementos diagnósticos e da variabilidade fenotípicas entre os pacientes, o seu reconhecimento é complexo e na maioria das vezes, tardio. Várias pesquisas recentes têm-se voltado para o entendimento das aneuploidias de cromossomos sexuais buscando correlacionar as influências hormonais da infância e da puberdade na cognição, na motricidade e no comportamento. Ademais, as relações entre as múltiplas disfunções endócrinas e o contexto genético da síndrome, dada a superexpressão de genes nos cromossomos X e Y, são pouco conhecidas.

A estreita correlação entre a endocrinologia e genética é constantemente observada em nosso cotidiano e o impacto endocrinológico das condições genéticas ainda necessita de estudos. Desse modo, esse estudo nos dá a oportunidade de atrelar conhecimentos aplicados no nosso dia e fazer associações com nossos atendimentos e assim melhorar a assistência e seguimento dos nossos pacientes.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever os achados clínicos e as comorbidades gerais e endocrinológicas em indivíduos com a aneuploidia dos cromossomos sexuais 48,XXYY acompanhados no serviço de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica do Hospital Universitário de Brasília e comparar com dados publicados na literatura médica atual.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- I. Descrever e analisar a evolução clínica do crescimento, da dismorfologia, do desenvolvimento neuromotor e cognitivo desses indivíduos.
- II. Investigar a função gonadal, adrenal, tireoidiana, o metabolismo energético e ósseo desses indivíduos.
- III. Investigar e descrever o perfil de aparecimento e evolução das comorbidades.

IV. Investigar as semelhanças e diferenças nas características clínicas evolutivas entre os indivíduos desta série de casos e as descritas na literatura científica.

#### **4 METODOLOGIA**

Trata-se de estudo observacional retrospectivo de relatos de três casos de aneuploidia dos cromossomos sexuais com cariótipo 48,XXYY atendidos nos serviços de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica do Hospital Universitário de Brasília no período 2005 a 2023.

O critério de inclusão foi: pacientes com cariótipo 48, XXYY com avaliação endocrinológica e genética completa da condição descrita em prontuário. O critério de exclusão foi: perda de seguimento médico, mesmo após busca ativa.

O protocolo da pesquisa foi exposto aos participantes e seus responsáveis e aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – APÊNDICE A. No caso de paciente com idade abaixo de 18 anos, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) – APÊNDICE B foi aplicado.

Os exames genéticos e bioquímicos coletados pelos pacientes foram realizados nos laboratórios de bioquímica do Hospital Universitário de Brasília (HUB), laboratório Exame e laboratório Sabin Medicina Diagnóstica. Este estudo

foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília/UnB (CAAE: 53106321.7.1001.5558) - ANEXO.

## **5 CASOS CLÍNICOS**

### **5.1 CASO 1**

Indivíduo do sexo masculino, atualmente com 6 anos e 5 meses, foi encaminhado ao ambulatório de endocrinologia pediátrica devido ao resultado de exame de cariótipo (48,XXYY) realizado aos 4 anos em laboratório Exame.

#### **5.1.1 Período pré-natal e neonatal**

Paciente não teve intercorrências pré-natais, foi uma gestação planejada, mãe realizou pré-natal, sem intercorrências. Nascido de parto normal com idade gestacional (IG): 40 semanas e 2 dias, sem intercorrências, adequado para a idade gestacional (AIG), Apgar 9-10. Peso de nascimento: 3.510 gramas, comprimento: 51



cm e perímetro cefálico: 34,5 cm. Descrito micropênis (comprimento peniano < Z-escore  $-2,5$  desvios-padrão (DP)) (Guerra-Júnior & Maciel-Guerra, 2007), porém sem informação do comprimento peniano ao nascimento.

### **5.1.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e aspectos cognitivo-comportamentais**

Apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor: andou sem apoio aos 2 anos e iniciou fala aos 4 anos de idade. Após o início da vida escolar, foram identificadas irritabilidade, dificuldade de aprendizado e em seguir regras. Aos 4 anos, a criança foi diagnosticada com TEA e iniciada risperidona. Diante dessas alterações comportamentais, foi realizada a investigação e a realização do cariótipo, o qual confirmou a aneuploidia de cromossomo sexual. No momento, cursa o último ano da educação infantil, com relato de baixa tolerância a frustrações, hetero-agressividade, dificuldade de seguir regras e tendência a confabular histórias. Ainda não é alfabetizado. Reconhece as cores e letras e conta de 1 até 10. Faz acompanhamento multidisciplinar com a psiquiatria, psicoterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional.

### **5.1.3 Aspectos endócrinos**

A criança apresenta obesidade e crescimento acima do canal familiar. Os dados antropométricos evidenciavam peso: 31,650 Kg (Z-escore:  $+3,17$  DP), estatura: 123,8 cm (Z-Escore:  $+1,8$  DP) e índice de massa corporal: 20,65 kg/m<sup>2</sup> (Z-escore:  $+3,03$  DP). A estatura encontrava-se acima do canal familiar (estatura-alvo: 175 cm, estatura da mãe: 165 cm e estatura do pai: 172 cm). A avaliação da função gonadal, adrenal, tireoidiana, do metabolismo energético e ósseo se mostrou compatível com os valores da normalidade para sexo e idade (Tabela 1). Todavia, a criança apresenta hiperprolactinemia secundária ao uso da risperidona.

### **5.1.4 Exame dismorfológico ao diagnóstico**

Ao exame físico, foi observado: fronte média, fendas palpebrais oblíquas para cima, epicanto bilateral, raiz nasal média, dorso nasal alto e alargado, filtro nasolabial curto e pouco marcado, prega palmar desorganizada em mão esquerda e quinto dedo da mão direita curto. Os dentes demonstravam mau estado de conservação, apesar da higiene oral ser referida como adequada. A genitália apresentava testículos de volume de 1cm<sup>3</sup>, palpáveis em bolsas escrotais bilaterais e micropênis (comprimento peniano de 3,5 cm, abaixo do z-escore -2,5 DP) (Guerra-Júnior & Maciel-Guerra, 2007). O estadio de Tanner era G1P1.

**Figura 1.** Indivíduo do caso 1 aos 6 anos



Fonte: Arquivo pessoal. Foto autorizada pelos pais

### 5.1.5 Outras comorbidades

Mãe referia infecções recorrentes de pele, mas não soube especificar os tipos. No 10º dia de vida, evoluiu com quadro de paroníquia e aos 10 meses teve infecção em região de dorso e nádegas ambos com necessidade de uso de antibioticoterapia. Durante avaliação em consulta em 2023, paciente apresentava quadro de paroníquia tratada com antibioticoterapia tópica (Mupirocina).

