



Artigo Original

Síndrome de Klinefelter: Casuística da consulta de Endocrinologia Pediátrica de um Hospital Terciário



Ivo Miguel Neves ^{a,*}, Francisca Dias de Freitas ^b, Sofia Martins ^c, Olinda Marques ^d, Maria Miguel Gomes ^e, Ana Antunes ^c

^a Serviço de Pediatria / Hospital de Braga, Braga, Portugal

^b Serviço de Pediatria / Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

^c Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Serviço de Pediatria / Hospital de Braga, Braga, Portugal

^d Serviço de Endocrinologia / Hospital de Braga, Braga, Portugal

^e Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Serviço de Pediatria / Escola de Medicina da Universidade do Minho / Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/Recebido: 2021-12-02

Accepted/Aceite: 2022-01-03

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Síndrome Klinefelter/diagnóstico;
Síndrome Klinefelter/genética.

Keywords:

Klinefelter Syndrome/diagnosis;
Klinefelter Syndrome/genetics.

R E S U M O

Introdução: A síndrome de Klinefelter é a aneuploidia de cromossomas sexuais mais frequente no sexo masculino e a causa mais frequente de hipogonadismo hipergonadotrófico. As características clínicas são variáveis e não existem achados patognomónicos. Existem várias comorbilidades associadas, sendo as alterações do neurodesenvolvimento e/ou psicossociais as mais frequentes. O objetivo deste trabalho consistiu em rever as características clínicas e as comorbilidades associadas aos casos diagnosticados na consulta e em otimizar o seu diagnóstico.

Métodos: Estudo retrospectivo e descritivo que incluiu os casos diagnosticados com síndrome de Klinefelter e seguidos na consulta de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Braga nos últimos 15 anos.

Resultados: Foram identificados 10 casos. A mediana da idade ao diagnóstico, excluindo os casos de diagnóstico pré-natal, foi de 7 anos (mínimo de 18 meses e máximo de 16 anos). Os motivos de referência foram variados. Em 3 casos foi feito diagnóstico pré-natal após realização de amniocentese. Nove casos apresentaram um cariótipo clássico (47,XXY) e um caso com microarray arr(X)x2,(Y)y1. A característica mais frequente no exame objetivo foi a diminuição do volume testicular (em idade pubertária ou em relação ao estadió pubertário), com uma mediana de 6 mL (mínimo 4 mL e máximo 15 mL, n=8/9), seguindo-se a criptorquidia bilateral (3/10), ginecomastia (2/10) e micropénis (1/10). As perturbações do neurodesenvolvimento e psicossociais (6/10) foram as comorbilidades mais frequentemente associadas, seguindo-se as manifestações neurológicas (2/10), como o tremor essencial. Analiticamente, 71% dos doentes apresentaram doseamento normal de testosterona total e 29% apresentaram valores abaixo do limite inferior da normalidade para o estadió pubertário. A terapêutica de substituição hormonal com testosterona foi instituída em dois casos (20%) aos 14 e 15 anos por virilização incompleta, e não foram descritas reações adversas. Em nenhum caso foi realizada preservação da fertilidade.

Conclusão: Os resultados deste estudo reforçam o conhecimento existente da clínica e das comorbilidades associadas à síndrome de Klinefelter. A variabilidade fenotípica e o reduzido número de casos, reforçam o subdiagnóstico e confirmam que só o conhecimento permite um elevado índice de suspeição para o diagnóstico. Salienta-se a necessidade de um diagnóstico precoce e acompanhamento multidisciplinar por forma a minimizar a morbimortalidade associada.

Klinefelter Syndrome in the Pediatric Endocrinology Consultation

A B S T R A C T

Introduction: Klinefelter syndrome is the most common sexual chromosome disorder in males and the most frequent cause of hypergonadotropic hypogonadism.

