

FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E EVOLUÇÃO
DISCIPLINA DE GENÉTICA

SÍNDROME DE KLINEFELTER

ACADÊMICOS DA FFFCMPA: JANAINA MESALIRA GODINHO
JOANA LÚCIA PEREIRA DA SILVA
MELISSA MARCANZONI BORTOLOTTI
RAFAEL SALANI

MONITOR: PAULO AMARAL

PROFESSORES RESPONSÁVEIS: ELISABETH C. CASTRO
CLÁUDIO O. P. ALEXANDRE

PORTO ALEGRE, 25 DE SETEMBRO DE 2000.

INTRODUÇÃO:

As anormalidades cromossômicas podem ser numéricas ou estruturais e envolver um ou mais cromossomos autossômicos, sexuais ou ambos. Sem dúvida, o tipo mais comum de alterações cromossômicas clinicamente significativas é a aneuploidia, caracterizada por um número anormal de cromossomos devido à presença ou ausência de um exemplar e por estar sempre associada a mau desenvolvimento físico, mental ou ambos.(1,2)

Sabe-se que aneuploidias sexuais, como a Síndrome de Klinefelter, são clinicamente menos exuberantes que as autossômicas, visto que os cromossomos sexuais X extra dessa patologia apresentam zonas inativas, seguindo a hipótese de Lyon.(1)

Desde 1942, as manifestações de clínicas da Síndrome de Klinefelter são reconhecidas. No entanto, a existência de um cromossomo X extranumerário como fator etiológico foi apenas elucidada a partir de 1949, com a descoberta do corpúsculo de Barr. (3).

A Síndrome de Klinefelter é uma anormalidade cromossômica numérica altamente prevalente em indivíduos do sexo masculino. Incide em cerca de 1 entre cada 500 a 1000 nativos masculinos e em 1 entre cada 300 abortos espontâneos, sendo que somente 40% dos conceptos afetados sobrevive ao período fetal. A prevalência é 5 a 20 vezes maior em pessoas com retardo mental. Não há preferência por grupos étnicos específicos.(3,4,5,6,7,8,9)

Os achados clínicos são variáveis, os sinais mais específicos encontrados são hipogonadismo, ginecomastias, azoospermia, evidências de deficiência androgênica, estatura elevada, anormalidades de maturação física e disfunção cognitiva. O

desenvolvimento na infância processa-se normalmente, pois as manifestações iniciais tornam-se aparentes durante a puberdade, fase em que a diferenciação sexual secundária não ocorre adequadamente. (3,10)

Muitos diagnósticos são obtidos quando um paciente realiza exames para a investigação de esterilidade, uma vez que a Síndrome de Klinefelter é a doença genética que mais ocasiona infertilidade masculina na nossa espécie, sendo responsável por 3% de todos os casos. (9,11).

O diagnóstico da Síndrome de Klinefelter é feito através da análise do cariótipo que revela a presença de um ou mais cromossomos X, sendo a forma mais freqüente 47,XXY.

CARIÓTIPO:



MECANISMOS DE OCORRÊNCIA:

Basicamente, dois mecanismos principais de ocorrência da Síndrome de Klinefelter foram identificados:

- Não-disjunção
- Mosaicismo

NÃO-DISJUNÇÃO:

A não-disjunção consiste na não ocorrência de segregação entre os cromossomos durante alguma etapa da divisão celular, seja ela mitótica ou meiótica. A forma clássica da Síndrome de Klinefelter resulta de uma ou mais não-disjunções do cromossoma X durante a gametogênese de um dos pais ou de ambos. Corresponde a aproximadamente 90% dos casos, tendo a maioria deles o cariótipo 47,XXY.

Para a compreensão da não-disjunção é essencial o entendimento do processo meiótico normal:

A meiose é a divisão celular através da qual as células diplóides da linhagem germinativa dão origem a células haplóides que irão se diferenciar em gametas. Esse processo envolve 2 etapas (meiose I e meiose II) cada uma delas acompanhada de uma redução do número de cromossomos, totalizando 23 no final em cada gameta (12).

O primeiro passo é o pareamento de todos os cromossomos replicados homólogos, após, os pares de cromátides homólogas trocam material genético entre si (crossing-over). Os homólogos separam-se e são colocados em pólos celulares opostos, a célula divide-se e está concluída a primeira meiose. Imediatamente após, um novo

fuso é formado em cada célula e as cromátides irmãs de cada homólogo são separadas migrando posteriormente para pólos opostos celulares. Formam-se portanto, 4 células haplóides diferentes entre si pela ocorrência do crossing-over durante a meiose I. No entanto, apenas a espermatogênese resulta na formação de 4 gametas, a ovogênese vai formar apenas um gameta haplóide e 3 corpúsculos polares que contêm material genético, mas menos citoplasma e são eliminados(13).

Observe na figura 1 a meiose normal e na figura 2 a espermatogênese e a ovogênese.

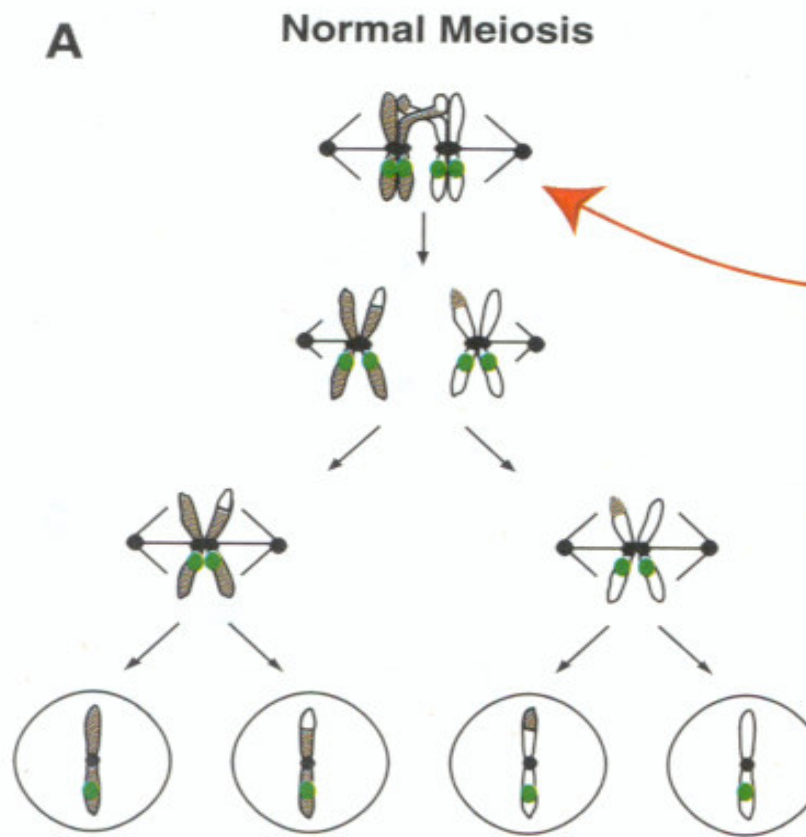
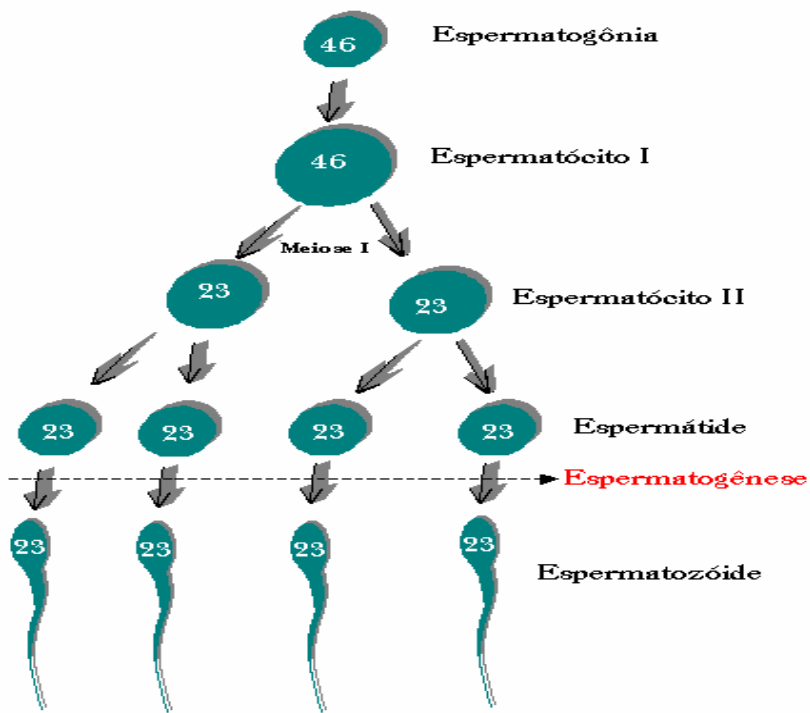