**Tabela 1** – Exames laboratoriais (caso 1) aos 6 anos de idade

Exames	Resultados	Valores de Referência
FSH*	0,6 mUI/mL	1,5 a 12,4 mUI/mL
LH*	0,6 mUI/mL	1,7 a 8,6 mUI/mL
Testosterona total*	<1,5 ng/dL	Até 9ng/dL
CEA	1,3 ng/mL	< 5 ng/mL
hCG	0,2 mUI/mL	< 0,2 mUI/mL

Alfafetoproteína	3,03 ng/mL	< 7 ng/mL
Prolactina	60,7 ug/L	Até 18 ug/mL
Hemoglobina	13,4 g/dL	13 a 17g/dL
Hematócrito	39,3%	40 a 50%
Leucócitos	5.460/mm <sup>3</sup>	4.000 a 7.000/uL
Plaquetas	308.000/mm <sup>3</sup>	150.000 a 450.000/uL
Colesterol Total	142 mg/dL	<170 mg/dL
HDL	26 mg/dL	>40 mg/dL
LDL	89 mg/dL	<130 mg/dL
Triglicérides	69 mg/dL	<130 mg/dL
TGO/AST	27 U/L	Até 40 U/L
TGP/ALT	14 U/L	< 41 U/L
GGT	16 U/L	3 a 22 U/L
Fosfatase Alcalina	248 U/L	142 a 335 U/L
Glicose	84 mg/dL	70 a 99 mg/L
HbA1C	5,1%	< 5,7%
Ureia	16 mg/dL	10 a 20 mg/dL
Creatinina	0,42 mg/dL	0,7 a 1,3 mg/dL
Potássio	4,5 mEq/L	3,5 a 5,1 mEq/L
Sódio	142 mEq/L	136 a 145 mEq/L
Fósforo	4,6 mg/dL	2,5 a 4.5 mg/dL
Cálcio	10,5 mg/dL	8,6 a 10 mg/dL
Vitamina D (25OH)	21,6 ng/mL	> 20 ng/mL
Paratormônio	33,3 pg/mL	11 a 60 pg/mL

---

\*Técnica: Quimioluminescência

## 5.2 CASO 2

Indivíduo do sexo masculino, atualmente com 13 anos e 9 meses de idade, foi encaminhado ao ambulatório da Endocrinologia Pediátrica devido ao achado de cariótipo 48,XXYY realizado aos 8 anos, realizado no laboratório Sabin Medicina Diagnóstica.

### 5.2.1. Período pré-natal e neonatal

Ele foi concebido por fertilização *in vitro* (incompatibilidade sanguínea entre os pais e oligospermia). A mãe apresentou descolamento de placenta aos 4 meses de

gestação. A criança nasceu com IG: 38 semanas e 5 dias, Apgar 9/10, peso de nascimento de 3455 gramas e comprimento de 48cm. Apresentou dificuldade de sucção em seio materno e icterícia sem necessidade de fototerapia.

### **5.2.2 Desenvolvimento neuropsicomotor e aspectos cognitivo-comportamentais**

A criança iniciou a fala aos 2 anos de idade e passou a formar frases após os 3 anos de idade. Iniciou a investigação após dificuldades escolares identificadas entre 6 e 8 anos, principalmente em matemática e na realização de atividades motoras finas, percebidas no momento de transição da escrita de letra de fôrma para a cursiva (disgrafia). Na ocasião, foi encaminhado ao neuropediatra que sugeriu realização do cariótipo. Foi alfabetizado aos 7 anos. Posteriormente, recebeu o diagnóstico de TEA e TDAH. Durante a investigação, realizada RNM de Crânio que mostrou sinais esparsos de hipersinal em substância branca em lobos frontais, porém sem significado clínico. Não foram observadas alterações em região hipotalâmico-hipofisária. Atualmente cursa o 8º ano do ensino fundamental em instituição inclusiva.

A avaliação psicopedagógica revelou pior desempenho em atividades que envolvem raciocínio lógico e matemática e afinidade por biologia e filosofia. Apresenta tremores finos de mãos em repouso. Passou a apresentar episódios impulsivos e agressivos após o início da puberdade, além de tendência a confabular histórias. Faz acompanhamento psiquiátrico e psicoterápico e está em uso de aripiprazol.

### **5.2.3 Aspectos endócrinos**

O adolescente apresenta alta estatura. Em relação aos dados antropométricos, paciente apresentava peso: 53,1 Kg, estatura: 180 cm (Z-escore: +2,42 DP), índice de massa corporal: 16,39 Kg/m<sup>2</sup> (Z-escore: -1,29 DP).

#### **5.2.3.1 Puberdade**

O início da puberdade ocorreu de forma precoce, documentada aos 8 anos de idade, porém evoluiu com parada de progressão aos 13 anos, estadio de Tanner

G3P4, sendo iniciada reposição hormonal com testosterona. Ademais, notou-se valores baixos de ACTH e androstenediona (Tabela 2).

#### 5.2.3.2 Avaliação complementar

Em 2023, conforme demonstrado na Tabela 2, evoluiu com redução do T4 livre e T4 total e TSH anormalmente normal, sendo levantada a hipótese de hipotireoidismo de origem central e iniciada levotiroxina 50mcg/dia. Entretanto, manteve T4 livre abaixo do limite inferior do intervalo de referência (Tabela 3) e a dose foi reajustada para 75mcg/dia. A avaliação do metabolismo energético e ósseo se mostrou compatível com os valores da normalidade para sexo e idade. DMO: Coluna lombar: L1-L4 (Z- escore: -0,8 DP) e Corpo total: (Z- escore - 0,7 DP)

#### 5.2.4 Exame dismorfológico ao diagnóstico

Ao exame físico, apresentava sinofre discreta, fendas oblíquas pra cima, epicanto bilateral, raiz nasal alta, dorso nasal alargado, ponta bulbosa, dentes em mau estado de conservação associado à má higiene bucal, taurodontia e persistência de dentes decíduos, mãos e pés grandes (percentil > 97). Ginecomastia bilateral. Genitália tipicamente masculina, com testículos palpáveis e amolecidos em bolsa testicular bilateral, volume de 5-6cm<sup>3</sup> e estadio de Tanner de G3P4.

**Figura 2.** Indivíduo do caso 2 aos 13 anos de idade



Fonte: Arquivo pessoal. Foto autorizada pelos pais

**Tabela 2 - Exames laboratoriais (caso 2) aos 13 anos de idade (anteriores à reposição de testosterona)**

Exames	Resultados	Valores de Referência
FSH*	24 mUI/mL	1,4 a 18,1 mUI/mL
LH*	5,61 mUI/mL	Até 6 mUI/mL
Testosterona total*	614,23 ng/dL	65,96 a 756,50 ng/dL
Estradiol*	21,9 pg/mL	Até 39,8 pg/mL
SDHEA*	>15 ng/mL	80 a 560 ug/dL
SHBG*	58,2 nmol/L	11,84 a 40,47 nmol/L
Alfafetoproteína*	0,87IU/mL	Até 5,8 IU/mL
Androstenediona*	<0,3 mg/dL	0,6 a 3,7 ng/mL
Hemoglobina	13 g/dL	10,5 a 14 g/dL
Hematócrito	39,8%	30 a 44,5%
Leucócitos	5.000/mm <sup>3</sup>	3.600 a 11.000/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	317.000/mm <sup>3</sup>	130.000 a 450.000/mm <sup>3</sup>
Colesterol Total	181 mg/dL	< 170 mg/dL
HDL	53 mg/dL	>45mg/dL
LDL	120 mg/dL	>110mg/dL
Triglicérides	54 mg/dL	<150 mg/dL
TGO/AST	19 U/L	<34 U/L
TGP/ALT	12 U/L	10 a 49U/L
GGT	9 U/L	<73 U/L
Fosfatase Alcalina	294 U/L	54 a 369U/L
TSH*	2,47 mcUI/mL	0,51 a 4,94 mcUI/mL
Glicose	89 mg/dL	70 a 99 mg/dL
HbA1C	5,2%	<5,7%
Ureia	21 mg/dL	19 a 49 mg/dL
Creatinina	0,7 mg/dL	0,7 a 1,20 mg/dL
Cálcio	10,1 mg/dL	8,3 a 10,6mg/dL
Vitamina D (25OH)*	40 ng/mL	Acima de 20 ng/ml

\*Técnica: Quimioluminescência

**Tabela 3 - Exames laboratoriais após início de levotiroxina 50mcg/dia (caso 2) aos 13 anos de idade**

Exames	Resultados	Valores de Referência **
T4 Total*	5,3 mcg/dL	5,5 a 11,1 mcg/dL
T4 Livre*	0,77ng/dL	0,75 a 1,63 ng/dL

\*Técnica: Quimioluminescência

**Figura 3.** Caso 2: Radiografia de mão e punho esquerdos



Idade óssea de 13 anos 6 meses e previsão de estatura final de 199 cm, conforme método de Greulich Pyle. Fonte: Arquivo pessoal. Divulgação autorizada pelos pais.