The clinic is variable and there are no pathognomonic findings. There are several comorbidities

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: ivomiguelgbneves@gmail.com (Ivo Miguel Neves)

R. das Comunidades Lusíadas 133,
4710-367 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao210039>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

associated with Klinefelter syndrome, being neurodevelopment and/or psychosocial disorders the most frequent. The aim of this study is to characterize the clinical manifestations and comorbidities associated with diagnosed cases and to optimize the diagnosis in pediatrics.

Methods: Retrospective and descriptive study, including cases of Klinefelter syndrome diagnosed in the pediatric age, and followed at the pediatric endocrinology consultation of Hospital de Braga in the last 15 years.

Results: We identified ten subjects with Klinefelter syndrome. The median age at diagnosis, excluding cases of prenatal diagnosis, was 7 years (minimum of 18 months and maximum of 16 years). The reasons for referral to pediatric endocrinology consultation were varied. In 3 cases, prenatal diagnosis was made after amniocentesis. Nine cases presented with a classic karyotype (47,XXY) and one case had $\text{arr}(X)\times 2,(Y)y1$ in the microarray.

The most frequent characteristic on physical examination was small testes (at puberty age or in relation to the pubertal stage), with a mean volume of 6 mL (minimum 4 mL and maximum 15 mL, $n=8/9$), followed by bilateral cryptorchidism (3/10), gynecomastia (2/10) and micropenis (1/10).

Neurodevelopmental and psychosocial disorders (6/10) were the most frequent associated comorbidities, followed by neurological manifestations (2/10), such as essential tremor.

Analytically, 71% of patients had normal total testosterone levels and 29% had values below the lower limit for the pubertal stage. Testosterone replacement therapy was instituted in two cases (20%) at 14 and 15 years of age due to incomplete virilization, and no adverse reactions were described. Fertility preservation was not performed.

Conclusion: The present analysis reinforces the previous knowledge of clinical and comorbidities associated with Klinefelter syndrome. The phenotypic variability and the small number of cases reinforce the underdiagnosis of Klinefelter syndrome and confirm that only knowledge allows a high index of suspicion for the diagnosis. This study emphasizes the need for a prompt diagnosis and multidisciplinary follow-up in order to minimize the associated morbidity and mortality.

Introdução

A síndrome de Klinefelter (SK) é a aneuploidia de cromossomas sexuais mais frequente no homem e a causa mais frequente de hipogonadismo hipergonadotrófico. A sua prevalência é de 1-2,5:1000 crianças do sexo masculino. A SK resulta em cerca de 80%-90% dos casos da presença de um cromossoma X supranumerário (47, XXY), sendo que este pode ter origem paterna ou materna. Nos restantes 10%-20% dos casos podem ocorrer mosaicismos (47, XXY/46, XY) com cariótipo 47, XXY presente em alguns tecidos e com cariótipo 46, XY noutros tecidos (nestes casos os fenótipos são menos graves). Também é possível serem detectadas aneuploidias de alto grau (48, XXXY, 49, XXXXY ou 48, XXY), cujos fenótipos são mais graves, e podem ainda ser detectadas alterações estruturais no cromossoma X (exemplo: 47,iXq,Y).¹⁻⁷

O hipogonadismo hipergonadotrófico, típico dos SK, resulta da degeneração testicular com subsequente fibrose progressiva e habitualmente só se torna evidente na puberdade ou na idade adulta.²⁻⁴

As características clínicas são variáveis e não existem achados patognomónicos, o que pode dificultar o diagnóstico. Estima-se que entre 50%-75% dos indivíduos com SK não são diagnosticados.^{1,3,4}

As alterações morfológicas pré-natais frequentemente associadas são a clinodactilia, hérnia inguinal, patologia cardíaca congénita, fenda palatina, insuficiência velofaríngea e malformações renais. Os lactentes podem apresentar micropénis, hipospádia, criptorquidia, escroto bifido e testículos de pequeno volume, provavelmente resultantes do hipogonadismo *in utero*. As crianças pré-pubescentes podem apresentar crescimento lento do pénis (em 25% dos casos) e testículos de pequeno volume (< 2 mL), também resultantes do hipogonadismo. A maioria dos casos com SK inicia espontaneamente a puberdade, no entanto alguns evidenciam atraso pubertário ou puberdade incompleta, o que motiva a realização de estudo endocrinológico. O volume testicular final geralmente não ultrapassa os 10 mL e vai diminuindo posteriormente para volumes entre 2-5 mL. Na idade adulta, a azoospermia é uma das

principais manifestações clínicas podendo ser uma das causas de infertilidade nestes doentes.⁵⁻⁷

