

Artigo Original

## Síndrome de Klinefelter em Adultos: Casuística de Doentes Seguidos num Serviço de Endocrinologia



Mariana Barbosa <sup>a,\*</sup>, Claudia Matta-Coelho <sup>b</sup>, Vera Fernandes <sup>a</sup>, Selma B. Souto <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga / Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>b</sup> Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>c</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Centro Hospitalar e Universitário São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-06-07

Accepted/Aceite: 2020-10-21

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Adulto;  
Síndrome de Klinefelter.

#### Keywords:

Adult;  
Klinefelter Syndrome.

### R E S U M O

**Introdução:** Síndrome de Klinefelter (SK) é o distúrbio cromossómico sexual mais frequente nos homens. Está descrito um vasto espectro de variabilidade fenotípica, sendo esta uma entidade clínica subdiagnosticada. O nosso objetivo foi realizar a caracterização de uma população de adultos com SK: parâmetros clínicos, antropométricos e analíticos bem como contexto de diagnóstico, tratamento e comorbilidades.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo e descritivo dos adultos com diagnóstico de SK em seguimento na consulta de Endocrinologia no Hospital de Braga.

**Resultados:** Foram identificados 17 casos de SK. A média da idade ao diagnóstico foi de 28,6±19,7 anos (mínimo 3, máximo 66). Nas crianças (n=3) o diagnóstico foi estabelecido por atraso no desenvolvimento cognitivo/psicomotor, enquanto nos adolescentes (n=3) foi ginecomastia. Dez doentes foram diagnosticados já adultos: destacam-se 2 por ginecomastia, 2 por infertilidade primária e 1 no estudo de obesidade. Dois doentes apresentavam variantes citogenéticas (47,XXY/48,XXXYY e 48,XXYY). Ao exame físico foi documentada atrofia testicular em 100% e ginecomastia em 73,3% dos casos em que há descrição destes parâmetros. A média da estatura foi 177,9±7,2 cm e do índice de massa corporal 25,9±4,8 kg/m<sup>2</sup>; a mediana da envergadura foi 181 (P25 177; P75 192,5) cm. Quanto às comorbilidades associadas, a prevalência de diabetes *mellitus* foi idêntica à de hipertensão arterial (23,5%); sendo a de dislipidemia superior (35,3%). Três doentes são acompanhados em Consulta de Psiquiatria. Dois foram submetidos a cirurgia de correção de ginecomastia e verificou-se um caso de tumor de células germinativas do mediastino. Analiticamente, em adultos, a média da FSH foi 33,8±14,8 mUI/mL; a mediana da LH 14,2 (P25 11; P75 18,5) mUI/mL e da testosterona total 298,6 (P25 93,8; P75 408,5) ng/dL. Cinco doentes realizaram espermograma (todos com azoospermia). A densitometria óssea (realizada em 13 doentes) mostrou que 84,6% apresentava osteoporose ou osteopenia. Quanto ao tratamento com testosterona injetável, foi instituído em 12 doentes (70,6%); um apresentou elevação excessiva do hematócrito.

**Conclusão:** A análise efetuada reflete, por um lado, muitas das características tipicamente reportadas na literatura em doentes com SK, mas também evidencia a variabilidade clínica desta entidade. Destaca-se a idade tardia ao diagnóstico e a prevalência significativa de comorbilidades. Assim, o reconhecimento da SK é fundamental para um diagnóstico precoce e orientação adequada.

### Klinefelter Syndrome in Adults: Variability in Clinical Findings

### A B S T R A C T

**Introduction:** Klinefelter syndrome (KS) is the most common congenital abnormality causing primary hypogonadism in males. KS phenotype varies greatly, which might be one of the reasons why the syndrome is highly underdiagnosed. Our aim was to study a population of adult patients with KS,

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [marianamb013@gmail.com](mailto:marianamb013@gmail.com) (Mariana Barbosa)

Hospital de Braga, Sete Fontes - São Victor,  
4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200036>

1646-3439/© 2020 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-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

by evaluating clinical and anthropometric parameters, as well as their diagnostic features, treatment options and related comorbidities.

**Methods:** Retrospective study including adult patients diagnosed with KS followed at the Endocrinology Department of Hospital de Braga.