Figura 1: Meiose Normal. A flecha a aponta o momento do pareamento entre os cromossomos homólogos.

Espermatogênese



Ovulogênese

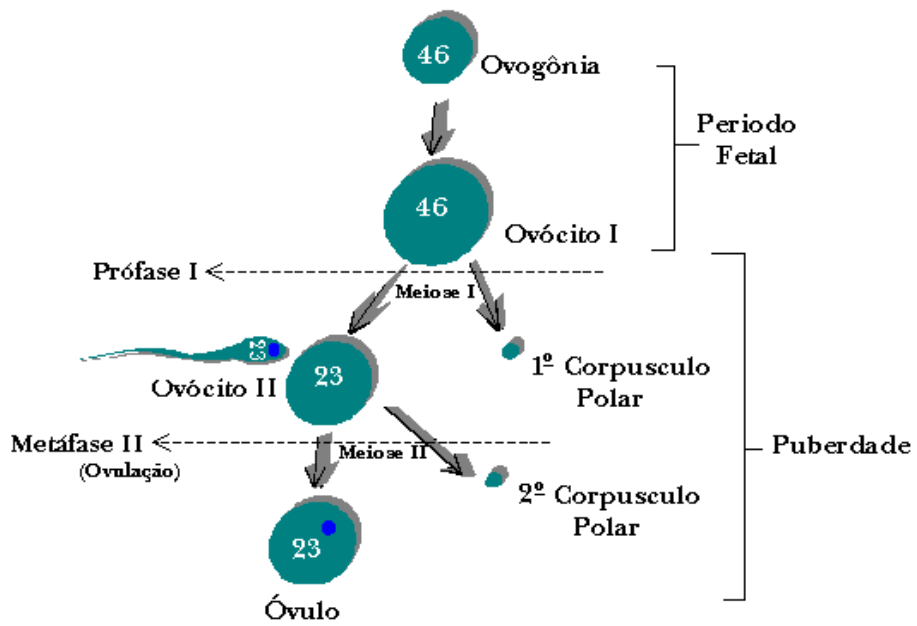


Figura 2: Espermatogênese e Ovulogênese.

Para que essa separação cromossômica ocorra corretamente, existem mecanismos celulares de controle do processo. Um desses mecanismos é o ponto de checagem do fuso (spindle checkpoint). Sabe-se que esse mecanismo está presente na mitose, na meiose sua ocorrência ainda está sendo estudada. No começo da meiose I ou II, um complexo especializado de proteínas em cada cromátide ativa o cinetócoro, que liga-se aos microtúbulos e regulam a migração dos cromossomos dirigindo-se para os pólos opostos do fuso. Nem todos os cinetócoros ligam-se aos microtúbulos ao mesmo tempo, e alguns homólogos podem começar a mover-se em direção ao mesmo polo do fuso. **O ponto de checagem do fuso (spindle checkpoint) atrasa a anáfase no seu início** até que o cinetócoro livre ligue-se ao microtúbulo e mova-se em direção ao polo oposto. Após a anáfase da meiose I, o processo ocorre normalmente com a segregação dos pares homólogos. Durante a meiose II, ocorrerá a separação das cromátides irmãs, então ambos os pólos do fuso terão o mesmo número de cromossomos e depois da anáfase II todos os quatro gametas herdarão o cromossomo complementar correto (13). Se o funcionamento do ponto de checagem estiver comprometido, a célula vai **iniciar a anáfase e começar a segregação cromossômica** antes que todos os homólogos pareados estejam devidamente conectados com ambos os pólos do fuso, alguns gametas irão herdar duas cópias do cromossomo não segregado (trissomia do embrião) e outros não herdarão nenhuma cópia (monossomia do embrião).(13). Observe na figura 3 a não disjunção e o ponto de checagem do fuso (spindle checkpoint).

Em um trabalho recente, Shonn et al, usaram uma nova técnica para marcar os cinetócoros ligados às cromátides e observaram a sua distribuição, durante a meiose, em todos os quatro gametas na presença ou na ausência de uma proteína: MAD 2 – um componente essencial do ponto de checagem do fuso na célula mitótica, durante a meiose I nas células com e sem a proteína.(14)