### 5.3 CASO 3

Indivíduo do sexo masculino, atualmente com 25 anos, foi encaminhado ao ambulatório da Endocrinologia Pediátrica devido ao achado de cariótipo 48,XXYY realizado aos 8 anos em laboratório dos Hospital Universitário de Brasília.

#### 5.3.1 Período pré-natal e neonatal

Nasceu a termo, parto normal, sem registros de dados antropométricos ao nascimento. Teve dificuldade para sugar o seio materno, mas seguiu aleitamento materno exclusivo até os 4 meses. Sem outras intercorrências no período pré-natal e neonatal.

### **5.3.2. Desenvolvimento neuropsicomotor e aspectos cognitivo-comportamentais**

Até 1 ano de idade, apresentou desenvolvimento adequado, com atraso observado posteriormente. Andou com 1 ano e 9 meses e falou aos 3 anos. O atraso na fala foi o que motivou a investigação. Realizados exames de imagem como RNM de encéfalo, eletroencefalograma e audiometria, sem anormalidades. Em seguida, solicitado cariótipo que identificou a aneuploidia 48,XXYY, quando foi encaminhado à genética médica. A criança apresentava dificuldades escolares, principalmente em memorizar e concentrar-se em alguma atividade. Frequentou escola regular até o 2º ano do ensino médio, alfabetizado aos 13 anos, porém tem dificuldade de interpretação na leitura. Apresentava comportamento agressivo, principalmente quando contrariado, dificuldade de interação com os colegas, e mantinha delírios persecutórios, quando foi transferido para uma instituição de ensino especial, onde frequenta desde então. O indivíduo tem história de internações psiquiátricas após crises de agressividade e ameaça à integridade física de familiares.

Desde os 8 anos já apresentava compulsão alimentar e mantém tais comportamentos com relatos de esconder alimentos e furtar de colegas e da dispensa do domicílio.

Atualmente tem deficiência intelectual moderada e autonomia limitada para atividades como sair sozinho ou uso do dinheiro. Realiza acompanhamento com psiquiatria e faz uso das seguintes medicações: risperidona, fluoxetina, bupropiona, divalproato de sódio, levomepromazina, naltrexona.

### **5.3.3 Aspectos endócrinos**

Os dados antropométricos aos 8 anos de idade mostravam obesidade e alta estatura com peso: 42,9Kg (Z-escore: +2,72), estatura: 142,4 cm (Z-escore: +2,03),



IMC: 21,1kg/m<sup>2</sup> (Z-escore: +2,33), velocidade de crescimento: 6,4 cm/ano, adequada para a faixa etária e micropênis. Durante avaliação aos 25 anos, mantinha obesidade, sinais de resistência insulínica e estava em uso de Metformina, no momento com HbA1C normal. Apresentava, nesse segundo momento, peso: 127,4 Kg e Índice de Massa Corporal: 35,85 kg/m<sup>2</sup>, mas não apresentava alta estatura (estatura final:188,5 cm).

### 5.3.3.1 Puberdade

Mãe relatou indução puberal aos 13 anos e desde então segue em uso de testosterona injetável.

### 5.3.3.2 Avaliação complementar

O paciente evoluiu com hipotireoidismo central e hipertrigliceridemia aos 25 anos. Estava em uso de subdose de testosterona injetável, com valores de testosterona abaixo do nível inferior da normalidade. A avaliação do eixo adrenal e metabolismo ósseo se mostrou compatível com os valores da normalidade para sexo e idade. Os exames laboratoriais realizados ao longo do tempo estão representados nas Tabela 4, 5 e 6. A densitometria óssea evidenciou massa óssea normal para sexo e idade (DMO) do corpo total= 1,461 g/cm<sup>2</sup> (Z-score= 2,4 DP).

**Tabela 4 - Exames laboratoriais aos 8 anos de idade (caso 3)**

Exames	Resultados	Valores de Referência
Testosterona total*	<20 ng/dL	< 20 ng/dL
Hemoglobina	13,3 g/dL	12 a 15 g/dL
Hematócrito	38,9%	37 a 48%

Leucócitos	6890/mm <sup>3</sup>	4.500 a 10.000/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	199.000/mm <sup>3</sup>	150.000 a 400.000/mm <sup>3</sup>
Colesterol Total	144 mg/dL	< 200 mg/dL
HDL	32 mg/dL	35 a 45 mg/dL
LDL	99 mg/dL	Até 150 mg/dL
Triglicérides	64 mg/dL	< 200mg/dL
TGO/AST	18 U/L	Até 38 U/L
TGP/ALT	19 U/L	Até 41U/L
TSH*	1,71 mcU/L	0,4 a 4 mcU/mL
T4 Livre*	1,42 ng/dL	0,8 a 1,9 ng/dL
Ureia	22 mg/dL	15 a 50 mg/dL
Creatinina	0,6 mg/dL	0,3 a 0,8 mg/dL

\*Técnica: Quimioluminescência

**Tabela 5 - Resultado de Teste de Testosterona estimulada por hCG aos 8 anos de idade (caso 3)**

Teste de Testosterona estimulada por hCG	Resultados	Valores de Referência
Testosterona total*	177 ng/dL	> 150 ng/dL
Di-hidrotestosterona (DHT)*	21ng/dL	10 a 21 ng/dL
Relação Testosterona/DHT	8	-

\*Técnica: Quimioluminescência

**Tabela 6 - Exames laboratoriais aos 25 anos de idade (caso 3)**

Exames	Resultados	Valores de Referência
FSH*	0,3 mUI/mL	1,5 a 12,4 mUI/mL
LH*	0,1 mUI/mL	1,7 a 8,6 mUI/mL
Testosterona total*	19 ng/dL	65,96 a 756,50 ng/dL
Alfafetoproteína*	2,77IU/mL	< 7 ng/mL
Hemoglobina	14,5 g/dL	10,5 a 14 g/dL
Hematócrito	43.8%	30 a 44,5%

Leucócitos	5.820/mm <sup>3</sup>	3.600 a 11.000/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	196.000/mm <sup>3</sup>	130.000 a 450.000/mm <sup>3</sup>
Colesterol Total	175 mg/dL	<170 mg/dL
HDL	27 mg/dL	>40 mg/dL
LDL	108 mg/dL	<130 mg/dL
Triglicérides	300 mg/dL	<150 mg/dL
TGO/AST	10 U/L	Até 40 U/L
TGP/ALT	9 U/L	< 41 U/L
TSH*	3,35 mcUI/mL	0,4 a 4,3 mcU/L
T4 Livre*	0,92 ng/dL	0,93 a 1,7 ng/dL
Glicose	92 mg/dL	70 a 99 mg/dL
HbA1C	5,4%	<5,7%
Creatinina	1,12 mg/dL	0,7 a 1,20 mg/dL
Cálcio	9,9 mg/dL	8,6 a 10 mg/dL
Vitamina D (25OH)*	40 ng/mL	Acima de 20 ng/ml
Cortisol*	13,2 ug/dL	6,2 a 18 ug/dL

---

\*Técnica: Quimioluminescência

#### 5.3.4 Exame dismorfológico ao diagnóstico e durante seguimento

Ao exame clínico apresentava aos 8 anos, cabelos lisos de implantação baixa no pescoço e na frente, orelhas normoimplantadas voltadas para trás, frente estreita com quilha mediana, pescoço curto, abdome abaulado, membros proporcionais, falanges distais mais afiladas. A genitália apresentava gônadas retráteis com testículos direito e esquerdo de volumes de 1 e 2 cm<sup>3</sup> respectivamente e micropênis, com comprimento peniano de 3 cm (Z-escore < 2,5). (Guerra-Júnior & Maciel-Guerra, 2007)