**Results:** We identified 17 subjects with KS. The mean age at diagnosis was 28.6±19.7 years (minimum 3, maximum 66). In children (n=3) the diagnosis was established because of cognitive/linguistic impairments, whereas in adolescence (n=3) the referral reason was gynecomastia. Ten patients were diagnosed at adult age: we highlight 2 for gynecomastia, 2 during infertility screening and 1 during obesity screening. Two subjects presented with cytogenetic variants (47,XXY/48,XXXY and 48,XXYY). On physical examination (and regarding patients where those features were described), 100% presented small testes and 73.3% had gynecomastia. The mean stature was 177.9±7.2 cm, median armspan of 181 (P25 177; P75 192.5) cm and mean BMI of 25.9±4.8 kg/m<sup>2</sup>. Concerning related comorbidities, the prevalence of type 2 diabetes and hypertension was similar (23.5%), whereas the prevalence of dyslipidemia was higher (35.3%). Three patients are under psychiatric guidance. Two subjects underwent plastic surgery for gynecomastia and one case of mediastinal germ cell tumor was documented. Blood biochemistry in adults revealed mean FSH of 33.8±14.8 mIU/mL, median LH of 14.2 (P25 11; P75 18.5) mIU/mL and total testosterone 298.6 (P25 93.8; P75 408.5) ng/dL. Five patients performed spermogram, all with azoospermia. Bone densitometry (performed in 13 patients) showed osteopenia or osteoporosis in 84.6% of cases. Testosterone replacement therapy was initiated in 12 subjects (70.6%); 1 of them presented abnormally high hematocrit.

**Conclusion:** The present analysis reflects several of the classic features reported in the literature in patients with KS, but also underlines important variability in clinical findings. We highlight diagnosis later in life and significant occurrence of comorbidities. Therefore, KS recognition is critical in order to enable prompt diagnosis and adequate management.

## Introdução

A síndrome de Klinefelter (SK) constitui o distúrbio cromossómico sexual mais frequente nos homens, afetando cerca de 1/660 recém-nascidos do sexo masculino.<sup>1</sup> Foi descrita pela primeira vez por Klinefelter *et al* em 1942 num grupo de 9 homens com características clínicas específicas.<sup>2</sup> Resulta geneticamente da presença de cromossoma X supranumerário: 80%-90% dos casos correspondem à forma clássica (cariótipo 47, XXY), enquanto que os restantes 10%-20% incluem anomalias cromossómicas como mosaicismos, outras aneuploidias e alterações estruturais.<sup>3</sup> Não estão definidas orientações clínicas claras de diagnóstico, sendo considerada globalmente como uma entidade clínica caracterizada por achados clássicos: atrofia testicular, hipogonadismo hipergonadotrófico, infertilidade, ginecomastia e dificuldades de aprendizagem.<sup>4</sup> Contudo, está associada a um vasto espetro de variabilidade fenotípica, o que dificulta o diagnóstico correto e atempado, estimando-se em alguns estudos que 50% a 75% dos doentes com SK nunca chegue a ser identificado como tal.<sup>1,5</sup> A SK está também associada a várias patologias e a maior morbimortalidade, especialmente nos homens que nunca receberam terapêutica de substituição com testosterona.<sup>6</sup> Assim sendo, o conhecimento mais aprofundado desta entidade clínica torna-se relevante para que o diagnóstico e tratamento possam ser instituídos adequadamente. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é caracterizar de forma descritiva uma população de adultos com SK, chamando a atenção para as principais características clínicas, antropométricas e analíticas bem como o contexto de diagnóstico, tratamento e comorbilidades associadas.

## Material e Métodos

### Desenho de estudo

Estudo retrospectivo e descritivo que incluiu os doentes com idade superior a 18 anos e diagnóstico de SK em seguimento no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga. A informação foi recolhida a partir dos respetivos processos clínicos. SK foi definida de acordo com critérios clínicos e resultado de cariótipo. Os dados foram introduzidos numa base de dados previamente realizada com o programa Microsoft Office Excel® 2011 e para

a análise estatística recorreu-se ao programa IBM SPSS® *Statistics* v.22. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de frequência absoluta e relativa. Quanto às variáveis contínuas, avaliou-se a normalidade da distribuição através do teste de Kolmogorov-Smirnov e respetivo histograma. As variáveis que apresentavam distribuição normal foram descritas sob a forma de média ± desvio padrão enquanto que as variáveis que apresentavam distribuição não normal foram descritas sob a forma de mediana (percentil 25 - percentil 75).