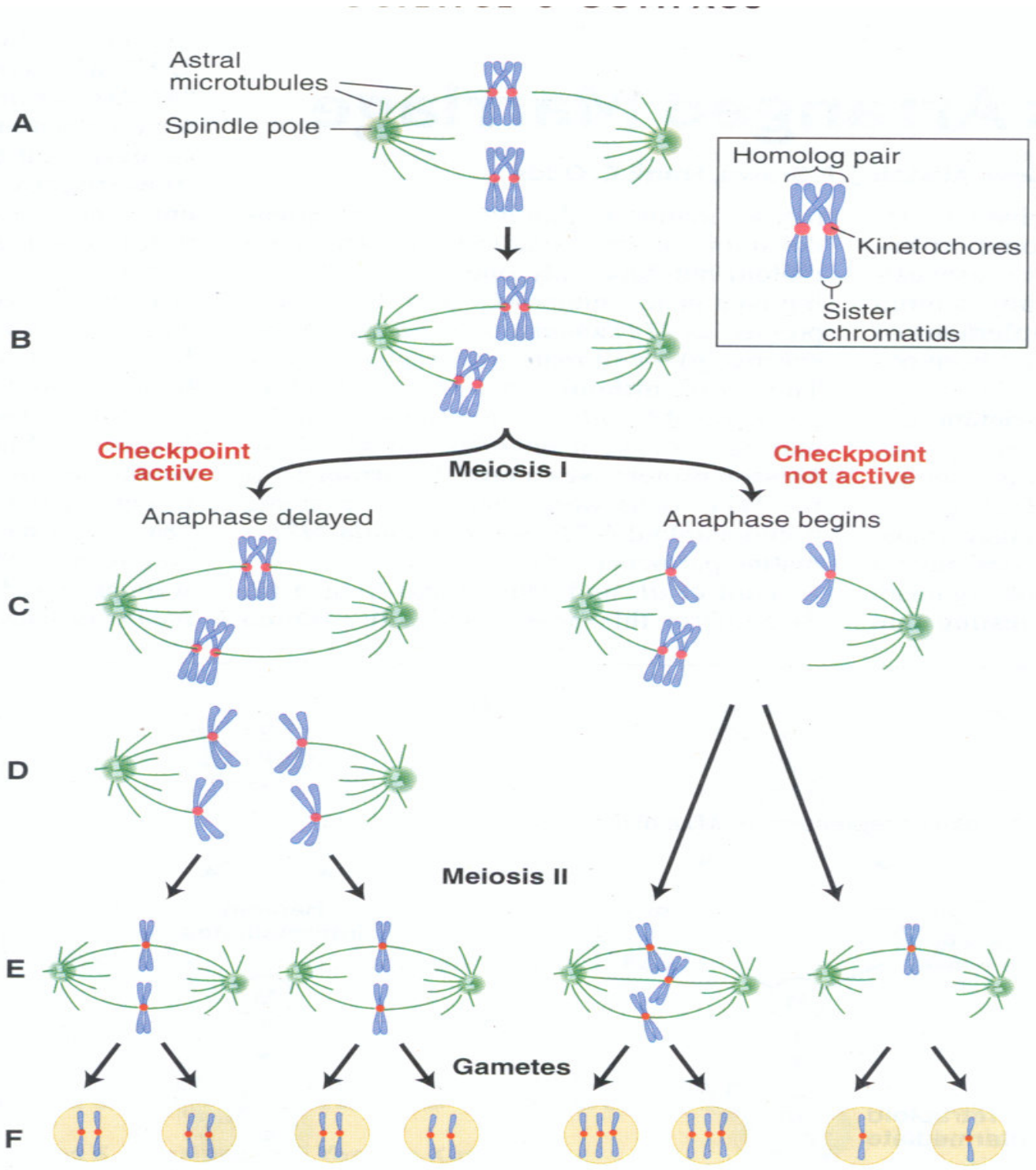


Figura 3: Mecanismo do Spindle Checkpoint.

Segundo as conclusões do autor, a inativação do ponto de checagem do fuso por uma mutação da MAD 2 leva a um grande aumento da taxa de não-disjunção durante a meiose I, mas não aumenta significativamente a taxa de erro durante a meiose II. Uma possível explicação para esse resultado diferente na meiose I e II, é que durante a meiose II, as cromátides irmãs são conectadas diretamente a uma região do cinetócoro, o que vai garantir a ligação com o microtúbulo do polo correto(14).

Além da proteína MAD 2, outros fatores estão relacionados com a segregação correta dos homólogos e serão comentados a seguir. Durante o processo da recombinação, os cromossomos homólogos estão colocados muito próximos, ligados no ponto de crossing-over. Essa ligação provoca uma tensão atrativa entre o cinetócoro e o microtúbulo. Em insetos, a ausência de tensão do cinetócoro pode ativar o ponto de checagem (spindle checkpoint) na meiose. No homem O cinetócoro tem muitos pontos de ligação com o microtúbulo então o efeito da tensão pode ser indireto causado por perda de alguns microtúbulos e a ativação do ponto de checagem do fuso (spindle checkpoint) (14)

Além disso, dados recentes mostram que cromossomos mais longos estão mais sujeitos a sofrerem não-disjunção. Isso se deve ao fato de que durante a recombinação, o ponto de ligação entre os cromossomos está localizado longe do centrômero isso gera certa instabilidade da ligação entre os cinetócoros dos dois homólogos. Assim, o cinetócoro dos dois homólogos poderá separar-se do microtúbulo sendo maior a probabilidade de esses cromossomos migrarem juntos para o mesmo polo do fuso (13,14). Ou seja, a recombinação seria um fator de aumento da probabilidade de ocorrência da não-disjunção.

Segundo Shonn et al, o ponto de checagem do fuso (spindle checkpoint) tem um papel crítico na segregação cromossômica meiótica mas não tão intenso na divisão mitótica. Essa diferença pode decorrer do tipo de segregação entre os cromossomos na mitose e na meiose I. Na mitose, cromátides irmãs são forçadas para o polo oposto por meio das forças de tensão nos cinetócoros. Já na meiose I, os homólogos são ligados por sítios de recombinação que podem ser longe seu cinetócoro criando uma ligação fraca entre o cinetócoro e o microtúbulo (13,14).

A conclusão do trabalho foi que o mecanismo de checagem do fuso (spindle checkpoint) é importante para a segregação equilibrada dos cromossomos durante a meiose, e que a meiose I em humanos é mais sensível a esses defeitos do que a meiose II e a mitose (13). Portanto, é apontada a relação entre a não-disjunção e a recombinação cromossômica uma vez que essa processa-se apenas durante a meiose I e tem um curto espaço de tempo para ocorrer. A importância do ponto de checagem do fuso (spindle checkpoint) seria o fato de ele retardar o início da anáfase dando tempo para que os cromossomos recombinassem e se separassem corretamente (14).

Esses dados são bastante importantes uma vez que na Síndrome de Klinefelter o estudo do cromossomo X extra, no estudo do Smith, usando probes de DNA mostra que 50% dos casos resultam de erros na meiose I paterna e 30% resultam de erros na meiose I materna, ou seja, **80% dos casos resultam de erros na meiose I** (3). No entanto, a literatura ainda aponta os casos de erros maternos como mais prevalentes (1). Aqueles casos resultantes de erros na meiose II são principalmente maternos mas apenas existe correlação entre aumento da idade materna se o erro for na meiose I (1,15). No caso, a associação com a idade materna elevada seria devido a perda “idade-dependente” de algum fator necessário para a segregação correta, justificando sua ocorrência (14). Ainda não está confirmada a associação com idade paterna aumentada apesar de alguns

autores apontarem uma incidência maior de não-disjunção no esperma de homens acima dos 40 anos (16).

Portanto, o erro na gametogênese pode decorrer tanto do gameta materno quanto do gameta paterno, ao contrário do que ocorre em outras aneuploidias principalmente as autossômicas nas quais a meiose I materna é a grande causadora do erro (3, 16). Supõe-se que a maior frequência de não-disjunção em indivíduos do sexo masculino em relação às outras aneuploidias deva-se a uma maior chance de não recombinação das regiões pseudo autossômicas do cromossomo X e Y (19).

Por outro lado, a ocorrência de cariótipos aberrantes (48,XXXXY e 49,XXXXY) estão relacionados mais fortemente com os erros meióticos sucessivos maternos nas fases I e II da meiose embora em alguns casos muito raros, possam decorrer de não-disjunção presente em um gameta da mãe e um gameta do pai que sofreram fecundação (16).

Outros fatores tem sido considerados como predisponentes a não-disjunção. Um estudo de Fialkow (1967) observou que mães de crianças com Síndrome de Down apresentavam mais frequentemente doenças auto-imunes quando comparadas aos controles (mães de crianças normais). Os dados atuais não são totalmente conclusivos sobre a associação entre doenças auto-imunes (da tireóide e diabetes tipo I) e o aumento do risco de aneuploidia do cromossomo X (16).

O MOSAICISMO:

Indivíduos com duas ou mais populações celulares geneticamente diferentes são chamados mosaicos. Eles são relativamente comuns nas anormalidades numéricas dos cromossomos sexuais e podem ocorrer tanto no estágio pré-natal quanto pós-natal (16).

Observe na figura 4 o exemplo de mosaicismos.

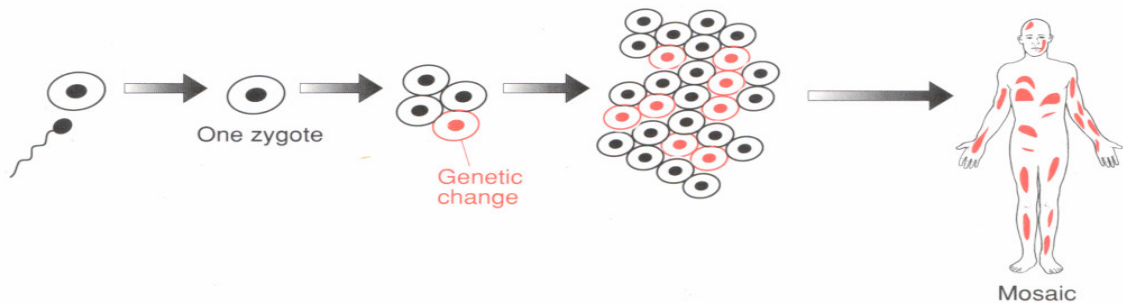


Figura 4: Mosaicismos.