Em nova avaliação aos 25 anos, apresentava ausências de dentes e persistência de dentes decíduos, falanges médias e distais afiladas com tremor fino em extremidades, clinodactilia, 5º dedo curto, efélides em membros superiores, estrias horizontais em abdome e acantose nigricans em região cervical. O estadio de Tanner era G3P5, testículo direito: 6 cm<sup>3</sup> e testículo esquerdo: 5 cm<sup>3</sup>, ambos de consistência amolecida e micropênis (comprimento peniano: 6,8 cm, z – escore < -2,5 DP). (Guerra-Júnior & Maciel-Guerra, 2007)

**Figura 4.** Indivíduo do caso 3 aos 8 anos de idade



Fonte: Arquivo pessoal. Foto autorizada pelos pais

**Figura 5.** Mãos do Indivíduo do caso 3 aos 25 anos



Mãos pequenas com falanges distais afiladas e clinodactilia

Fonte: Arquivo pessoal. Foto autorizada pelos pais

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo descreve três indivíduos com aneuploidia 48,XXYY em diferentes faixas etárias, porém observa-se que as idades nas quais os diagnósticos foram

realizados são semelhantes e ocorreram antes dos 10 anos de idade. Esse resultado corrobora com estudos preexistentes que demonstram que mais de 70% dos indivíduos com essa condição são diagnosticados antes dessa faixa etária. (N. Tartaglia et al., 2008). Essa característica difere dos pacientes com Síndrome de Klinefelter (47,XXY) em que menos de 10% dos indivíduos são diagnosticados antes da puberdade. (Abramsky e Chapple, 1997) Isso se deve, provavelmente a maior complexidade e gravidade das questões de atraso de desenvolvimento, comportamentais e psicossociais inerentes à aneuploidia 48,XXYY e que motivam uma investigação mais precoce. Além disso, se observa que nas últimas décadas, o uso de testes genéticos, como o cariótipo, por exemplo, para investigação de atrasos de desenvolvimento neuropsicomotor está mais difundido e amplamente utilizado, o que também contribui para o aumento dos casos diagnosticados e maior precocidade desses diagnósticos (N. Tartaglia et al., 2008).

Apesar de diagnósticos cada vez mais precoces, ainda poucos indivíduos são identificados no período pré-natal ou neonatal. E atualmente, já existem descrições de possíveis alterações nesses períodos da vida que podem sugerir tal condição como polidrâmnio, defeitos cardíacos, critorquidia e pé torto congênito. Apesar de características inespecíficas, poderiam motivar o início da investigação genética. (Li et al., 2020; N. Tartaglia et al., 2008) Em dois casos descritos em nosso estudo pode-se destacar a presença de micropênis que é relatado em indivíduos com aneuploidias de cromossomos sexuais (N. Tartaglia et al., 2011), porém não é uma malformação específica da condição 48,XXYY. O indivíduo do caso 2 teve a concepção realizada por fertilização *in vitro*, sendo este procedimento um fator de risco para aneuploidias. (R. H. Martin, 2008)

Com base na literatura atual acerca da aneuploidia 48,XXYY, uma das características mais marcantes é o comprometimento neurocognitivo e comportamental desses pacientes. Nos três casos descritos neste estudo, os indivíduos apresentavam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor precoce, principalmente, atraso de fala e dificuldades escolares, os quais foram os grandes motivadores para preocupação dos familiares e início das investigações. Esses aspectos do atraso de neurodesenvolvimento e dificuldades escolares também foram descritos na síndrome de Klinefelter (S. Martin et al., 2019) e outras aneuploidias (N. Tartaglia et al., 2011), porém na aneuploidia 48,XXYY elas se mostram mais acentuadas. Segundo estudo realizado por *Tartaglia et al.* em 2008, essas características estavam presentes em

mais de 90% dos casos estudados e esses pacientes apresentavam tais comprometimentos de forma precoce, com atrasos principalmente na marcha e na fala. A primeira revisão sobre essa aneuploidia, realizada com 53 pacientes, também já descrevia esses aspectos. (Borgaonkar et al., 1970)

Após essas fases iniciais do neurodesenvolvimento, esses indivíduos evoluíram com desordens cognitivas e comportamentais como dificuldade de adaptabilidade, seguir regras, agressividade e foram diagnosticados com transtornos como TEA e TDAH, fato este que vai de encontro a outras publicações (Katulanda et al., 2012; Silva et al., 2022; N. R. Tartaglia et al., 2012). Em trabalho de *Tartaglia et al.* são relatados sintomas como imaturidade emocional, transtorno obsessivo-compulsivo, impulsividade, tendência a depressão e outros transtornos de humor, além de predisposição à psicose na fase adulta; o que, com efeito, é mais comum em indivíduos com 48,XXYY do que em outras aneuploidias ou na população em geral (Ricciardi et al., 2022; Srinivasan et al., 2019; N. Tartaglia et al., 2011). Cerca de metade dos indivíduos com essa condição necessitam de intervenção com psicofármacos. (Ahlawat et al., 2024)

Outra característica observada é o tremor de extremidades, de início habitualmente na adolescência e com piora ao longo do tempo. Esse sinal neurológico é igualmente referido na SK, contudo em menor prevalência (N. Tartaglia et al., 2009) A capacidade motora fina e déficits de coordenação eram comuns em ambos os perfis de pacientes, porém mais intensos em indivíduos 48,XXYY. (Ricciardi et al., 2022) O paciente do caso 2 apresenta déficit motor fino e isso contribuiu para dificuldade na alfabetização e na escrita (disgrafia). Os distúrbios motores podem subsequentemente afetar outras áreas, principalmente da vida cotidiana, e intervenções que buscam aprimorar as competências motoras, podem melhorar o funcionamento adaptativo nestas populações em várias áreas. (S. Martin et al., 2019)

Como já mencionado acima, os indivíduos 48,XXYY são diagnosticados em sua maioria durante a investigação de atraso de desenvolvimento e déficits cognitivos. Assim, muitos desses pacientes são submetidos a exames de imagem do encéfalo e em vários estudos são descritas anormalidades inespecíficas da substância branca. (N. Tartaglia et al., 2008) São observados menor volume de substância cinzenta e branca nos lobos frontal e temporal e maior volume nos lobos temporais e ventrículos laterais em relação a população de homens sem aneuploidias; além de maior incidência de lesões de substância branca. (Hanley et al., 2015) O indivíduo caso 2

apresentou alterações semelhantes descritas em exame de ressonância magnética, porém considerado sem relevância clínica até o momento.

Os indivíduos desta série de casos compartilharam poucos distúrbios em comum, como epicanto e fendas oculares oblíquas pra cima, o que demonstra a variabilidade fenotípica encontrada na aneuploidia XYY. As alterações dentárias como taurodontia, presença de cáries e permanência de dentes decíduos também são destacadas na literatura, porém podem estar presentes em outras aneuploidias. (N. Tartaglia et al., 2008, 2011) Há descrição de que poderia haver uma mudança nas características fenotípicas desses pacientes ao longo das faixas etárias e que isso poderia explicar as poucas semelhanças físicas entre os pacientes dos casos descritos. Apesar disso, das diversas distúrbios encontradas, em nossa série de casos, evidenciamos: clinodactilia do 5º dedo (caso 1), leitos ungueais curtos e falanges distais afiladas (caso 3), hiperextensibilidade articular e cotovelos proeminentes com cúbito varo (caso 2). Em relação à antropometria, nota-se diversidade de apresentação entre as faixas etárias variando de baixo peso à obesidade (caso 1 e 3), e de estatura normal à alta estatura (caso 2) como já citado anteriormente. (Blumling et al., 2020)

A

microrquidia ocorre em quase todos os casos na adolescência e na idade adulta. Mas, o achado de micropênis não é unânime. (Blumling et al., 2020) No que tange o desenvolvimento puberal, a literatura descreve que a quase totalidade dos homens 48,XYY vão desenvolver hipogonadismo hipergonadotrófico e infertilidade ao longo da vida (N. Tartaglia et al., 2008), porém a idade dessa evolução é variável. Em nossos casos, o indivíduo do caso 2, evoluiu com puberdade espontânea e parada de progressão com posterior início de reposição hormonal androgênica, enquanto o indivíduo do caso 3 provavelmente evoluiu com atraso puberal e necessidade de indução.