### Caracterização clínica/anamnese

Foram recolhidos dados relativos a ano de nascimento, idade ao diagnóstico, proveniência, contexto do diagnóstico/motivo da referência a uma consulta de endocrinologia, antecedentes de disfunção sexual, história de infertilidade e dificuldades de aprendizagem ou de linguagem (atraso no desenvolvimento da fala e dificuldades na leitura, soletração e produção de sintaxe). Foram também questionados sobre antecedentes de malformações congénitas e outras comorbilidades como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia, história de fraturas ósseas, neoplasias da mama e mediastino, bem como cirurgias prévias. Da mesma forma, foi recolhida informação relativa à instituição ou não de terapêutica com testosterona, intervalo até início do fármaco e respetiva posologia.

### Exame físico

No exame físico foram avaliados os seguintes parâmetros: palpação da mama, avaliação de volume testicular, pilosidade facial e púbica, peso, estatura, segmento inferior, segmento superior, envergadura, índice de massa corporal (IMC) e perímetro de cintura.

### Avaliação laboratorial/imagiológica

Relativamente ao estudo analítico, foi considerado o primeiro doseamento disponível a partir do momento em que os doentes começaram a ser seguidos a nível hospitalar (consulta de endocrinologia pediátrica/adultos) dos seguintes parâmetros: FSH (*follicle-stimulating hormone*), LH (*luteinizing hormone*), testosterona total, SHBG (*sex hormone-binding globulin*), estradiol, PSA (*prostatic specific antigen*), glicemia em jejum, hemoglobina gli-

cosilada, perfil lipídico (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL e triglicérides), hemoglobina, hematócrito, vitamina D, TSH (*thyroid-stimulating hormone*) e as transaminases ALT (*alanina aminotransferase*) e AST (aspartato aminotransferase). Foram também realizados ecocardiograma, espermograma e densitometria óssea do colo do fêmur e coluna lombar (com recolha dos dados de T-score e Z-score). Definiu-se osteopenia como T-score entre -1 e -2,5 e osteoporose como T-score  $\leq$  -2,5. A análise cromossômica foi realizada por cariótipo de linfócitos do sangue periférico.

## Resultados

Foram identificados e incluídos um total de 17 doentes. A média da idade ao diagnóstico foi de 28,6 $\pm$ 19,7 anos, variando entre um mínimo de 3 e um máximo de 66 anos. Dez doentes (62,9%) foram diagnosticados já enquanto adultos e destes, 3 depois dos 50 anos. As especialidades que referenciaram mais doentes para observação em endocrinologia foram os Cuidados de Saúde Primários (5 doentes) e a Pediatria (4 doentes); por outro lado, um doente foi encaminhado da consulta de Infertilidade e outro da consulta de Urologia, sendo os restantes enviados de Cardiologia, Pneumologia, Medicina Interna e Genética. Quanto ao motivo de referência/contexto de diagnóstico, verificaram-se diferentes motivos, variando também de acordo com a faixa etária dos doentes na altura do diagnóstico (informação detalhada na [Tabela 1](#), não estando disponíveis esses dados para um dos doentes incluídos).

**Tabela 1.** Motivos de referência/contexto de diagnóstico

Motivo (n=16)	Número de doentes (%)	Idade ao diagnóstico (anos)
<b>Ginecomastia</b>	5 (31,3)	13, 16, 17, 24, 37
<b>Atraso no desenvolvimento cognitivo/psicomotor</b>	3 (18,8)	3, 4, 9
<b>Suspeita clínica de hipogonadismo</b>	3 (18,8)	27, 55, 66
<b>Infertilidade primária</b>	2 (12,5)	27, 40
<b>Atraso no desenvolvimento pubertário</b>	1 (6,3)	19
<b>Queixas de disfunção sexual</b>	1 (6,3)	38
<b>Obesidade</b>	1 (6,3)	62

No que diz respeito aos achados no exame físico, a característica mais amplamente descrita foi a atrofia testicular, documentada em 100% dos casos em que há referência à avaliação deste aspeto (13/13). A ginecomastia, por seu lado, foi objetivada ao exame em 11 doentes (11/15: 73,3%), sendo bilateral em 7 casos e unilateral em 4 (3 à esquerda e 1 à direita); estava ausente em 4 doentes e não foi avaliada nos restantes 2. Foi descrita pilosidade facial escassa em 5 doentes, ausente em 3 (escassa ou ausente em 8/10: 80%), presente em 2 (não registada nos restantes); quanto à pilosidade púbica, descrita como escassa em 5 e ausente em 1 caso (não registada nos restantes). Os dados antropométricos dos doentes aquando da primeira consulta de endocrinologia em idade adulta estão registados na [Tabela 2](#). Como se pode observar, a média da estatura foi de 177,9 $\pm$ 7,2 cm (mínimo de 168 e máximo de 193 cm) e a mediana da envergadura foi de 181 (177-192,5) cm (mínimo de 172 e máximo de 194 cm). Nos 5 doentes em que foram avaliados os segmentos, foi possível objetivar um rácio de