No caso da Síndrome de Klinefelter ocorre uma não-disjunção mitótica, que tanto pode ocorrer em um zigoto 46XY como 47,XXY. O mais comum é resultar em cariótipo 46,XY/ 47,XXY (1)

Sabe-se que os mosaicos resultantes de não-disjunção mitótica não tem relação com a idade materna. Apenas 3% dos casos de Síndrome de Klinefelter são devidos a mosaicismos, mas fazer uma estimativa exata é difícil pelo fato de que muitos mosaicos escapam do diagnóstico, a menos que um grande número de células seja contado. Além disso, casos com um pequeno número de células aberrantes e que correspondam a uma manifestação fenotípica pequena ou ausente, são detectados somente ocasionalmente, principalmente se o indivíduo vai investigar infertilidade e visualiza-se células trissômicas na linhagem do tecido germinativo (16). No entanto os indivíduos com Síndrome de Klinefelter em mosaico podem ser férteis. Se a linhagem celular germinativa não for atingida. Um fator desfavorável às tentativas de tratamento da infertilidade em pacientes com Síndrome de Klinefelter é que esses indivíduos tem uma

chance maior de produzir gametas com uma aneuploidia, não apenas ligada aos cromossomas sexuais (X e Y) mas também outras a aneuploidias autossômica (17,18,19).

FISIOPATOLOGIA:

Na Síndrome de Klinefelter, o fator etiológico fundamental consiste na presença de um cromossomo X extranumerário, que forma uma cromatina densa, o corpúsculo de Barr, dentro do núcleo das células somáticas.(3,24)

A variação das manifestações sindrômicas ocorre pela possibilidade da adição de mais de um cromossomo X ao cariótipo normal, além da eventual apresentação de um cromossomo Y extranumerário. Todos os cromossomos X adicionais sofrem um processo de inativação que se dá de forma parcial, pois alguns genes são preservados e permanecem funcionantes. Dentre esses genes, destaca-se o XIST, responsável pela expressão especificamente feminina em indivíduos com cariótipos normais. Em indivíduos com aneuploidia do cromossomo X, a quantidade de transcrição de XIST é diretamente proporcional ao número de cromossomos X inativados. (15) A gravidade de alterações fenotípicas e de retardo mental são diretamente relacionados com o número de cromossomos X extranumerários, ocorrendo maiores problemas no desenvolvimento somático e cognitivo proporcionalmente ao número de cromossomos X adicionais. (1,10)

A Síndrome de Klinefelter é uma forma de falência testicular primária, com níveis de gonadotrofina elevados, gerados pela perda de inibição por feedback da glândula pituitária. (3) Os pacientes apresentam testículos pequenos usualmente incapazes de produzir espermatozoides ou quantidades insuficientes de testosterona, resultando em infertilidade e femininização.(36) Na sua forma clássica, azoospermia apresenta-se em 85% dos casos, mas ocorre em apenas 50% dos pacientes com mosaicismos, pois esses indivíduos possuem espermatogênese preservada em um dos testículos, havendo alguns espermatozoides na ejaculação. A explicação para que isso

ocorra considera a possibilidade de existirem células maduras preservadas nos túbulos testiculares, nos quais as células com o cariótipo 46,XY são prevalentes. Entretanto, a presença da espermatogênese pode ser considerada como um passo de transição na degeneração progressiva nos túbulos seminíferos que ocorre após a puberdade nos pacientes sindrômicos, em homologia aos casos clássicos. (11)

Embora a função testicular possa estar diminuída já na vida fetal, havendo menores níveis de testosterona no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos com cariótipo 47,XXY do que nos fetos normais, a função pituitária-gonadal pós-natal em pacientes com Síndrome de Klinefelter é notavelmente normal até a puberdade. Estudos com meninos com cromossomos X extra não revelaram diferença em relação ao grupo controle quanto aos níveis de FSH, LH e testosterona ou quanto a resposta ao hormônio de liberação da gonadotrofina. Entre os 12 aos 14 anos, entretanto, se desenvolve marcada elevação de FSH e LH e um platô de testosterona em menos da metade da taxa normal nos meninos com Síndrome de Klinefelter. (3)

A biópsia testicular em crianças com esse distúrbio cromossômico revela apenas redução no número de células germinativas. Após o início da puberdade, as mudanças patológicas características como hialinização e fibrose dos túbulos aparecem, gerando redução do tamanho tubular, reduzindo os níveis de testosterona e ocorrendo azoospermia. Essa perda da função dos túbulos seminíferos e das células de Sertoli resulta em marcada diminuição dos níveis de inibina B, provavelmente o hormônio regulador dos níveis de FSH. Em homens normais, a secreção pulsátil de LH estimula a síntese e a secreção de testosterona, que em parte inibe a secreção pituitária de LH e FSH. A presença de níveis séricos de LH apesar do nível normal-baixo de testosterona indica que pacientes com Síndrome de Klinefelter possuem eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal alterado. (3,43)

Veja na figura abaixo a representação esquemática do eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal normal.

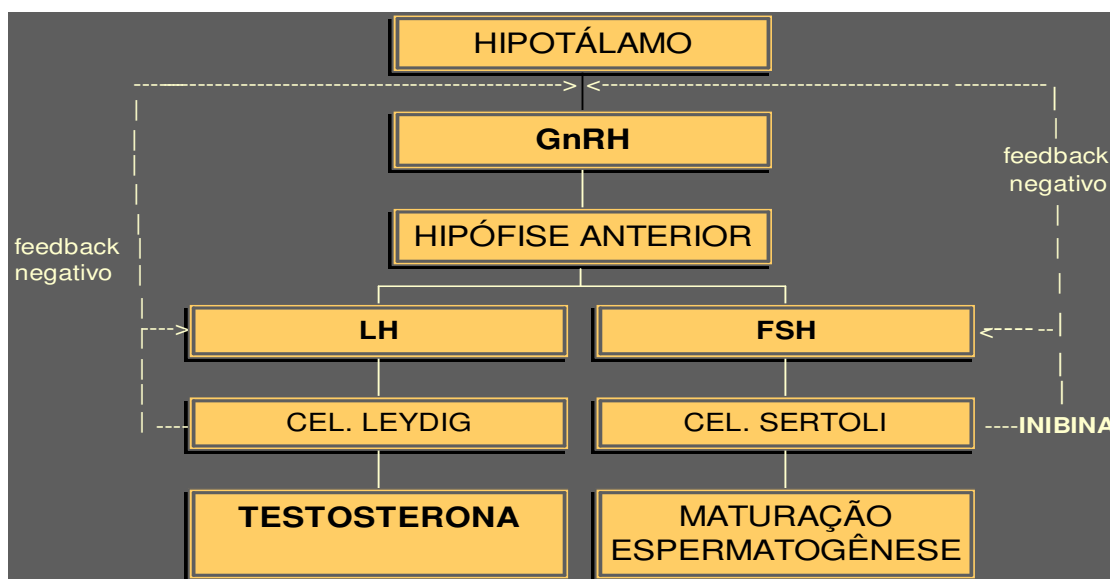


Figura 5: Eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal normal

A patogênese da ginecomastia permanece obscura. Os altos níveis séricos de estradiol parecem ser derivados do aumento da conversão periférica de testosterona para estradiol e de uma diminuição da taxa de depuração dessa substância. As mudanças histológicas vistas na ginecomastia dos pacientes síndrômicos são as únicas nas quais surge hiperplasia do tecido interductal, diferentemente da hiperplasia ductal que ocorre em outras causas de altos níveis de estrogênio, como cirrose hepática.(3)