Frequentemente existem alterações do neurodesenvolvimento e/ou psicossociais associadas, como as dificuldades de aprendizagem, atraso do desenvolvimento, perturbação de hiperactividade e défice de atenção (PHDA), ansiedade, depressão e perturbações do espectro do autismo (PEA).^{6,7}

O objetivo deste trabalho consistiu em descrever as características clínicas e as comorbilidades associadas aos casos com SK diagnosticados em idade pediátrica num hospital terciário, e contribuir para a melhoria do seu diagnóstico.

Material e Métodos

Desenho de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo que incluiu os casos diagnosticados com SK em idade pediátrica, seguidos na consulta de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Braga (Hospital terciário) de janeiro de 2006 a setembro de 2021. A informação foi recolhida a partir da consulta dos processos clínicos. O estudo respeita as normas da comissão de ética hospitalar.

A SK foi definida de acordo com o resultado do cariótipo ou *microarray*.

A medição do volume testicular foi sempre realizada através da comparação com o orquímetro de Prader.

Caracterização clínica/anamnese

Foram recolhidos os seguintes dados: idade ao diagnóstico, motivo de referência para consulta de endocrinologia pediátrica, idade atual e comorbilidades associadas (psicossociais, neurodesenvolvimento, odontológicas, cardiovasculares, pulmonares, musculoesqueléticas, neurológicas, autoimunes e/ou neoplásicas). Também foi recolhida informação sobre a instituição de terapêutica hormonal de substituição com testosterona (data de início, motivo, posologia e efeitos adversos).

Exame físico

No exame físico foram avaliados os seguintes parâmetros: palpação da glândula mamária e tireoideia, sinais clínicos de resistência à insulina (acantose nigricante), avaliação do volume testicular utilizando orquímetro de Prader e/ou ecografia escrotal e auxologia (peso, altura e índice de massa corporal (IMC).

Exames complementares de diagnóstico

Foram avaliados os doseamentos hormonais do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (LH, FSH e testosterona total), perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídeos), perfil glucídico (glicose em jejum e Hb A1c), cariótipo ou *microarray*, eletrocardiograma e ecocardiograma.

Resultados

Foram identificados dez casos. Em três casos foi feito diagnóstico pré-natal após realização de amniocentese, em dois casos por idade materna superior a 35 anos e no outro caso por gravidez anterior com malformações congénitas. Em ambas as situações o rastreio bioquímico foi negativo e as ecografias pré-natais foram normais. A mediana da idade ao diagnóstico, excluindo os casos de diagnóstico pré-natal, foi de 7 anos (mínimo de 18 meses e máximo de 16 anos).

O motivo e idade de referência encontram-se referidos na Tabela 1.

Tabela 1. Motivo e idade de referência.

Motivo (n=10)	Número de casos (%)	Idade de diagnóstico (anos)	Idade de referência (anos)	Idade atual (anos)
Alta estatura	1 (10%)	4	14,75	15
Atraso da linguagem e dificuldades de aprendizagem	2 (20%)	4, 10	9, 11	22, 11
Diagnóstico pré-natal	3 (30%)	Não aplicável	2, 11 e 11	5, 20 e 11
Diminuição do volume testicular	1 (10%)	16	16	18
Ginecomastia	1 (10%)	13	13	23
Má evolução estatura-ponderal	1 (10%)	1,5	5	19
Micropénis	1 (10%)	7	9	22

Nove casos apresentaram um cariótipo clássico (47,XXY) e num caso foi realizado *microarray* com resultado de arr(X)x2,(Y)y1. Não foi identificado nenhum caso de mosaicismo, aneuploidia de alto grau nem alterações estruturais do cromossoma X.