**Tabela 2.** Parâmetros antropométricos (na primeira consulta)

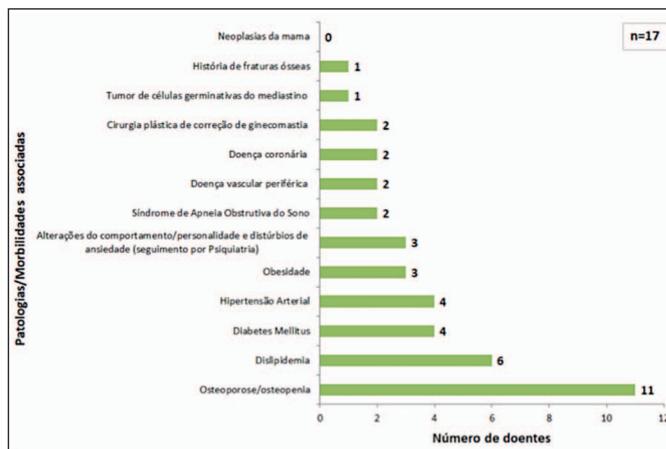
Parâmetro	Resultado
<b>Peso (kg)</b> (n=16)	82,5 $\pm$ 12,1
<b>Estatura (cm)</b> (n=15)	177,9 $\pm$ 7,2
<b>Segmento inferior (cm)</b> (n=5)	98 (95,5-107,5)
<b>Segmento superior (cm)</b> (n=5)	76 (73,5-82,5)
<b>Envergadura (cm)</b> (n=7)	181 (177-192,5)
<b>Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b> (n=15)	25,9 $\pm$ 4,8
<b>Perímetro de cintura (cm)</b> (n=4)	106 (94,5-119)

Resultados sob a forma de média $\pm$ DP ou mediana (P25-P75)

segmento inferior/segmento superior que variou entre 1,2 e 1,4, mostrando assim o predomínio do segmento inferior. No que diz respeito à avaliação ponderal, a média do IMC foi de 25,9 $\pm$ 4,8 kg/m<sup>2</sup>; sendo que cerca de metade da amostra apresentava excesso ponderal ou obesidade (5 doentes excesso de peso, 2 obesidade classe I, 1 obesidade classe II).

Do total de doentes, 15 (88,2%) apresentavam o cariótipo clássico (47,XXY). Foi identificado um doente com mosaïcismo 47,XXY/48,XXXY e outro com aneuploidia 48,XXYY.

As principais patologias/morbilidades reportadas nestes doentes estão esquematizadas na [Fig. 1](#). A patologia mais prevalente foi



**Figura 1.** Distribuição das patologias/morbilidades associadas

a dislipidemia, presente em 35,3% dos doentes, seguida de outros componentes da síndrome metabólica (SM): diabetes *mellitus* e hipertensão arterial em 23,5% dos casos cada e obesidade em 17,6%. Por outro lado, dos 13 doentes que realizaram densitometria óssea, cerca de 85% apresentava critérios de osteoporose ou osteopenia. Foi feito o diagnóstico de osteoporose em 4 casos (30,8%), um inclusivamente com história de fraturas ósseas vertebrais neste contexto, e de osteopenia na coluna lombar em 7 casos (53,8%). Foi reportado um caso de tumor de células germinativas do mediastino e um caso de criptorquia. Dois doentes foram submetidos a cirurgia de correção de ginecomastia. Sete indivíduos reportaram dificuldades de aprendizagem, 5 destes com diagnóstico de SK antes dos 18 anos. Três doentes encontram-se em seguimento regular por Psiquiatria para acompanhamento de alterações do comportamento/personalidade e distúrbios de ansiedade.