Outras condições médicas são descritas em pacientes com 48,XYY como tendência a asma, doenças reativas das vias aéreas e predisposição a infecções respiratórias, úlceras ou outras afecções dermatológicas. (N. Tartaglia et al., 2008, 2011) O indivíduo descrito no caso 1, apresenta histórico de paroníquia de repetição e infecção dermatológica na fase de lactente, porém pouco caracterizada. Outras condições como convulsão, estrabismo, constipação e otite recorrente são comuns na infância, mas não foram evidenciadas em nossos casos. (Blumling et al., 2020)

Na adolescência e fase adulta surgem outras comorbidades como diabetes melitus tipo 2, trombose venosa profunda e osteoporose. O único adulto dessa série de casos (caso 3) apresenta sinais de resistência insulínica, obesidade e hipertrigliceridemia.

Curiosamente, os casos 2 e 3 evoluíram com exames laboratoriais compatíveis com hipotireoidismo de origem central. Na maioria das publicações, há descrição de hipotireoidismo primário nas tetra ou pentassomias de cromossomos sexuais assim como na SK ). (N. Tartaglia et al., 2011). Recentemente, surgiram alguns trabalhos que descrevem possíveis alterações na regulação da função tireoideana na SK. Um estudo com 254 indivíduos com a SK sugeriu que esses pacientes podem evoluir com uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, de forma que os níveis de TSH permanecem inadequadamente normais e/ou baixos. Além disso, uma provável redução da atividade da deiodinase 2 (enzima que catalisa a conversão de T4 em T3) no hipotálamo à medida que esses pacientes evoluem para o hipogonadismo explicaria essa desregulação. O mecanismo mais provável seria uma redução no *set point* do controle exercido pelos tireotrofos na função tireoidiana (Carlomagno et al., 2023). Do ponto de vista gênico, alguns pesquisadores demonstraram que os genes envolvidos no controle do metabolismo hormonal tireoidiano estavam superexpressos na SK. (Belling K et al.; 2017)

Um outro estudo que comparou meninos com SK em estágio puberal com adolescentes da população geral encontrou que aqueles com SK podem evoluir com hipotireoidismo misto (central e periférico) e que essas alterações podem se iniciar no período puberal, anteriormente a fase de hipogonadismo. Essa hipótese corrobora com os casos descritos em nosso estudo, visto que os indivíduos do caso 2 e 3 evoluíram com achados de hipotireoidismo central após o início da puberdade. (Tahani et al., 2017) Outra hipótese é que a presença de cromossomos sexuais adicionais pode levar a um aumento na expressão de genes e de produtos gênicos modificando toda a sua regulação, incluindo a degradação e a modificação de proteínas. desde a sinalização intracelular (via Jak-STAT), o balanço energético (POMC e leptina) e a disfunção imunológica (IL4). (Belling K et al.; 2017)

Contudo, o hipotireoidismo de causa central ou mista, até o momento, não foi descrito na síndrome XYY. Além disso, os achados de neuroimagem desta série de casos não envolvem comprometimento do eixo hipotalâmico-hipofisário que justificasse um hipopituitarismo.



## 7 CONCLUSÃO

A síndrome XYY apresenta como características mais marcante os aspectos neurocognitivos e psicossociais, porém ainda assim muito variáveis em sua expressão, mas ainda assim contribui para o diagnóstico mais precoce em relação à outras aneuploidias.

Os achados clínicos relatados nessa série de casos convergem em sua maioria com a literatura médico-científica. Por se tratar de condição rara, complexa e pouco conhecida não existem protocolos de seguimento e acompanhamento desses indivíduos. Parte do acompanhamento realizado é baseado nas diretrizes de avaliação e propedêutica descritos estabelecidas para a síndrome de Klinefelter, apesar de corresponder a uma condição distinta (XYY), com manifestações mais precoces e sistêmicas.

Encontramos em dois de nossos pacientes, o achado de hipotireoidismo central ou misto conforme relatos recentes na SK. Estudos atuais e futuros buscam identificar causas moleculares para as comorbidades de pacientes com aneuploidias de cromossomos sexuais por meio da combinação de dados epidemiológicos e sistemas biológicos. A interpretação desses dados permitirá compreender novos aspectos na complexa rede de morbidades desses indivíduos.

## 8 REFERÊNCIAS

Abramsky, I. e Chapple, J. (1997). 47,xxy (Klinefelter Syndrome) and 47,xyy: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenatal Diagnosis*, 17(4), 363–368. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199704\)17:4<363::AID-PD79>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199704)17:4<363::AID-PD79>3.0.CO;2-O)

Ahlawat N., Elliott K., Ormond K.E., Allyse MA., Riggan K.A. (2024). Healthcare and support experiences of adolescents and young adults diagnosed with 47,XXY, 47,XXX,

and 48,XXYY. *J Community Genet.* 15(1), 75-83. <https://doi.org/10.1007/s12687-023-00682-8>

Balsera, A. M., Estévez, M. N., Beltrán, E. B., Sánchez-Giralt, P., García, L. G., Moreno, T. H., García De Cáceres, M., Carbonell Pérez, J. M., Gómez, E. G., & Rodríguez-López, R. (2013). Distinct mechanism of formation of the 48, XXYY karyotype. *Molecular Cytogenetics*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1755-8166-6-25>

Belling K., Russo F., Jensen A. B., Dalgaard M.D., Westergaard D., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E., Juul A., Brunak S. (2017). Klinefelter syndrome comorbidities linked to increased X chromosome gene dosage and altered protein interactome activity. *Hum Mol Genet*, 26(7):1219-1229. doi: 10.1093/hmg/ddx014.

Blumling, A. A., Martyn, K., Talbot, A., & Close, S. (2020). Rare sex chromosome variation 48,XXYY: An integrative review. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 184(2), 386–403. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31789>

Bonomi, M., Rochira, V., Pasquali, D., Balercia, G., Jannini, E. A., Ferlin, A., Calogero, A., Corona, G., Fabbri, A., Francavilla, F., Giagulli, V., Lanfranco, F., Maggi, M., Pivonello, R., Pizzocaro, A., Radicioni, A., Accardo, L., Cangiano, B., Condorelli, R. A., ... Vicari, E. (2017). Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. In *Journal of Endocrinological Investigation* (Vol. 40, Issue 2, pp. 123–134). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>

Borgaonkar, D. S., Mules, E., & Char, F. (1970). Do the 48, XXYY males have a characteristic phenotype? A Review. *Clinical Genetics*, 1(3–4), 272–293. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1970.tb01644.x>

Carlomagno, F., Minnetti, M., Angelini, F., Pofi, R., Sbardella, E., Spaziani, M., Aureli, A., Anzuini, A., Paparella, R., Tarani, L., Porcelli, T., De Stefano, M. A., Pozza, C., Gianfrilli, D., & Isidori, A. M. (2023). Altered Thyroid Feedback Loop in Klinefelter Syndrome: From Infancy Through the Transition to Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(11), e1329–e1340. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad281>