Nessa doença genética, comumente ocorrem distúrbios cognitivos, psiquiátricos e comportamentais, incluindo dificuldades na leitura, fala e aprendizado, desordem de personalidade, depressão reativa, comportamento criminoso e alcoolismo. Não se sabe claramente se essas manifestações são resultados primários do desequilíbrio cromossômico ou se estão relacionadas à deficiência de testosterona. (10,36)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

Quando as células de Leydig não funcionam adequadamente, ocorre puberdade precoce, níveis de testosterona são baixos e o desenvolvimento normal da puberdade não ocorre. Em muitos pacientes, com a Síndrome de Klinefelter clássica, os níveis de testosterona podem estar normais ou diminuídos pela produção inadequada. (3,20)

A maioria dos pacientes tem um biótipo distinto, com proporções do corpo alteradas, onde há um aumento do comprimento entre as solas dos pés e o osso púbico, originando um aspecto de corpo alongado. São também características as pernas anormalmente alongadas, pequenos testículos atróficos, geralmente associados a um pênis pequeno e falta de características sexuais masculinas secundárias, como voz grossa, barba e distribuição masculina de pêlos pubianos. O tamanho dos testículos está reduzido, geralmente com menos de 2 cm de comprimento, 1 cm de largura e 4ml de volume em adultos, comparado com os valores normais de 4cm, 2,5 cm e, pelo menos, 15ml, respectivamente. (20,21,22). Os cabelos do corpo, púbis, axilas e face são esparsos ou ausentes; há perda de desenvolvimento muscular, distribuição feminina do tecido adiposo, podendo ocorrer ginecomastia.(21,23,24)

O Q.I médio é um pouco abaixo do normal, mas o retardo mental é incomum.(3,24,25)

Este padrão típico não é visto em todos os casos, sendo o único achado consistente, o hipogonadismo. Os níveis de gonadotrofinas plasmáticas, especialmente o FSH, estão sempre aumentados e os níveis de testosterona estão variavelmente reduzidos. Os níveis de estradiol plasmático estão elevados por um mecanismo ainda não conhecido. A proporção de estrogênio e testosterona determina o grau de femininização em determinados casos.(3,20,24,25,26)

Os níveis totais de testosterona podem estar falsamente elevados como os níveis séricos de globulina de ligação hormonal estão aumentados na Síndrome de Klinefelter, e os níveis livres de testosterona, que podem ser o acesso mais preciso sobre a atividade androgênica na Síndrome de Klinefelter, estão diminuídos.(20,26)

Há uma grande variabilidade na expressão clínica, relacionada com o tempo e a intensidade do déficit androgênico.(3,17,27)

Os indivíduos afetados por essa desordem apresentam-se com a espermatogênese severamente prejudicada, geralmente resultando em azoospermia. A freqüência de redução nos cabelos pubianos e faciais varia. Além disso, os testículos são tipicamente mais firmes que o normal, devido à fibrose dos túbulos seminíferos. (3,20,21,28).

Indivíduos com mosaico têm uma maior diversidade de achados, o que ocorre também nas características histológicas das biópsias testiculares. (3,20)

A configuração óssea dos pacientes com a Síndrome de Klinefelter consiste em braços aumentados, com excedente de 2 centímetros ou mais, a altura acima do normal, geralmente maior que 184 cm e, na maioria das vezes, atribuída a pernas anormalmente longas.(29,30) Esse comprimento aumentado da parte mais baixa do corpo, da pélvis às solas está presente antes da puberdade e, por isso, não tem relação com o atraso do fechamento epifiseal, ligado à deficiência de androgênios, sendo provavelmente causado por uma alteração na taxa de crescimento desencadeada pela presença do cromossomo X adicional.(23,29,31)

A hipotestosteronemia contribui para a configuração de proporções corpóreas anormais e também para perda da libido, assim como ocorre em outras situações de deficiência androgênica presente antes da puberdade.(25,29)

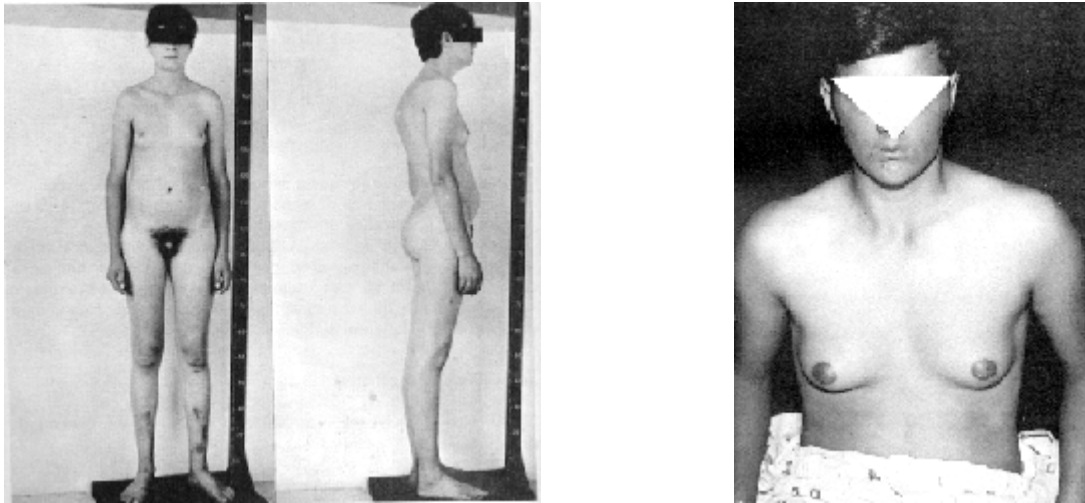


Figura 6: pacientes com Síndrome de Klinefelter

SÍNDROMES ASSOCIADAS:

Câncer:

Carcinoma de mama é raro em homens; sua incidência na maioria das populações é menor que 1 caso por 100.000. No entanto, é cerca de 20 vezes mais comum em pacientes com a Síndrome de Klinefelter (SK), que contribui para 4% de todos os casos. Quase todos os pacientes com a Síndrome de Klinefelter que têm câncer de mama desenvolveram ginecomastia, que apresenta-se como um fator de risco.(3)

Tumores de células germinativas extragonadais também possuem uma frequência aumentada na Síndrome de Klinefelter. O paciente geralmente se apresenta com idade entre 15 e 30 anos e já possui doença metastática, frequentemente com envolvimento mediastinal. Os níveis elevados de gonadotropina na Síndrome de Klinefelter contribuem na origem desses tumores. Ainda que ocorram metástases extensas, esses tumores podem ser curados com quimioterapia.(3)

DESORDENS AUTO-IMUNES:

A incidência aumentada de desordens auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e Síndrome de Sjögren em pacientes com Síndrome de Klinefelter, comparada com outros indivíduos masculinos, está ligada aos baixos níveis de testosterona e níveis aumentados de estrogênio, uma vez que androgênios protegem e estrogênios promovem auto-imunidade.(3) Uma outra hipótese aponta para anormalidades nos linfócitos na Síndrome de Klinefelter.(32) A terapia de reposição de testosterona melhora todas anormalidades imunológicas.(3,32)

DESORDENS INTELECTUAIS E PSIQUIÁTRICAS:

Há alta prevalência de indivíduos com a Síndrome de Klinefelter em instituições mentais e penais, o que leva a crer que pacientes com a Síndrome de Klinefelter possuem alterações mentais e tendência para comportamento criminal.(3) Estudos têm desmentido essa consideração, mas eles têm demonstrado alta frequência de dificuldades de aprendizado e pouco controle sobre os impulsos, achados que podem combinar com a taxa aumentada de encarceramento. (33) Embora muitos pacientes com a Síndrome de Klinefelter tenham inteligência média ou superior, uma performance escolar pobre é comum, com reduções específicas no Q.I., desenvolvimento da fala e linguagem atrasadas, diminuição da memória a curto prazo e diminuição das habilidades de recuperação de dados. (3) Eles também podem ter alta incidência de dislexia e déficit de atenção. As dificuldades intelectuais parecem derivar do cromossomo X extra, hipótese que fica sedimentada pelo fato de pacientes com variantes da Síndrome de Klinefelter, com maior número de cromossomos X extras (48,XXXXY;49,XXXXY) terem maior incidência de retardo mental. (3,34)

Desordens psiquiátricas, como neurose, psicose e depressão são comuns na Síndrome de Klinefelter. Em comparação com outros garotos de suas idades, adolescentes com Síndrome de Klinefelter consideram-se mais sensíveis, introspectivos, apreensivos e inseguros.(3) A combinação de características físicas femininas, coordenação motora pobre, e dificuldades na fala e memória provavelmente prejudica a obtenção de auto-estima, aumenta a ansiedade e causa insegurança. A interação desses fatores torna difícil determinar a verdadeira influência do cromossomo X extra ou da deficiência androgênica sobre o comportamento dos pacientes. A terapia de reposição de testosterona determina melhor desenvolvimento de características sexuais secundárias, alterando identificação sexual e comportamento, podendo ter efeito independente na indução de auto-estima. (3,25)

DESORDENS ENDÓCRINAS:

Diabete mellitus, embora mais comum em pacientes com Síndrome de Klinefelter em comparação com a população geral, é geralmente moderada.

O hipotireoidismo tem uma relação ainda duvidosa.(3) Função adrenal é normal.
(35)

VARIANTES DA SÍNDROME:

Identifica-se o cariótipo 47,XXY em 80% dos casos de Síndrome de Klinefelter (4,5,6,8), enquanto que os outros 20% constituem mosaicos (10-15%) ou variantes com cromossomos X ou Y adicionais ao cariótipo, constituindo as polissomias (48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY;49,XXXXY) (4).

MOSAICISMO:

O mosaico mais comum é o que possui os cariótipos 47,XXY e 46,XY, mas já foram identificados outros (46,XY/48,XXXYe 47,XXY/48,XXXY) (7).

Nos indivíduos que apresentam mosaicismo, supõe-se que a severidade da síndrome aumenta de acordo com a proporção de células anormais (37). Os fenótipos são variáveis (37), alguns têm desenvolvimento testicular normal (1). A variação depende do número de células anormais (37). Indivíduos com mosaico apresentam uma diversidade de achados clínicos, especialmente nas características histológicas de biópsias testiculares. Amostras de indivíduos com genótipo 46,XY/47,XXY revelaram que 14 a 61% dos seus túbulos seminíferos contêm espermátides maduras, o que pode explicar os raros casos de fertilidade encontrados nestes pacientes (3).

Estudos recentes em pacientes com mosaico revelaram que células germinativas com aberrações cromossômicas sexuais também são capazes de completar a meiose (7,39).

VARIANTE 48,XXYY:

A variante 48,XXYY é a mais comum dentre as formas de Síndrome de Klinefelter não clássicas. Atinge 1 em cada 50.000 nascimentos masculinos. Parece que a adição de um cromossomo Y extra está relacionada com problemas cognitivos e de conduta mais severos (38).

Indivíduos do sexo masculino com cariótipo 48,XXYY geralmente apresentam estatura elevada, com membros inferiores alongados (4,38). As características faciais são variáveis e os achados no sistema esquelético não são relevantes (38). O hipogonadismo hipergonadotrófico é similar ao de pacientes com cariótipo 47,XXY: aumento nos níveis séricos dos hormônios folículo estimulante e luteinizante, diminuição dos níveis de testosterona, testículos pequenos e poucos pelos distribuídos pelo corpo (4,38). Metade dos indivíduos 48,XXYY possuem pênis pequenos (38). A histologia testicular é similar a dos pacientes 47,XXY e inclui hialinização dos túbulos seminíferos, hiperplasia e fibrose das células intersticiais e ausência de espermatogênese (38). A terapia com testosterona é similar à descrita para pacientes com Síndrome de Klinefelter clássica (38). A presença de ginecomastia é frequentemente relatada (4,38). Ocasionalmente, observa-se doença vascular periférica (úlceras nos membros inferiores e veias varicosas) (38).

Alguns indivíduos apresentam retardo mental leve (4,38). Retardo na fala é frequentemente observado, com habilidade receptiva mais desenvolvida que a expressiva. Retardo no desenvolvimento motor e diminuição da coordenação são similares ao observado em meninos 47,XXY (38).

Com relação ao comportamento, algumas vezes são tímidos e reservados, mas relatos de tendências impulsiva e agressiva são mais típicos. Presume-se que os distúrbios de conduta são mais pronunciados do que em pacientes 47,XXY (38).

VARIANTE 48,XXX

A adição de um cromossomo X a pacientes com Síndrome de Klinefelter resulta em cariótipo 48,XXX. Somente 50 casos foram relatados desde que Barret et al descreveram o primeiro em 1959 e somente dois casos foram citados pela literatura na década de 90 (38).

Pacientes com 48,XXY possuem características fenotípicas similares as dos indivíduos com o cariótipo clássico (5,38), porém apresentadas são mais pronunciadas (38).

A estatura pode ser normal ou alta (4,38). Entre as anormalidades faciais citam-se hipertelorismo, lábios proeminentes e pregas epicânticas. Anormalidades esqueléticas incluem clinodactilia, sinostose radioulnar e anormalidades na região do cotovelo (4,38). Indivíduos com cariótipo 48,XXX apresentam hipogonadismo hipergonadotrófico (4) e histologia testicular similar a dos pacientes com cariótipo 47,XXY e 48,XXYY (38). Um quarto dos pacientes apresenta hipoplasia peniana (38). Os indivíduos são inférteis (38). Ginecomastia é freqüentemente relatada(4,38). Ocasionalmente, apresentam intolerância a glicose, mas dados sobre a incidência de diabetes neste grupo de indivíduos não foram avaliados (38).

A grande maioria apresenta pequeno ou moderado retardo mental (4,38), com um QI que varia de 20 a 76 (38). Retardo na fala é comum, assim como um baixo desenvolvimento motor com subsequente falha na coordenação (4,38).

O comportamento em geral é imaturo (4,38), passivo e cooperativo (38). A agressividade observada em pacientes 48,XXYY raramente é observada neste grupo de pacientes (38).

VARIANTE 49,XXXXY:

A mais severa das variantes da Síndrome de Klinefelter é a 49,XXXXY. Este cariótipo já foi relatado mais de 100 vezes desde a sua descoberta em 1960. A incidência é de 1 em cada 85.000 nascimentos masculinos. É muito relatada na literatura, possivelmente devido à severidade clínica da sua expressão fenotípica. Aspectos característicos desta variante incluem fácies grosseira, hipogenitalismo e retardo mental (38).

A lista de achados clínicos de pacientes 49,XXXXY é numerosa. O crânio é usualmente microencefálico (38). Uma combinação de várias anomalias contribui para um aspecto facial grosseiro, podendo evidenciar-se hipertelorismo, pregas epicânticas, fissura palpebral, aumento dos ossos nasais com nariz proeminente, malformação nas orelhas e prognatismo mandibular (4,38). Fissura palatina e/ou úvula bífida são freqüentemente observadas (4,5,38). O pescoço é geralmente curto e amplo, enquanto que o tórax é estreito (4,38). Defeitos cardíacos, mais freqüentemente persistência do ducto arterioso, estão presentes em 15 a 20% dos casos (4,38). Geralmente apresentam comprometimento do sistema esquelético, como sinostoses radioulnar, genu valgum, genu varum, pé cavo e clinodactilia do quinto dedo (4,38). A maioria apresenta estatura baixa (4,38,40). Podem apresentar hipotonia e hiperextensibilidade das articulações (4,38). A genitália destes pacientes é hipoplásica (4,38,40) e criptorquidismo é freqüente em pacientes com hipogonadismo hipergonadotrófico (38).