Em relação aos dados antropométricos, à data de referência para a consulta de Endocrinologia Pediátrica, quatro casos (40%) apresentavam excesso de peso/obesidade (sendo que dois casos apresentavam obesidade) segundo as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2007. Dois casos (20%) tinham alta estatura (superior a 2 desvios-padrão ou superior ao percentil 97). A diminuição do volume testicular (para o estadio pubertário) foi a característica mais frequente no exame objetivo (8/9), com uma mediana de volume de 6 mL (mínimo de 4 mL e máximo de 15 mL).

Outras características objetivadas foram a criptorquidia bilateral (3/10: 30%), ginecomastia (2/10: 20%) e micropénis (1/10: 10%). Nenhum caso apresentou sinais clínicos de resistência à insulina. Em relação aos exames complementares de diagnóstico,

o doseamento de testosterona total foi realizado em sete casos, sendo que dois apresentaram valores abaixo do limite inferior da normalidade (Tabela 2). Em dois casos referenciados recentemente ainda não foi realizado o doseamento de testosterona.

Tabela 2. Doseamento de testosterona pré TST.

Testosterona total (ng/dL) [valor de referência]	Idade
14,08 [2 – 58]	7 anos
66,39 [84 – 350]	11 anos
298,7 [84 – 350]	14 anos
248,51 [84 – 350]	15 anos
378,84 [84 – 350]	15 anos
17,91 [84 – 350]	11 anos
393,8 [84 – 350]	14,75 anos

Relativamente ao perfil lipídico, foi realizado em oito casos. Um dos casos, aos 11,9 anos apresentava colesterol total de 204 mg/dL, resolvido com medidas higieno-dietéticas. Os restantes casos não mostraram alterações no perfil lipídico. Nenhum doente apresentou alterações no perfil glucídico.

Quatro casos foram submetidos a avaliação cardíaca (com realização de eletrocardiograma e ecocardiograma) sendo diagnosticada patologia valvular ligeira por insuficiência mitral num caso. Um dos casos com diagnóstico pré-natal realizou ecocardiograma no período neonatal tendo sido diagnosticado *foramen ovale* patente. Não foram diagnosticados distúrbios da condução cardíaca.

As principais patologias/comorbilidades reportadas estão esquematizadas na Fig. 1. As mais frequentemente encontradas foram as manifestações do neurodesenvolvimento e/ou psicossociais (6/10, 60%): dois casos com atraso global do desenvolvimento (um deles com grave disfunção na linguagem expressiva e outro com atingimento da área da audição e linguagem, na coordenação olho-mão, realização e no raciocínio prático), quatro casos com dificuldades na aprendizagem e dois deles com défice de atenção e hiperatividade associado. Dois casos apresentaram alterações odontológicas com prognatismo mandibular (2/10: 20%) e agenesia dentária (1/10: 10%). Nenhum caso apresentou taurodontismo nem defeitos no esmalte. Dois casos apresentaram manifestações neurológicas (2/10: 20%), nomeadamente tremor essencial. Relativamente às manifestações pulmonares, verificou-se um internamento (10%) por pneumonia vírica por vírus sincicial respiratório com hipoxemia associada.

Em nenhum caso foi descrita patologia autoimune, alterações da função tireoideia nem alterações musculoesqueléticas, contudo, salienta-se que um caso apresentava dismetria dos membros infe-

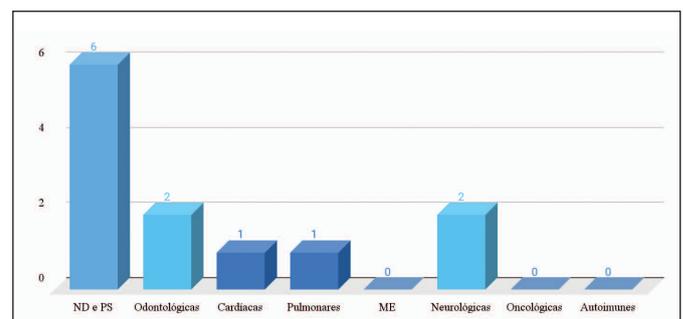


Figura 1. Distribuição das manifestações clínicas associadas.