Guerra-Júnior, G., & Maciel-Guerra, A. T. (2007). O pediatra frente a uma criança com ambigüidade genital. *Jornal de Pediatria*, 83(5), S184–S191. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000700010>

Gros, M., Aissat, A., Perez-Martin, S., Abou Taam, R., Funalot, B., Fanen, P., Epaud, R., & de Becdelievre, A. (2020). Interstitial lung disease reveals 48,XXYY syndrome in a child. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 109(5), 1060–1061. <https://doi.org/10.1111/apa.15090>

Hanley, A. P., Blumenthal, J. D., Lee, N. R., Baker, E. H., Clasen, L. S., & Giedd, J. N. (2015). Brain and behavior in 48, XXYY syndrome. *NeuroImage. Clinical*, 8, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.009>

- Jacobs, P. A., Melville, M., Ratcliffe, S., Keay, A. J., & Syme, J. (1974). A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Annals of Human Genetics*, 37(4), 359–376. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1974.tb01843.x>
- Katulanda, P., Rajapakse, J. RasikaD. K., Kariyawasam, J., Jayasekara, R., & Dissanayake, VajiraH. W. (2012). An adolescent with 48,xxyy syndrome with hypergonadotrophic hypogonadism, attention deficit hyperactive disorder and renal malformations. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(5), 824. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.100642>
- Kim, I. W., Khadilkar, A. C., Ko, E. Y., & Sabanegh, E. S. (2013). 47,XYX Syndrome and Male Infertility. *Reviews in Urology*, 15(4), 188–196.
- Li, J., Zhen, L., Pan, M., & Li, D.-Z. (2020). First prenatal case of 48,XXYY syndrome detected by maternal cell-free DNA testing. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(2), 270–272. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1607268>
- Martin, R. H. (2008). Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reproductive Biomedicine Online*, 16(4), 523–531. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60459-2](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60459-2)
- Martin, S., Cordeiro, L., Richardson, P., Davis, S., & Tartaglia, N. (2019). The Association of Motor Skills and Adaptive Functioning in XXY/Klinefelter and XXYY Syndromes. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 39(4), 446–459. <https://doi.org/10.1080/01942638.2018.1541040>
- Muldal, S. e Ockey, C. H. (1960). The “double male”: a new chromosome constitution in klinefelter’s syndrome. *The Lancet*, 276(7148), 492–493. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(60\)91624-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(60)91624-X)
- Nielsen, J., & Wohlert, M. (1991). Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. In *Hum Genet*.
- Pai, L. fan, Wang, D. shiun, & Chu, D. M. (2022). A rare case of 48, XXYY syndrome in Taiwan. In *Pediatrics and Neonatology* (Vol. 63, Issue 5, pp. 559–560). Elsevier (Singapore) Pte Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.03.010>
- Ratcliffe, S. (1999). Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Archives of Disease in Childhood*, 80(2), 192–195. <https://doi.org/10.1136/adc.80.2.192>
- Ricciardi, G., Cammisa, L., Bove, R., Picchiotti, G., Spaziani, M., Isidori, A. M., Aceti, F., Giacchetti, N., Romani, M., & Sogos, C. (2022). Clinical, Cognitive and Neurodevelopmental Profile in Tetrasomies and Pentasomies: A Systematic Review. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/children9111719>
- Shiraishi, K., & Matsuyama, H. (2019). Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. In *Reproductive Medicine and Biology* (Vol. 18, Issue 2, pp. 140–150). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12261>

- Silva, C. C., Morais, S., Areias, G., Meneses, M. S., Madeira, N. G. G. F., & Ramos, C. R. C. (2022). Autism Spectrum Disorder Associated with 48,XXYY: Case Report of a Rare Clinical Syndrome. In *Journal of Autism and Developmental Disorders* (Vol. 52, Issue 8, pp. 3755–3757). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05239-7>
- Skuse, D., Printzlau, F., & Wolstencroft, J. (2018). Sex chromosome aneuploidies. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 147, pp. 355–376). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00024-5>
- Sood, B., & Clemente Fuentes, R. W. (2023). *Jacobs Syndrome*.
- Srinivasan, R., Wolstencroft, J., Erwood, M., Raymond, F. L., van den Bree, M., Hall, J., Skuse, D., & IMAGINE ID Consortium. (2019). Mental health and behavioural problems in children with XXYY: a comparison with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research : JIDR*, 63(5), 477–488. <https://doi.org/10.1111/jir.12607>
- Tahani, N., Ruga, G., Granato, S., Spaziani, M., Panimolle, F., Anzuini, A., Lenzi, A., & Radicioni, A. F. (2017). A combined form of hypothyroidism in pubertal patients with non-mosaic Klinefelter syndrome. *Endocrine*, 55(2), 513–518. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1130-3>
- Tartaglia, N., Ayari, N., Howell, S., D'Epagnier, C., & Zeitler, P. (2011). 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: Not just variants of Klinefelter syndrome. In *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* (Vol. 100, Issue 6, pp. 851–860). <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02235.x>
- Tartaglia, N., Borodyanskaya, M., & Hall, D. A. (2009). Tremor in 48,XXYY syndrome. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(13), 2001–2007. <https://doi.org/10.1002/mds.22700>
- Tartaglia, N., Davis, S., Hench, A., Nimishakavi, S., Beauregard, R., Reynolds, A., Fenton, L., Albrecht, L., Ross, J., Visootsak, J., Hansen, R., & Hagerman, R. (2008). A new look at XXYY syndrome: Medical and psychological features. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 146(12), 1509–1522. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32366>
- Tartaglia, N. R., Ayari, N., Hutaff-Lee, C., & Boada, R. (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics : JDBP*, 33(4), 309–318. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31824501c8>

## 9 APÊNDICE

### APÊNDICE A

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

(Para os responsáveis de crianças e adolescentes da coorte de seguimento)

O menor \_\_\_\_\_, sob sua responsabilidade, está sendo convidado a participar do estudo “Panorama epidemiológico, clínico e hormonal de indivíduos com a Síndrome de Klinefelter e suas variantes – construção de uma coorte de seguimento centralizada no Distrito Federal”, por apresentar a síndrome. O objetivo principal desse estudo é criar um ambulatório de acompanhamento de indivíduos residentes no Distrito Federal com a síndrome para conhecer mais detalhes sobre os vários aspectos da saúde deles ao longo da vida e assim oferecer uma assistência médica mais qualificada.

Este estudo corresponde à fase de implantação deste ambulatório de seguimento, que será centralizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB) e organizado para o acompanhamento por toda a vida dos indivíduos com a síndrome. A fase de implantação terá uma duração de três anos e o ambulatório de seguimento será permanente. Você e o menor sob sua responsabilidade receberão todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa.

Se no decorrer da pesquisa o menor tornar-se maior de idade, ele será convidado a manter-se na pesquisa e será solicitado que ele assine um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Ao consentir que o menor participe desse estudo, vocês contribuirão para melhorar o conhecimento da ciência sobre os vários aspectos das condições de saúde do indivíduo com Síndrome de Klinefelter e de suas variantes na nossa população e ele terá uma assistência médica global ao longo de todo o seguimento.

Os nomes e demais dados pessoais de vocês não aparecerão para outras pessoas, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-los. Entretanto, sabemos que há um potencial risco de perda de confidencialidade dos dados pessoais dos participantes, mas todos os cuidados serão tomados para minimizar esse risco, como acesso aos dados pessoais restritos aos pesquisadores do estudo.