A grande maioria dos indivíduos com cariótipo 49,XXXXY apresenta retardo mental característico (4,38,40). O QI desses pacientes geralmente situa-se em torno de 20 a 60 (38,40), mas já foram relatados alguns poucos casos com QI entre 67 e 72 (38). Severo retardo no desenvolvimento da linguagem é freqüentemente observado (4,38,40).

Quanto ao comportamento, são descritos como tímidos e carentes, mas períodos de irritabilidade não são incomuns, e episódios de transtorno temperamental podem ocorrer. Apresentam uma baixa tolerância a frustração e podem reagir de forma agressiva a mínimas mudanças (38).

VARIANTE 49,XXXYY:

O cariótipo com polissomia do cromossoma X e do Y foi descrito somente 5 vezes, incluindo um caso de diagnóstico pré-natal. Os indivíduos relatados tinham entre 3 e 42 anos de idade e apresentavam retardo mental que variava de moderado a severo (38). Características físicas presentes nesse grupo de pacientes incluem estatura normal ou alta, alteração da morfologia facial, ginecomastia e hipogonadismo (4,38). O comportamento em geral é passivo, mas ocasionalmente demonstram agressividade (38).

A adição de um cromossomo extra X ou Y ao cariótipo masculino resulta em anormalidades físicas e mentais (4,38). Em geral, há uma relação direta entre o número de cromossomos X extranumerários e tais alterações (3,4,5,38,40). O aumento no número de cromossomos X afeta o desenvolvimento somático e cognitivo. Anormalidades esqueléticas e cardiovasculares manifestam-se de forma mais severa na

dependência de cada cromossomo X que é adicionado ao cariótipo .O desenvolvimento gonadal é particularmente suscetível a adição de cromossomos X, resultando em digenesia dos túbulos seminíferos e infertilidade. Hipoplasia e malformações da genitália também podem ser observadas. A capacidade mental diminui proporcionalmente de acordo com o número de cromossomos X. Polani em 1970 estabeleceu uma redução no QI em torno de 15 a 16 pontos para cada cromossomo X extranumerários, porém esta conclusão deve ser vista com cautela .Todas as áreas de desenvolvimento, incluindo linguagem (expressiva e receptiva) e coordenação são afetadas pela presença de material cromossômico X adicional (4,38).

A adição de um cromossomo Y ao cariótipo usualmente resulta em déficits físicos e mentais e tendências agressivas. Tendo em vista que a maioria dos casos com cromossomo Y extra estão acompanhados de cromossomos X adicionais (48,XXYY; 49,XXXYY) é difícil discernir se as características fenotípicas são decorrentes da presença de X ou Y. Mais dados são necessários para determinar o efeito de cromossomos Y adicionais no crescimento desenvolvimento e comportamento (38).

DIAGNÓSTICO :

Apesar de ser a mais comum doença cromossômica sexual, a maioria dos pacientes com cariótipo 47,XXY permanecem não-diagnosticados, mesmo depois de adultos.(3,41,42) Além disso, devido à grande variedade de apresentações clínicas e às poucas manifestações na infância, o diagnóstico geralmente é tardio, sendo feito infreqüentemente antes da puberdade.(3,24)

O conhecimento do diagnóstico da Síndrome de Klinefelter é importante não só para que se entenda e trate as manifestações da doença, mas também para que o paciente e o clínico fiquem alerta para a presença ou surgimento de condições associadas. (3)

DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO:

Pode ser realizado intra-útero através da cariotipagem cromossômica em amostra de líquido amniótico, obtida rotineiramente de mulheres grávidas com idade avançada, cujo resultado geralmente revela cariótipo 47,XXY. (3)

O diagnóstico clínico é confirmado pelos resultados da cariotipagem, que na maioria das vezes mostra o genótipo 47,XXY, embora infreqüentemente cromossomos X adicionais possam estar presentes ou o indivíduo pode apresentar mosaïcismo (47,XXY/46,XY). (24)

Afim de reduzir o número de crianças com alterações cromossômicas não diagnosticadas, seria aconselhável incluir rastreamento de cromatina sexual ou análise cromossômica em todos os meninos com criptorquidia, pois o cariótipo XXY é três

vezes maior nessas crianças do que na população em geral. Também mereceriam ser analisados os cariótipos de todos os meninos com micropênis ou ginecomastia. (41)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Realizado através da anamnese e exame físico.

Tamanho testicular menor que 4 ml, ginecomastia, taurodontismo, altura pós puberdade maior que 184cm, pernas e braços anormalmente longos, proporções corporais eunucóides, pêlos corporais e cabelos faciais esparsos, ginecomastia, redução da libido (mas geralmente orientação sexual heterossexual), infertilidade e distúrbios neuropsicológicos são dicas clínicas importantes para o diagnóstico. (2,3,24,42)

Todos os meninos em idade escolar devem ter seus testículos palpados como parte de um exame físico completo e aqueles com dificuldades escolares merecem atenção especial, pois na infância, as apresentações comuns incluem atraso na fala, dificuldade de aprendizado, crescimento geralmente rápido e obesidade centrípeta.(3,24)

O diagnóstico de Síndrome de Klinefelter deve ser considerado em adultos que se queixam de hipogonadismo, ginecomastia, fadiga, fraqueza, infertilidade, disfunção erétil e osteoporose, mas deve-se realizar exames laboratoriais para excluir falência testicular primária, hipogonadismo secundário ou processo pituitário. (3)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

São coletados exames para análise hormonal e eventualmente necessita-se realizar biópsia para avaliação histológica do tecido testicular.

Os indivíduos afetados apresentam severa disparidade na espermatogênese (geralmente azoospermias) e vários níveis de hipotestosteronemia (24), devido à inadequada síntese de testosterona pelas células de Leydig e disgênese do túbulo seminífero, resultando em infertilidade e virilização tardia. (42)

Os exames laboratoriais mostram baixa ou normal-baixa concentração sérica de testosterona e concentração sérica aumentada de gonadotrofina. As concentrações de FSH são maiores de LH. (24) A presença de testículos pequenos, baixos níveis de testosterona e altos níveis de FSH e LH são usualmente suficientes para fazer o diagnóstico. (3)

Ocasionalmente os exames hormonais podem estar normais, apesar de existirem fortes suspeitas clínicas de que a Síndrome de Klinefelter esteja presente. Procede-se então a análise do carótipo do sangue periférico. Se o seu resultado for negativo, necessita-se descartar a possível presença de mosaicismo e, nesse caso, indica-se a biópsia testicular que deve mostrará alterações histológicas nos túbulos seminíferos, com hialinização e fibrose. Embora cara e invasiva, a biópsia testicular também pode ser apropriada para pacientes que desejam saber se possuem células germinativas.(3)

CONCLUSÃO:

A alta prevalência observada na Síndrome de Klinefelter justifica a busca pela melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese desse distúrbio, ainda hipotéticos em muitos pontos.

Pelo fato de a maioria dos casos serem subdiagnosticados, perde-se a oportunidade de intervir no desenvolvimento corporal e cognitivo mais precocemente, acarretando danos graves à capacidade de convívio social do indivíduo afetado, uma vez que as manifestações clínicas evidenciam-se durante a puberdade.