ND: Neurodesenvolvimento; PS: Psicossociais; ME: Musculoesqueléticas.

riores (> 13 mm). Não foi identificada nenhuma neoplasia.

Em relação ao tratamento, foi iniciada terapêutica de substituição hormonal com testosterona (TST) por via intramuscular, em dois adolescentes (20%), aos 14 e 15 anos, por virilização incompleta. Ambos iniciaram tratamento com 50 mg de enantato de testosterona e em ambos foi necessário aumento progressivo até 200 mg mensal. Um destes casos apresentava nível sérico normal de testosterona mas com virilização incompleta, com atrofia testicular e cinética decrescente dos valores séricos de testosterona, pelo que foi decidido iniciar TST com uma boa resposta clínica: aos 18 anos aumentou o volume testicular de 5 mL para 8 mL, a força muscular, o pêlo facial e também o tamanho do pênis. O outro caso, com níveis baixos de testosterona, atingiu também virilização completa, com uma evolução favorável nos seguintes parâmetros: crescimento do pênis, volume testicular, atividade sexual e aparecimento de pêlo facial com acne moderada.

A destacar ainda que, dois doentes com níveis baixos de testosterona não iniciaram TST pois apresentaram virilização completa. Em nenhum caso foi reportado efeito lateral da terapêutica. Ocorreu perda de seguimento em 3/10 (30%). Em nenhum caso foi realizada preservação da fertilidade.

Dada a ausência de alterações analíticas nomeadamente ausência de deficiência de vitamina D e a ausência de clínica não foi realizada densitometria óssea em nenhum caso.

Discussão

Do total de dez casos incluídos, foi efetuado o diagnóstico pré-natal após realização de amniocentese em três casos (30%). Nesta casuística a percentagem de casos com diagnóstico pré-natal foi superior à descrita na literatura (10%), o que pode ser explicado pela reduzida dimensão da amostra.⁸ Atualmente a idade materna avançada deixou de ser indicação para realização de amniocentese, o que poderá conduzir a um subdiagnóstico dos casos pré-natais nos próximos anos.

Apesar de não ser o principal motivo de referenciação, 6/10 (60%) apresentavam atraso do desenvolvimento psicomotor, perturbação específica de aprendizagem, perturbação da linguagem e/ou PHDA o que realça a importância destas comorbidades. Desta forma, torna-se importante o rastreio precoce de alterações do neurodesenvolvimento na SK através da realização de uma avaliação formal do desenvolvimento, mas também se reforça a importância da exclusão da SK como hipótese diagnóstica em crianças com perturbações do neurodesenvolvimento sem causa conhecida.^{6,7}

O diagnóstico precoce vai permitir o início da intervenção de uma forma célere através de terapias específicas, como a terapia da fala e o apoio pedagógico individualizado, nomeadamente na leitura e na escrita, que podem ser necessários em até 80% dos casos.^{6,7}

Em relação aos achados do exame físico, destaca-se que em oito casos (88,9%) existia atrofia/baixo volume testicular o que reforça a importância deste sinal clínico na avaliação dos casos com suspeita de SK. A mediana do volume testicular foi de 6 mL, o que está de acordo com a literatura, que refere que habitualmente o volume testicular não ultrapassa os 10 mL.¹ Destaca-se que nesta amostra um adolescente apresentava volume testicular normal (20-25 mL), contudo tal como descrito na literatura, poderá ocorrer uma atrofia significativa na idade adulta, com consequentemente diminuição do volume testicular, atingindo um volume final entre 2-5 mL.^{1,6}

Atualmente nove adolescentes atingiram a puberdade espon-

aneamente e todos tiveram uma progressão normal da mesma.