A participação do menor neste estudo será através:

(a): Do comparecimento às consultas médicas ambulatoriais de rotina, na frequência definida pelo médico assistente. Se ele já for acompanhado em um serviço

externo ao Hospital Universitário de Brasília (HUB), será solicitado que você compareça com ele ao HUB ao menos uma vez por ano, sem perder o seguimento no serviço de origem. O médico assistente do outro serviço onde o menor já acompanha terá acesso a todos os dados dele ao longo desse estudo. Em momentos em que a consulta presencial não puder ser realizada por questões de segurança, como nos momentos de isolamento social devido a pandemias, poderá ser realizada consulta via remota (teleconsulta), seguindo os protocolos definidos pelas agências regulatórias e as sociedades científicas médicas brasileiras.

(b) De sua autorização para acesso às informações sobre o histórico de saúde do menor sob sua responsabilidade junto aos médicos das instituições de saúde onde ele já é acompanhado, a partir de prontuário médico.

(c) Da realização periódica de exames laboratoriais, que variam de acordo com a idade do menor e com a evolução clínica, pelo risco aumentado dele ter alterações em algumas funções do organismo devido à síndrome. Os momentos em que os exames serão realizados serão informados pelos médicos assistentes ao longo do seu acompanhamento. Os exames podem incluir:

-Exames de sangue para avaliação da sua saúde geral, como hemograma, glicose, colesterol, triglicerídeos e avaliação hormonal (incluindo exames da tireoide, das glândulas adrenais e exames relacionados à puberdade).

-Exames de imagem, incluindo radiografia e ressonância magnética de tórax, ecografia do coração, dos testículos e das mamas e densitometria óssea.

Para os exames de sangue serão feitas coletas de 5 a 10 mL (cinco a dez mL) de sangue do braço do menor, cuja periodicidade e o tipo de exame dependerão da idade dele. A coleta pode ser acompanhada de um pequeno desconforto durante a punção e poderá haver a formação de um pequeno hematoma no local, e serão colhidos por profissionais experientes do laboratório do HUB.

Os exames de imagem serão realizados no Setor de Imagem do HUB, como acontece na rotina do acompanhamento dos indivíduos com a síndrome. O tipo de exame e a frequência com que serão realizados dependerão da idade e dos resultados dos exames anteriores.

Todas as orientações quanto ao preparo para a realização os exames serão informadas ao longo do acompanhamento.

Você e o menor têm a liberdade de recusarem-se a participar desse estudo, a responderem qualquer questão ou a permitir exame físico que lhe traga constrangimento, e suas escolhas não interferirão ou prejudicarão o acompanhamento médico dele. A qualquer momento vocês poderão perguntar sobre qualquer aspecto do estudo que desejarem e também poderão retirar o consentimento ou interromper a participação. A participação de vocês é voluntária, ou seja, vocês não terão nenhum custo e nem receberão qualquer vantagem financeira.

Os resultados da pesquisa serão divulgados pela Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Vocês não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de, no mínimo, cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda da pesquisadora por todo o período do estudo.

Se vocês tiverem qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, entrem em contato com a Dra. Renata Santarem, no Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Ambulatório 1, corredor verde, sala A. Se desejar, pode contactar pelo telefone (61) 99596-1848, no horário comercial de 8 às 18 horas.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail [cepfm@unb.br](mailto:cepfm@unb.br), de 2ª a 6ª feira, das 8h30 às 12h30 e das 14h30 às 16h. O CEP-FM/UnB localiza-se no 2º andar do prédio da Faculdade de Medicina/ Faculdade de Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, UnB, Asa Norte, Brasília-DF.

Declaro que concordo em permitir que o menor \_\_\_\_\_, sob minha responsabilidade participe desse estudo.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido, feito em duas vias de iguais e assinadas, e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Brasília – DF, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Nome do menor

---

Nome / Assinatura do(a) Responsável

---

Renata Santarem de Oliveira – Pesquisadora Responsável

## APÊNDICE B

### ***Termo de Assentimento Livre e Esclarecido – TALE***

(Para os menores com participação na coorte de seguimento)



Você está sendo convidado a participar do estudo que se chama “Panorama epidemiológico, clínico e hormonal de pacientes com a Síndrome de Klinefelter e suas variantes – construção de uma coorte de seguimento centralizada no Distrito Federal” porque apresenta a síndrome. Esse estudo é coordenado pela Dra. Renata Santarem de Oliveira, que é médica pediatra. Seus pais ou responsáveis permitiram que você participe.

Nessa pesquisa nós queremos entender melhor como é a saúde dos indivíduos que moram no Distrito Federal e que apresentam a síndrome de Klinefelter, como vocês crescem, como acontece a adolescência de vocês e se vocês podem apresentar outros problemas de saúde ao longo da vida.

A pesquisa será feita no Hospital Universitário de Brasília, onde os participantes farão suas consultas médicas pelo menos uma vez por ano. Se você já for acompanhado com outro(a) médico(a), esse acompanhamento continuará, não se preocupe. De tempo em tempo você fará exames de sangue para vermos se está tudo bem com sua saúde. Você pode sentir um pouco de dor na coleta do exame de sangue, mas para diminuir esse risco, os exames serão colhidos com pessoas bem experientes. Ao participar desse estudo você nos ajudará a conhecer mais sobre a saúde das pessoas com a síndrome de Klinefelter e você terá um grande benefício que é uma grande equipe médica te acompanhado de perto ao longo de todo o estudo.

Nessa pesquisa nós teremos a participação de crianças, adolescentes e adultos, pois queremos conhecer a saúde de todos vocês, de todas as idades.

Você só participa da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. O responsável por você também poderá interromper a sua participação a qualquer momento.

Não falaremos a ninguém que você está participando da pesquisa e nem daremos a qualquer pessoa as informações sobre você e seus resultados, os quais serão mantidos em sigilo. Para diminuir ao máximo o risco de perder o sigilo dos seus dados pessoais, todas as informações dos participantes serão armazenadas de forma segura e acessadas apenas pelos pesquisadores deste estudo.

Os resultados dessa pesquisa só serão mostrados em reuniões e publicados revistas científicas, mas sem identificar as pessoas que participaram. Essa divulgação é importante para o avanço da ciência, para que esse conhecimento seja dividido com os médicos que cuidam de pessoas com a síndrome e para que nós possamos

oferecer muito mais qualidade no acompanhamento médico de vocês.

Você não terá nenhum custo para participar da pesquisa e poderá consultar o pesquisador responsável em qualquer época, pessoalmente ou pelo telefone, para esclarecimento de qualquer dúvida.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail [cepfm@unb.br](mailto:cepfm@unb.br), de 2ª a 6ª feira, das 8h30 às 12h30 e das 14h30 às 16h. O CEP-FM/UnB localiza-se no 2º andar do prédio da Faculdade de Medicina/ Faculdade de Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, UnB, Asa Norte, Brasília-DF.

Eu, \_\_\_\_\_, aceito participar da pesquisa “Panorama epidemiológico, clínico e hormonal de pacientes com a Síndrome de Klinefelter e suas variantes”, coordenado pela Dra. Renata Santarem de Oliveira.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Brasilia, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Nome e assinatura do(a) Responsável

---

Renata Santarem de Oliveira – Pesquisadora Responsável



FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PanoramYXX: Panorama epidemiológico, clínico e hormonal de indivíduos com aneuploidia XXY e suas variantes - construção de uma coorte de seguimento centralizada no Distrito Federal

**Pesquisador:** Renata Santarem de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 53106321.7.1001.5558

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSERH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.132.514

#### **Apresentação do Projeto:**

**Autora do Projeto:** Renata Santarem de Oliveira, Endocrinologista Pediatra do Hospital Universitário de Brasília e do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar e doutoranda do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

#### **Participantes:**

- Adriana Lofrano Alves Porto - Professora Adjunta IV do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília;
- Luiz Claudio Gonçalves de Castro - Professor Adjunto de Magistério Superior da Faculdade de Medicina (Departamento de Pediatria) da Universidade de Brasília.