No que diz respeito aos exames complementares realizados

para auxiliar o diagnóstico e o despiste de comorbilidades, os resultados analíticos estão expostos na Tabela 3. Foi considerado

Tabela 3. Parâmetros analíticos (início do seguimento hospitalar)

Parâmetro	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)* (n=12)	33,8±14,8	1,4 – 18,1
LH (mUI/mL)* (n=13)	14,2 (11-18,5)	1,5 – 9,3
Testosterona total (ng/dL)* (n=15)	298,6 (93,8-408,5)	241 – 827
SHBG (nmol/L) (n=9)	46,9±8	10 – 73
Estradiol (pmol/L) (n=14)	127,1±53,3	< 146,1
PSA (ng/mL) (n=12)	0,5 (0,2-0,7)	< 4
Glicemia em jejum (mg/dL) (n=14)	93,5 (86-98,3)	< 110
Hemoglobina glicosilada (%) (n=11)	5,4±0,5	< 5,7
Colesterol Total (mg/dL) (n=16)	186 (144-208,3)	< 200
Colesterol-LDL (mg/dL) (n=14)	95,5 (72,3-129,5)	< 130
Colesterol-HDL (mg/dL) (n=15)	52 (46-59)	> 40
Triglicéridos (mg/dL) (n=16)	87,5 (48-164,3)	< 150
Hemoglobina (g/dL) (n=16)	14,6 (13,9-16,1)	13,5 – 17
Hematócrito (%) (n=16)	43,4±5	40 – 49,5
Vitamina D (ng/mL) (n=10)	22 (10,5-27,5)	31 - 100
TSH (uUI/mL) (n=15)	1,3 (0,9-2)	0,36 – 3,74
ALT (U/L) (n=15)	26 (21-32)	12 – 78
AST (U/L) (n=16)	14 (12-16,8)	15 – 37

Resultados sob a forma de média±DP ou mediana (P25-P75)

\*Parâmetros FSH, LH e testosterona total são referentes apenas a doentes em idade adulta (≥18 anos)

o primeiro doseamento disponível a partir do momento em que os doentes começaram a ser seguidos a nível hospitalar (consulta de endocrinologia pediátrica/adultos), o que correspondeu ao momento do diagnóstico em 6 casos. Apenas dois doentes colheram o estudo ainda em idade pediátrica, ambos com 14 anos na altura, pelo que foram considerados separadamente no que diz respeito aos doseamentos hormonais. Cinco doentes realizaram espermograma, todos com resultado de azoospermia. A densitometria óssea foi solicitada em 13 doentes, como referido acima: no colo do fêmur, a mediana do *T-score* foi de -0,3 (-1,3 – 0,3) e a do *Z-score* foi de -0,4 (-1,3 – 0,5) enquanto que na coluna lombar a mediana do *T-score* foi de -1,8 (-3,1 – -1,2) e a do *Z-score* foi de -1,5 (-3,2 – -1,3). Nove doentes realizaram ecocardiograma ao longo do seu seguimento, tendo sido registadas apenas alterações discretas nas câmaras cardíacas e estruturas valvulares: insuficiência tricúspide ligeira em 6, insuficiência mitral ligeira em 5, dilatação ligeira da aurícula esquerda em 5 e insuficiência aórtica ligeira em 1 doente.

No que se refere ao tratamento, do total de doentes incluídos foi instituída terapêutica com testosterona em 12 (70,6%), todos por via intramuscular. A mediana do tempo decorrido entre o diagnóstico e o início da terapêutica (avaliado em 9 casos) foi de 2 (1-6,5) anos (mínimo de 0 e máximo de 12 anos), sendo que a maioria (7 doentes) iniciaram até 2 anos depois do diagnóstico. A posologia e frequência de administração foi variável, havendo

doentes a quem o injetável era administrado com intervalos de 3 a 8 semanas, dependendo de critérios clínicos e analíticos. No que concerne a efeitos laterais da terapêutica, foi reportado um caso de elevação da hemoglobina (Hb) e hematócrito (Htc) acima do limite superior do normal para esses parâmetros mas sem critérios de eritrocitose (apresentava Hb 17,9 g/dL e Htc 52% após vários anos de tratamento), tendo sido reduzida a dose de testosterona administrada. Relativamente aos 5 doentes em que a terapêutica não foi iniciada, os motivos descritos foram os seguintes: 1 recusou tratamento; 1 aguardava orientação no âmbito da fertilidade; 1 apresentava níveis de testosterona normais, idade jovem e clínica fruste; 1 aguardava completar o estudo hormonal (entretanto realizado); e o último (doente com variante 48,XXYY) aguardava discussão multidisciplinar com psiquiatria dado problemas de impulsividade e agressividade. Três doentes foram encaminhados para Consulta de Fertilidade para avaliação das opções disponíveis e seguimento nesta área.