As informações fornecidas aos pais através do aconselhamento genético devem esclarecê-los acerca das reais condições clínicas de seus filhos, afinal, os pacientes com Síndrome de Klinefelter, na sua grande maioria, podem viver normalmente. Mesmo os casos com manifestações clínicas, se manejados precocemente e de forma adequada, podem ter boa qualidade de vida e convívio social satisfatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Thompson M. W, Mcinnes R. R, Willard HF: Genética Médica, Quinta edição, RJ, editora Guanabara Koogan S.A, 1993, p.163-164.
- 2) Yenamandra A, Zhou X, Trinchitella L, Susin M, Sasty S, Mehta L: Renal Cell Carcinoma With X;1 Translocation in a Child With Klinefelter Syndrome. Am J Med Genet, 77:281-284, 1998.
- 3) Smith C.M. & Bremner W. J: Klinefelter Syndrome. Arch Intern Med, 158:1309-1314, 1998.
- 4) [Http://www.com.emedicine.com](http://www.com.emedicine.com)
- 5) Velidedeoglu HV; Demir Z, MD; Bozdogan MN,MD; Coskunfiarto K, MD; Kurtay A,MD;Turkguven V,MD:UncomunKlinefelter variant (49,xxxxy) with cleft palate. Annals of Plastic surgery, 39(2):213-215,1997.
- 6) Miller ME,MD; Sulkes S.MD : Setting Behavior individuals with Klinefelter Syndrome.Pediatrics, 82(1):115-117,1998.
- 7) Kruse et al:Genetic counseling in a patiente with xxy/xxxy/xy mosaic Klinefelter Syndrome:estimate of Sex cromossome, aberrationsin sperm before intracitoplasmatic sperm injection.Fertility e Sterility, 69(30):482-485,1998.
- 8) Mark HFL,PHD; Adler d,MD;Mousseau P,MD:Klinefelter Syndrome.Arch Pathol Lab Med, 123:261,1999.
- 9) Bielanska M, Tan Sea Lin, AO A: Fluorescence In-situ Hybridization of Sex Chromosomes in Sermatozoa and Spare Preimplantation Embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY Male. Hum Reprod, 15(2):440-444, 2000.
- 10)Tatum IV W. O, Passaro E. A, Elia M,Guerrini R, Ggeiron M, Genton P: Seizures in Klinefelter's Syndrome. Pediatr Neurol, 19(4):275-8, 1998.

- 11) Mroz K, Hassold T. J, Hunt P. A: Meiotic Aneuploidy in the XXY Mouse: Evidence That a Compromised Testicular Environment Increases The Incidence of Meiotic Errors. *Hum Reprod*, 14(5):1151-1156, 1998.
- 12) Mark V. Jarvi KA: The genetics of male infertility. *The Journal of Urology*, 156(4):1254-1256, 1996.
- 13) Slude RG, Mccollum D: The ay meiosis science, 289(5477): 254-255, 2000.
- 14) Shon MA, Mccaroll R, Murray AW: Requirement of spindle checkpoint for proper chromosome segregation in budding yeast meiosis. *Science*, 289(5477):300-303, 2000.
- 15) Gelehrter, TD. Principles of medical genetics. Editora Willians and Wilkins, second edition, 1998.
- 16) Vogel and Molusky. *Human Genetics, Problems and Approaches*. Third edition, editora springer, 1997.
- 17) Henebicq S; Pelletier R. Segregation of Sex chromosomes in a Klinefelter patient. *American society of reproductive medicine*. 2000, 73(4).
- 18) Viriant-Klun I, Zorn B, Ihan A, Peterlin B, Meden-vrtove H .Assesment of Spermatogenesis in 47 XXY Klinefelter patientes by DNA flow cytometry. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 14(5):1445, 1997.
- 19) Martin RH. Genetics of Human Sperm. *Journal of Assisted Reproduction & genetics*, 15(5):240-245, 1998.
- 20) Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, Gandy HM, Drucker WD. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res*. 1968;24:321-363.
- 21) Matsumoto AM. The testis and male sexual function. In: Wyngaarden JB, Smith L, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996:1325-1341.

- 22) Court Brown WM, Mantle DJ, Buckton KE, Tough IM. Fertility in an XY/XXY male married to a translocation heterozygote. *J Med Genet.* 1964;1:35-38.
- 23) Bender BA, Puck MH, Salbenblatt JA, Robinson A. Dyslexia in 47,XXY boys identified at birth. *Behav Genet.* 1986;16:343-354.
- 24) Amory J, Anawalt B, Bradley D, Paulsen C, Bremner WJ. *The Lancet.* 2000, 356(9226):333-335.
- 25) Smyth CM. Diagnosis and treatment of Klinefelter Syndrome. *Hosp. Pract.* 1999 15,34(10):111,115-116, 119-20
- 26) Wang C, Baker HWG, Burger HG, DeKretser DM, Hudson B. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1975;4:399-411.
- 27)Rochira V; Balestrieri A; Madeo B. Congenital adrenal hiperplasia in a man with Klinefelter Syndrome. *International Journal of Andrology.* 2000, 23:20-23.
- 28) Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Marin P, Rossato M. Analysis of Meiosis in Intratesticular Germ Cells from subjects Affected by Classic Klinefelter's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999, 84(10):3807-3810.
- 29) Schibler D, Brook CGD, Kind HP, Zachmann M, Prader A. Growth and body proportion in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. *Helv Paediatr Acta.* 1974;29:325-333.
- 30) Tanner JM, Prader A, Hubich H, Ferguson-Smith MA. Genes in the Y chromosome influencing the rate of maturation in men: skeletal age studies in children with Klinefelter's (XXY) and Turner's (XO) syndromes. *Lancet.* 1959;2:141-144.
- 31) Hsueh WA, Hsu TH, Federman DD. Endocrine features of Klinefelter's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1978;57:447-461.

- 32) Bizzarro A, Valentini G, DiMartino G, Dapoute A, De Bellis A, Iacono G. Influence of testosterone on clinical and immunological features of autoimmune disease associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:332-336.
- 33) Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP, Riconda DL. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991;30:167-172.
- 34) King RA, Potter JI, Motulsky AH. *The Genetic Basis of Common Disease.* New York, NY: Oxford University Press; 1992:876-894.
- 35) Muir C, Waterhouse J, Mack T. Cancer incidence in five continents. *Int Agency Res Cancer.* 1987;5:882-883.
- 36) Fire-Setting Behavior in Individuals With Klinefelter Syndrome. *Pediatrics,* 82(1):115-117, 1988.
- 37) Klinefelter's syndrome. *The Lancet,* 1998.
- 38) Linden MG; Bender BG, Phd; Robinson A, MD: Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics,* 96(4):672-682, 1995.
- 39) Mark et al: A variant Klinefelter syndrome patient with a 47,XXY karyotype studied by G-banding and fluorescence in situ hybridization. *Exp Mol Pathol,* 67(1):50-56, 1999.
- 40) Sheridan MK; Radlinski SS; Kennedy MD: developmental outcome in 47,XXXY, Klinefelter Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology,* 32:528-546, 1990.
- 41) Racliffe S: Long Term Outcome in children of Sex chromosome abnormalities. *Archives of Disease in Childhood,* 80 (2):192-195, 1999.
- 42) Chambers T L, Buchanan C. R: Abnormalities of Growth and Development in Puberty. *Journal of the Royal College of Physicians of London,* 34(2):141-146, 2000.

43) D'apuzzo A, Casoli E, Sperlongano P, Esposito D, Rea M. T, Ventre I, Zarrili S, Venedito T: Presence of Spermatogenesis in a Patient With Klinefelter Syndrome: PO 31. *International Journal of Andrology Supplement*, 19(1):43, 1996.