Além dos assistentes principais a equipe de pesquisa é composta por mais cinco membros:

- Ana Cristina de Araujo Bezerra - Endocrinologista Pediatra; e Mestrado em Medicina (Pediatria)
- Juliana Forte Mazzeu de Araújo - Doutorado em Ciências Biológicas (Biologia Genética);
- Cristiana Rocha Pinto de Abreu Pontes - médica-endocrinologista do Hospital de Base do Distrito Federal;
- Cristina Touguinha Neves- Medina - Doutorado em Ciências Genômicas e Biotecnologia.;
- Beatriz Ribeiro Versiani - Médica geneticista com Doutorado em Clínica Médica

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



Continuação do Parecer: S.102.514

Trata-se de pesquisa com o título "PanoramYXX: Panorama epidemiológico, clínico e hormonal de indivíduos com aneuploidia XXY e suas variantes – construção de uma coorte de seguimento centralizada no Distrito Federal".

Este projeto é coordenado pelo Hospital Universitário de Brasília / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBESERH) e envolve as instituições:

- Hospital da Criança de Brasília José de Alencar da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal.
- Hospital de Base de Brasília – IGES-DF
- Hospital Materno Infantil de Brasília

Este projeto é parte da tese de doutorado da autora principal e após o término da tese, as ações deste projeto deverão se manter como ação contínua de acompanhamento desse grupo.

**Objetivo da Pesquisa:**

A pesquisa se propõe a estruturar e iniciar uma coorte de seguimento clínico ao longo das várias etapas da vida de indivíduos do Distrito Federal com aneuploidia XXY e suas variantes.

**Objetivos Específicos**

- Descrever e analisar a evolução fenotípica do crescimento, da dismorfologia, do desenvolvimento neuromotor e cognitivo de indivíduos com SK e variantes no DF.
- Investigar a evolução da função gonadal, adrenal e do metabolismo glicêmico, energético e osteometabólico desses indivíduos ao longo da vida.
- Investigar e descrever o perfil de aparecimento e evolução das comorbidades associadas à SK e variantes ao longo da vida.
- Avaliar a qualidade de vida desses indivíduos.
- Investigar as semelhanças e diferenças nas características clínicas evolutivas entre os indivíduos do DF com a SK e suas variantes e as descritas para indivíduos de outras populações.
- Estruturar as bases para que essa coorte de seguimento seja mantida como ação contínua de acompanhamento ao longo da vida desses indivíduos.

A coleta de dados será baseada em:

- dados epidemiológicos e genéticos,
- evolução clínico-metabólica,
- intervenções terapêuticas e

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cagfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



Continuação do Parecer: S-133-204

- o perfil de aparecimento de comorbidades.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Na avaliação de riscos, a autora informa que:

- a participação no estudo implica nos mesmos riscos relacionados ao acompanhamento ambulatorial regular dos participantes, uma vez que se trata de uma sistematização do seguimento ambulatorial que todos os indivíduos com essa condição devem receber.
- Pode aparecer desconforto emocional ao receber informações médicas referentes às consequências da condição de base no funcionamento orgânico e psíquico do indivíduo, como hipogonadismo, infertilidade, aparecimento de autoimunidade e neoplasias, disfunções neurocognitivas.
- Pode haver também desconforto na realização e no recebimento dos resultados de exames laboratoriais e de imagem, o que será minimizado pela organização dos exames serem realizados em instituições que seguem os protocolos de segurança e atenção ao paciente.
- Para atenuar esses riscos, todas as informações médicas, solicitações e retorno sobre resultados de exames e indicações terapêuticas serão discutidos de forma ética e respeitando as características individuais, como deve acontecer na rotina assistencial.
- Os pesquisadores estão cientes também quanto aos riscos potenciais de perda de confidencialidade dos dados pessoais dos participantes ao longo do estudo, incluindo os riscos inerentes ao ambiente virtual e meios eletrônicos, e se comprometem a assegurar os mecanismos necessários para minimizar a perda de confidencialidade das informações dos participantes.

**Benefícios:** a participação nessa coorte e na construção do banco de dados sobre qualidade de vida contribuirá para o melhor conhecimento dos aspectos clínicos, hormonais e prognósticos dos indivíduos com aneuploidias XXY e o próprio participante será beneficiado com uma assistência médica mais próxima e qualificada ao longo do seu seguimento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O tema é de relevância com elevado valor translacional, pois também envolve a criação de um ambulatório devotado à identificação de casos de uma condição clínica que tem escassez de dados epidemiológicos na população brasileira (aneuploidias de cromossomos sexuais), da evolução do perfil clínico-metabólico desse grupo de indivíduos ao longo da vida, e da qualidade de vida nas várias faixas etárias ao seguimento.

O projeto apresenta embasamento na literatura científica da área demonstrando coerência na apresentação da pergunta, do estado da arte na área com os objetivos e metodologia apresentados.

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2107-1010 **E-mail:** cefim@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



Continuação do Parecer: S.132.514

O grupo de pesquisadores possui currículo Lattes demonstrativo de formação e experiência na área do projeto para execução da proposta.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados, em conformidade com a Resolução 466/CNS, os seguintes documentos: projeto de pesquisa, informações básicas da pesquisa, TCLE e TALE em versões impressas e virtuais, termo de ciência das instituições participantes, termos de anuência das instituições envolvidas, currículo lattes atualizado de toda a equipe, cronograma, orçamento.

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto está adequado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após apreciação na reunião dia 24/11/2021 do colegiado CEP/PM o projeto foi aprovado.OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos inciso II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1711385.pdf	08/11/2021 11:18:52		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TALE_FINAL_nov_21.pdf	08/11/2021 11:15:47	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_SK_FINAL_out_21.docx	26/10/2021 19:49:51	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	lattes_cristinamedina_out_21.pdf	26/10/2021 19:48:39	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	termo_responsabilidade_out_21.pdf	26/10/2021 11:41:14	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	resumo_SK_out_21.pdf	26/10/2021 11:39:37	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	lattes_Renata_out_2020.pdf	26/10/2021	Renata Santarem de	Aceito

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



Continuação do Parecer: 5.132.514

Outros	laibes_Renata_out_2020.pdf	11:38:18	Oliveira	Aceito
Outros	laibes_luizclaudio_out_21.pdf	26/10/2021 11:37:49	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	laibes_juliana_out_21.pdf	26/10/2021 11:37:25	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	laibes_cristianapontes_out_21.pdf	26/10/2021 11:36:44	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	laibes_beatriz_out_21.pdf	26/10/2021 11:36:22	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	laibes_anacristina_out_21.pdf	26/10/2021 11:35:55	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	laibes_adriana_out_21.pdf	26/10/2021 11:35:27	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	carta_encaminhamento_CEP.pdf	26/10/2021 11:33:14	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Orçamento	orcamento_SK_out_21.pdf	26/10/2021 11:31:18	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Cronograma	Cronograma_SK_out_21.pdf	26/10/2021 11:30:57	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Outros	termo_anuencia_HUB_out_21.pdf	26/10/2021 11:30:24	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Declaração de concorrência	termo_anuencia_HCB_HMIB_HBDF.pdf	26/10/2021 11:27:40	Renata Santarem de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_final.pdf	26/10/2021 11:26:53	Renata Santarem de Oliveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASÍLIA, 28 de Novembro de 2021

Assinado por:

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha  
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900  
UF: DF Município: BRASÍLIA  
Telefone: (61)3107-1818 E-mail: cefm@unb.br