## Discussão

Do total de 17 doentes incluídos, de destacar que a maioria (62,9%) foi diagnosticada em idade adulta. O diagnóstico tardio encontrado na nossa amostra vai de encontro ao descrito na literatura noutras populações: Aksglaede *et al* descreveram uma idade máxima ao diagnóstico de 57 anos<sup>7</sup> enquanto que Asirvatham *et al* reportaram no seu grupo uma idade média de 20,6 anos, tendo o doente mais jovem 30 dias de vida e o mais velho 50 anos.<sup>8</sup> Por outro lado, a multiplicidade de especialidades médicas que referenciaram estes doentes mostra como esta síndrome está associada a manifestações clínicas e comorbilidades que são transversais a várias áreas da medicina, reforçando a importância da comunidade médica estar familiarizada com esta entidade, elevando assim o grau de suspeição clínica para o diagnóstico.

No que diz respeito ao motivo de referência, nos casos em que o diagnóstico foi estabelecido em crianças (n=3) o contexto foi o de atraso no desenvolvimento cognitivo/psicomotor, ao contrário dos casos diagnosticados na adolescência (n=3), em que o motivo de referência foi ginecomastia. De uma forma global, a ginecomastia foi a causa mais prevalente, responsável pelo diagnóstico também em 2 adultos (total de 31,3% dos casos). Nos adultos, de destacar ainda a relevância do fenótipo clínico na suspeição de hipogonadismo, que levou ao diagnóstico em 3 casos, entre os quais um homem de 66 anos internado por síndrome coronária aguda. Realçamos também que apenas dois doentes foram diagnosticados durante estudo de infertilidade primária, percentagem menor comparada com relatos como o de Aksglaede *et al*, em que 46 dos 68 doentes com cariótipo clássico diagnosticados em idade adulta foram identificados no contexto de infertilidade e apenas 5 por ginecomastia.<sup>7</sup> O tamanho amostral reduzido do nosso grupo poderá ser um dos fatores a contribuir para estas diferenças. Por último, uma referência ao doente diagnosticado no contexto de estudo de obesidade aos 62 anos, o que realça mais uma vez o subdiagnóstico marcado desta entidade durante muitos anos da vida dos indivíduos.

Os resultados relativos aos achados no exame físico estão inentemente limitados pelo caráter retrospectivo da análise, que se baseia nos dados colhidos e registados. Na literatura, está descrita nestes doentes uma frequência de atrofia testicular >95%, ginecomastia 28%-75%, diminuição da pilosidade facial 60%-80% e diminuição da pilosidade púbica 30%-60% (em adultos).<sup>4,6</sup> Tendo sido a atrofia testicular amplamente descrita na nossa amostra, coloca-se a questão do motivo pelo qual a presença de um sinal

físico tão evidente não tenha eventualmente levado a diagnósticos mais precoces. Neste contexto, consideramos poder haver contribuição de vários fatores. Por um lado, o desconhecimento por parte de alguns profissionais de saúde dos sinais definidores desta síndrome, o que reforça a pertinência do nosso trabalho. Por outro lado, o desconhecimento e eventual receio ou pudor por parte de doentes e familiares em procurar ajuda médica por alterações numa região corporal menos exposta e muitas vezes não avaliada regularmente no exame físico em consultas médicas.

No que diz respeito aos dados antropométricos, a estatura nos homens com SK está aumentada em média 5 a 7 cm em comparação com homens saudáveis, sobretudo à custa de um maior comprimento dos membros inferiores provavelmente causado pelo atraso no encerramento epifisário decorrente do hipogonadismo relativo na puberdade. O mesmo mecanismo é também responsável pelo aumento relativo da envergadura, que por vezes excede a estatura.<sup>6,9</sup> Contudo, este achado também é reportado em idade pediátrica muito antes da fusão normal das epífises, apontando para outros possíveis fatores intervenientes, como o aumento da expressão do gene *SHOX* (*sex chromosome related short stature homeobox-containing*).<sup>10</sup> Relativamente à avaliação ponderal, vários estudos têm demonstrado que homens com SK apresentam maior peso, perímetro de cintura e percentagem de massa gorda em comparação com controlos.<sup>9,11</sup> Apesar de também estar descrito IMC médio acima do normal nestes doentes<sup>9</sup> (tal como identificado na nossa amostra), este parâmetro deve ser utilizado com cautela na medida em que, apesar do domínio de gordura abdominal, o IMC pode ser normal por alteração desfavorável no rácio músculo/gordura com diminuição da massa muscular e aumento da massa gorda.<sup>6,11</sup>

No que diz respeito à avaliação do cariótipo, destaca-se o caso de aneuploidia 48,XXYY, que se revestiu de algumas particularidades: esta síndrome apresenta um fenótipo clínico idêntico mas caracteriza-se por um atingimento neurocognitivo, comportamental e psicológico muito mais marcado, sendo habitualmente diagnosticado cedo na infância por atraso no desenvolvimento.<sup>12</sup> De facto, tratou-se do doente diagnosticado mais precocemente, aos 3 anos de idade, por atraso no desenvolvimento cognitivo e psicomotor; apresentou ao longo do tempo dificuldades de aprendizagem e linguagem e encontra-se sob acompanhamento psiquiátrico por distúrbio de hiperatividade, coprofilia e problemas de comportamento e impulsividade significativos.