De acordo com o descrito na literatura foi encontrada uma prevalência considerável de excesso de peso/obesidade (40%), o que reforça a importância de instituir desde cedo medidas dietéticas e de prática de exercício físico.^{1,2,6,7}

Nesta amostra 20% dos doentes apresentaram alta estatura, o que apoia a literatura no sentido em que, os doentes com SK tendem a ser mais altos do que a estatura alvo familiar e podem ter um segmento inferior superior ao segmento superior e a envergadura superior à estatura.^{6,7}

A presença de ginecomastia ocorreu em 20%, não foi persistente e regrediu espontaneamente, ao contrário do descrito na literatura, que indica uma prevalência de 50%-75%, e uma maior probabilidade de persistência.¹ Foi objetivado micropênis em 10%, o que corrobora a literatura que descreve a sua presença em 10%-25% dos casos.

Outra característica clínica presente ao exame objetivo foi a presença de patologia odontológica, nomeadamente prognatismo mandibular e agenesia dentária (2/10, 20%). Apesar da doença temporomandibular articular não estar descrita na SK, esta foi encontrada num dos casos desta amostra. Neste trabalho, dois doentes (20%) apresentaram tremor essencial ao longo do seu seguimento, estando descrito na literatura que o tremor essencial tem uma prevalência superior a 25%.^{1,6}

Relativamente à TST, na nossa amostra, dois casos foram submetidos a tratamento na adolescência (14 e 15 anos) por virilização incompleta. Nesta faixa etária, a sua utilização deverá ser ponderada, tendo como principal objetivo obter uma virilização gradual (nomeadamente crescimento do pênis, crescimento de pêlos faciais e púbicos, e desenvolvimento muscular), sem induzir o encerramento precoce das epífises. No caso de crianças em estágio pré-pubere, a TST não está recomendada pelo risco de indução de puberdade precoce.^{1,6,7}

A destacar ainda que, dois doentes com níveis baixos de testosterona não iniciaram TST pois apresentaram virilização completa, o que acontece na maioria dos casos de SK em que, os níveis de testosterona são suficientes para causar uma virilização completa.⁶

Além de potenciar a virilização, foram também descritos benefícios no humor, energia e resistência física, bem como melhoria na concentração e nas relações interpessoais. A ginecomastia habitualmente não é influenciada pelo tratamento hormonal e por isso deve ser explicado ao adolescente que a TST não vai tratar esta comorbidade.

Conforme referido anteriormente, um dos casos em que foi iniciada a TST apresentava ao exame físico micropênis. Após o início da terapêutica foi conseguido um aumento do tamanho final do pênis. É importante recordar que nos casos de micropênis diagnosticados no período neonatal, deverá ser ponderado um curso de baixa dose de testosterona injetável intramuscular em 3 doses mensais durante o primeiro ano de vida. Este tratamento poderá ter um efeito positivo no aumento do comprimento e circunferência do pênis, o que mostra a importância de um diagnóstico precoce da SK.⁶ Nestes casos, o hipoandrogenismo e a perda de células germinativas podem surgir in útero e ser responsáveis por esta apresentação fenotípica.⁶

Estudos recentes mostraram que a TST melhora o neurodesenvolvimento dos casos com SK. Apesar de serem necessários mais estudos, este facto poderá vir a ser uma importante consideração aquando da decisão de iniciar TST.⁸⁻¹³

Um estudo realizado em 2020, mostrou que crianças que iniciaram TST aos 12 meses apresentaram melhoria na audição, comunicação expressiva, linguagem, cognição e habilidades motoras. Esse

estudo mostrou ainda que se a TST for iniciada entre os 13-24 meses, pode ocorrer uma melhoria significativa na cognição. O início da TST aos 36 meses foi benéfico especialmente na comunicação expressiva e nas habilidades motoras, contudo, ainda são necessários mais estudos para corroborar estas conclusões.¹⁴

Além da TST, é importante ressaltar a importância da educação dos familiares e do doente, de forma a compreender a história natural da SK, bem como a necessidade de tratamento das comorbidades associadas. O apoio psicológico, terapia da fala e/ou ocupacional bem como terapêutica de reabilitação deverão ser iniciadas sempre que necessário e de forma precoce.^{6,7}

Os doentes diagnosticados com SK deverão ser referenciados no momento do diagnóstico para a consulta de Endocrinologia Pediátrica, que posteriormente os encaminhará para centros de procriação medicamente assistida, sempre que seja expressa a vontade de preservação da fertilidade e antes de iniciar o tratamento com TST.⁷

Relativamente ao tratamento da infertilidade em homens com SK, o que mostrou ser mais eficaz foi a utilização de esperma de dador, contudo sempre que exista vontade expressa do doente e/ou família, os doentes deverão ser informados da possibilidade de realizar extracção testicular microscópica de esperma (microTESE).⁶ O *timing* para a sua realização continua a ser controverso e, em idade pediátrica, a criopreservação de células-tronco espermatogónias, parece ser uma estratégia de preservação questionável. Caso seja decidido proceder à extracção de espermatozóides, esta não deve ser feita em estadio pré-pubertário pelo risco de diminuição da fertilidade inerente à remoção de espermatogónias com uma taxa de sucesso em idade inferior a 15 anos de apenas 10%.^{6,7,15}

Nos casos de mosaïcismo, nas situações em que as concentrações de LH são normais ou ligeiramente aumentadas ou quando o volume testicular é igual ou superior a 8 mL, há maior probabilidade de existirem espermatozóides no sêmen ejaculado. Apesar da difícil realização em idade pediátrica, nestes casos, deverá ser ponderada a colheita de um espermograma de forma a compreender se é viável realizar a criopreservação.⁶

A avaliação do estado mineral ósseo, através da realização de uma densitometria óssea, deve ser ponderada em caso de deficiência de vitamina D.⁷

Uma das limitações deste estudo é o reduzido tamanho da amostra e o seu carácter retrospectivo. Outra limitação foi o fato de se ter doseado a testosterona total em detrimento da testosterona livre, uma vez que a testosterona total pode estar falsamente elevada, pois os níveis de *sex hormone binding globulin* (SHBG) encontram-se elevados em doentes com SK. Por este motivo, seria mais fidedigno a avaliação da testosterona livre que, provavelmente, teria um valor normal ou baixo, contudo este doseamento não existe disponível no laboratório hospitalar.

Contudo este trabalho tem extrema relevância clínica uma vez que são poucos os estudos sobre a SK em idade pediátrica, reforçando as suas características clínicas e otimizando o seu diagnóstico. Apesar disso, tratando-se de uma patologia que tem poucos estudos de casuística, consideramos ser muito relevante pela contribuição que traz para o conhecimento clínico.⁷

Conclusão

A análise descritiva desta série de casos apoia a literatura em relação às comorbidades associadas à SK.

O tamanho reduzido da amostra e a variabilidade fenotípica, reforçam a literatura sobre o subdiagnóstico destes casos, mostrando a necessidade de um elevado índice de suspeição para o diagnóstico.

Em recém-nascidos e lactentes o diagnóstico deve ser ponderado sempre que existe micropênis e criptorquia sem resolução espontânea. A maioria das crianças pré-púberes apresenta alterações neurocognitivas e psicossociais (sobretudo alterações da linguagem), podendo ser a única manifestação clínica da SK. Desta forma, torna-se imperativo fazer uma avaliação formal do desenvolvimento na SK. Em idade pubertária, além das características já descritas, a ginecomastia persistente e o hipogonadismo devem levantar a suspeita diagnóstica.^{6,7}

Relativamente ao exame objetivo, a avaliação sistemática do estadio pubertário com observação dos genitais, incluindo comprimento do pênis e do volume testicular por comparação com o orquímetro de Prader, e em caso de dúvida por ecografia.^{6,7}

O diagnóstico deve ser sempre confirmado através da realização de cariótipo ou *microarray*.¹⁻⁸

Todos os casos devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca com realização de ecocardiograma e eletrocardiograma, assim como avaliação do perfil hormonal. O perfil lipídico e glucídico deve ser monitorizado a partir da adolescência, ou antes, caso existam fatores de risco associados.⁷

Este trabalho é importante para sensibilizar os profissionais de saúde, sobretudo médicos de família, neonatologistas, pediatras e endocrinologistas, sobre as principais manifestações clínicas que devem fazer suspeitar da SK. Desta forma, os doentes poderão ser precocemente diagnosticados, acompanhados de forma multidisciplinar e tratados com TST sempre que indicado, de forma a minimizar a morbimortalidade associada à SK.