Relativamente às morbilidades reportadas, quase metade dos doentes (47,1%) apresentava pelo menos um componente de SM. Com efeito, tanto estudos epidemiológicos como clínicos mostram aumento significativo do risco de diabetes e SM em doentes com SK,<sup>11,13-15</sup> estimando-se que a diabetes tipo 2 ocorra em 10%–39% e a SM em 46% dos adultos com SK.<sup>4,6</sup> O estudo de Bojesen *et al* comparou 71 doentes com SK com um grupo controlo e verificou que quase metade (44%) dos doentes com SK preenchia critérios de SM (de acordo com o *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III*), enquanto que no grupo controlo eram apenas 10%.<sup>11</sup> No que diz respeito especificamente ao perfil lipídico, também está descrito que homens com SK apresentam frequentemente dislipidemia<sup>6</sup>: um estudo alemão com 132 homens com SK identificou um perfil lipídico desfavorável destes doentes (elevação dos triglicérides e diminuição do colesterol-HDL) em relação aos controlos,<sup>14</sup> tal como também já descrito por Bojesen *et al*.<sup>11</sup> Estes resultados também se encontram em idades mais jovens: um trabalho recente que incluiu 89 meninos pré-púberes com SK encontrou que 37% apresentavam elevação do colesterol-LDL, 65% com diminuição do colesterol-HDL, 24% com insulinoresistência e 7% com critérios de SM.<sup>15</sup>

Com efeito, seria pertinente a caracterização mais completa destas várias comorbilidades metabólicas em trabalhos futuros, incluindo dados mais precisos como a idade de diagnóstico das mesmas.

Para além disso, destacam-se também os casos de diagnóstico de osteoporose/osteopenia. Com efeito, a propensão para a diminuição da massa óssea é uma característica associada à SK,<sup>16</sup> que pode ser explicada pelo hipogonadismo, menor capacidade de exercício físico e força muscular.<sup>4</sup> A osteopenia é descrita com maior frequência (5%–40%) enquanto que a osteoporose está presente em cerca de 10% dos casos.<sup>4,6,17</sup> Na nossa amostra, ambas foram acentuadamente mais prevalentes. Contudo, tratando-se de uma amostra com tamanho reduzido, a interpretação dos resultados deve ser cautelosa.

O doente com tumor de células germinativas do mediastino foi diagnosticado aos 13 anos de idade (4 anos antes do diagnóstico de SK), tendo sido submetido a cirurgia e quimioterapia, mantendo-se em remissão 10 anos depois. De facto, está descrito na literatura um aumento do risco (em cerca de 500 vezes) de tumores do mediastino em crianças com SK.<sup>4,18</sup> Embora esteja igualmente descrito um aumento do risco de cancro da mama em homens adultos com SK (em até 50 vezes),<sup>4,19,20</sup> na nossa amostra não houve casos identificados de neoplasia da mama. No que diz respeito a malformações congénitas, apenas de registar um caso de criptorquia, malformação descrita na literatura em 27%–37% dos casos.<sup>4,6,21</sup> A prevalência de dificuldades de aprendizagem na nossa amostra em idade pediátrica foi de 83,3%, o que vai de encontro à literatura que refere esta como uma condição descrita em >75% das crianças.<sup>4,6,21</sup> Relativamente ao acompanhamento por Psiquiatria, estão efetivamente reportadas maiores taxas de referência à consulta de Psiquiatria em meninos com SK<sup>21</sup> e maior prevalência de distúrbios psiquiátricos (psicose, depressão, ansiedade, espectro do autismo bem como défice de atenção/hiperatividade).<sup>4,22</sup>