Este trabalho levou à implementação de um protocolo de atuação e seguimento dos doentes com SK seguidos no nosso Hospital.

Contributorship statement / Declaração de contribuição:

IMN, FDF: recolha, análise e interpretação dos dados; elaboração do artigo.

SM, OM, MMG, AA: revisão crítica do conteúdo nas várias versões e aprovação da versão final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev*. 2018;39:389-423. doi: 10.1210/er.2017-00212.
2. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:20-30. doi: 10.1210/jc.2012-2382.
3. Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, McLachlan RI. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust*. 2011;194:24-8. doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb04141.x.
4. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XXY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:16. doi: 10.1186/s13023-018-0976-2.
5. Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal variants in klinefelter syndrome. *Sex Dev*. 2011;5:109-23. doi: 10.1159/000327324.
6. Matsumoto AM, Anawalt BD. Clinical features, diagnosis, and management of Klinefelter syndrome. UpToDate 2020. [accessed Oct 2021] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-klinefelter-syndrome>
7. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, Kliesch S, D'Hauwers K, Toppari J, Słowikowska-Hilczer J, Tüttelmann F, Ferlin A. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021;9:145-67. doi: 10.1111/andr.12909.
8. Samango-Sprouse C, Keen C, Sadeghin T, Gropman A. The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenat Diagn*. 2017;37:497-501. doi: 10.1002/pd.5044.
9. Samango-Sprouse CA, Sadeghin T, Mitchell FL, Dixon T, Stapleton E, Kingery M, Gropman AL. Positive effects of short course androgen therapy on the neurodevelopmental outcome in boys with 47,XXY syndrome at 36 and 72 months of age. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:501-8. doi: 10.1002/ajmg.a.35769.
10. Samango-Sprouse C, Stapleton EJ, Lawson P, Mitchell F, Sadeghin T, Powell S, Gropman AL. Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47,XXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169:150-7. doi: 10.1002/ajmg.c.31437.
11. Samango-Sprouse C, Stapleton E, Chea S, Lawson P, Sadeghin T, Cappello C, de Sonnevile L, van Rijn S. International investigation of neurocognitive and behavioral phenotype in 47,XXY (Klinefelter syndrome): Predicting individual differences. *Am J Med Genet A*. 2018;176:877-85. doi: 10.1002/ajmg.a.38621.
12. Samango-Sprouse C, Lasutschinkow P, Powell S, Sadeghin T, Gropman A. The incidence of anxiety symptoms in boys with 47,XXY (Klinefelter syndrome) and the possible impact of timing of diagnosis and hormonal replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2019;179:423-8. doi: 10.1002/ajmg.a.61038.
13. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MP, Kushner H, Ramos P, Elder FF, Zinn AR. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:708-19. doi: 10.1002/ajmg.a.32232.
14. Samango-Sprouse CA, Tran SL, Lasutschinkow PC, Sadeghin T, Powell S, Mitchell FL, Gropman A. Neurodevelopmental outcome of prenatally diagnosed boys with 47,XXY (Klinefelter syndrome) and the potential influence of early hormonal therapy. *Am J Med Genet A*. 2020;182:1881-9. doi: 10.1002/ajmg.a.61561.
15. Barbonetti A, D'Andrea S, Totaro M. Fertility Preservation. In: Garolla A, Corona G, Klinefelter's Syndrome: From a Disabling Condition to a Variant of Normalcy. Berlin: Springer Nature; 2020. p.180-182.