Na nossa amostra, uma proporção significativa de doentes encontrava-se sob terapêutica com testosterona, sendo que naqueles em que tal não se verificava foi apontado o respetivo motivo. De acordo com a literatura, a terapêutica de substituição com testosterona permanece um pilar do tratamento de homens com SK e duas revisões recomendam tratamento com testosterona *lifelong* no sentido da prevenção de morbilidades como osteoporose, obesidade, síndrome metabólica e diabetes, apesar desta prática não ser baseada na evidência.<sup>4,6</sup> Em meninos na puberdade está reportado com o tratamento aumento da energia e resistência física e melhoria do humor, concentração e relações interpessoais<sup>23</sup> enquanto que a terapêutica num grupo de homens jovens com hipogonadismo de várias causas (incluindo SK) demonstrou impacto positivo na massa gorda, massa muscular e força muscular, bem como na atividade sexual e na melhoria de aspetos relacionados com o humor.<sup>24</sup> No que diz respeito a reações adversas, no nosso estudo apenas um doente teve efeitos laterais relacionados com a administração de testosterona - elevação do hematócrito para valores acima do intervalo de referência - tendo sido reduzida a dose do fármaco. Com efeito, está demonstrado que a administração de testosterona aumenta os níveis de hemoglobina e hematócrito e que estes efeitos estão relacionados com as doses do fármaco e concentrações em circulação.<sup>25,26</sup>

O nosso trabalho apresenta algumas limitações, nomeadamente o seu caráter retrospectivo e o reduzido tamanho amostral, aspetos que poderão condicionar alguns dos resultados. De qualquer forma, traduz a relevância clínica desta entidade, salientando por que motivos se defende que o tratamento e seguimento a longo-prazo destes doentes deverá ser multidisciplinar, envolvendo elementos de diversas áreas: medicina geral e familiar, endocrinologia, pediatria, terapia da fala, psicologia/psiquiatria, urologia e infertilidade.<sup>4</sup>

## Conclusão

A análise descritiva da população estudada reflete muitas das características clínicas, antropométricas e analíticas tipicamente reportadas na literatura em doentes com SK. Destacam-se a idade avançada ao diagnóstico e a prevalência significativa de algumas comorbidades, com principal foco para os componentes da SM e osteopenia/osteoporose. A ampla variabilidade fenotípica associada a esta entidade, aqui demonstrada, reforça a importância dos profissionais de saúde estarem familiarizados com a mesma, de forma a estimular a suspeição clínica e consequente diagnóstico atempado. Desta forma, os doentes poderão ser adequadamente acompanhados e tratados em todas as dimensões inerentes à patologia, que vão muito além do hipogonadismo.

## 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 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).

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

## References / Referências

- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:622–6.
- Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1942;2:615–27.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017;40: 123–34. doi: 10.1007/s40618-016-0541-6.
- Groth KA, Skakkebaek A, Host 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.

- 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.
- 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.
- Aksglæde L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011;100:793–806. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02246.x.
- Asirvatham AR, Pavithran PV, Pankaj A, Bhavani N, Menon U, Menon A, et al. Klinefelter syndrome: Clinical spectrum based on 44 consecutive cases from a South Indian tertiary care center. *Indian J Endocr Metab.* 2019;23:263-6. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_582\_18.
- Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome—multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E508–E517. doi: 10.1210/jc.2014-2834.
- Ottesen AM, Aksglæde L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, et al. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet.* 2017;55: 9557–61. doi: 10.1002/ajmg.a.33334.
- Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care.* 2006;29: 1591–8.
- Tartaglia N, Davis S, Hench A, Nimishakavi S, Beauregard R, Reynolds A, et al. A new look at XYY syndrome: medical and psychological features. *Am J Med Genet Part A.* 2008;146A:1509–1522.
- Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology.* 2008;71:1109–1113.
- Zitzmann M, Bongers R, Werler S, Rogdanova N, Wistuba J, Kliesch S, et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E518–E523. doi: 10.1210/jc.2014-2780.
- Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL. Insulinresistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100:866–70. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x.
- Bojesen A, Birkebaek N, Kristensen K, Heickendor L, Mosekilde L, Christiansen JS, et al. Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporos Int.* 2011;22:1441–50. doi: 10.1007/s00198-010-1354-7.
- van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, Sweep CG, Corstens FH, Smals AG. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int.* 2001;12: 55–62.
- Hasle H, Mellegaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995;71:416–20.
- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1204–1210.
- Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997;17:4293–4297.
- Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999;80:192–195.
- Bruining H, Swaab H, Kas M, van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics.* 2009;123:e865–e870.
- Nielsen J, Pelsen B, Sørensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet.* 1988;33:262–9.
- Wang C, Swerdlo RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Testosterone Gel Study Group. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2839–53.
- Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:914–9.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715–44. doi: 10.1210/jc.2018-00229.