

Casos Clínicos

Síndrome de Klinefelter

– Caso Clínico

e Revisão da Literatura

José Eduardo Carrasquinho*, M. Ferreira Coelho**, Miguel Lourenço*, Bruno Graça*

Serviço de Urologia – Hospital Fernando Fonseca – Director: Dr. Carrasquinho Gomes – Amadora

* Interno Complementar de Urologia

** Assistente Hospitalar de Urologia

Resumo

O síndrome de Klinefelter apresenta, na maioria dos casos, um quadro clínico caracterizado por hipogonadismo hipergonadotrófico, azoospermia, atrofia testicular de consistência firme, hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e ginecomastia. Apresentamos um doente de 33 anos que recorre à consulta por orquialgia direita, sem outras queixas. No exame físico apenas se constatou atrofia testicular de consistência firme. Efectuamos uma breve revisão da literatura a respeito do tema.

Abstract

The klinefelter's syndrome is characterized, in the majority of patients, by a clinical picture of hypergonadotropic hypogonadism, azoospermia, small firm testis, underdevelopment of secondary sex characteristics and gynaecomastia. We state a case report of a 33 year-old male who presented with right orchialgia, without other complains. The physical exam only revealed small firm testis. The authors review the scientific literature on the subject.

Keywords: Hypergonadotropic hypogonadism; Infertility; Klinefelter's syndrome

Correspondência:

José Eduardo Neto
Carrasquinho
e-mail: jecarrasquinho@
netcabo.pt

Introdução

A incidência de anomalias cromossómicas em homens inférteis é de 5 a 6% [1]. Destas 4.2% reportam-se aos cromossomas sexuais e 1.5% são autossómicas. No entanto, na população geral esta incidência é de apenas 0.14 e 0.25% respectivamente com um total de 0.38% de anomalias cromossómicas [2]. A probabilidade de uma anomalia cromossómica aumenta com o grau

de deficiência na espermatogénese e neste contexto deverá ser oferecido um estudo de cariótipo a todos os homens que procurem tratamento de fertilidade com recurso a técnicas de reprodução assistida [3]. O síndrome de Klinefelter, descrito desde 1942, resulta na maioria dos casos de uma alteração genética com cariótipo 47,XXY. Não obstante existem outras variantes genéticas raras - 48,XXYY; 48,XXXXY; 49,XXXYY; 49,XXXXY. Ocorrem ainda casos de mosaicismo (46,

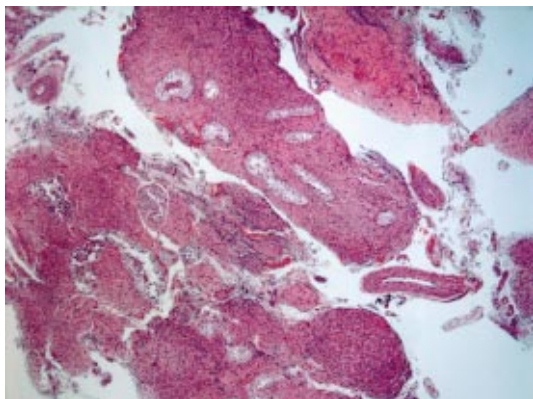


Figura 1

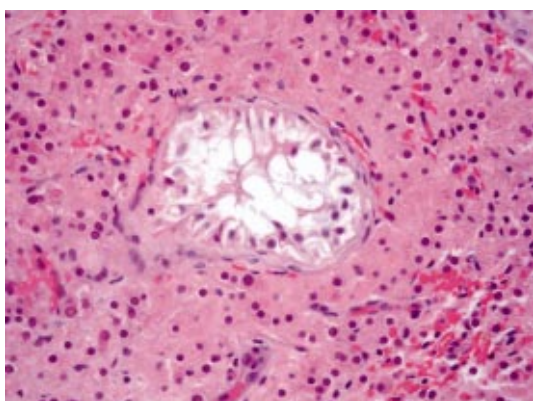


Figura 2

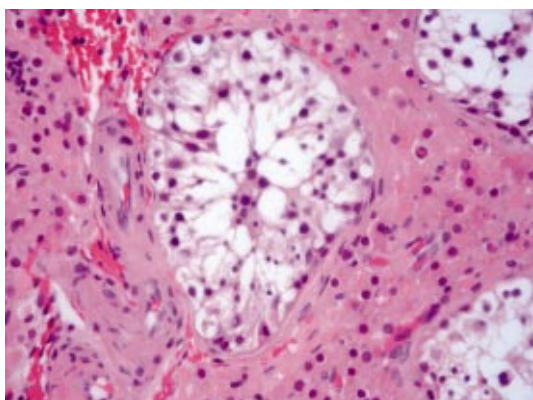


Figura 3

XY/47,XXY; 46,XY/48,XXXY e 47,XXY/48,XXXY) e outros muito involgares que resultam da adição de cromossomas X estruturalmente anómalos como por exemplo 47,X,i(Xq)Y e 47,X,del(X)Y. Esta é a alteração nos cromossomas sexuais mais comum, afectando entre 1/500 e 1/1000 dos nascimentos dependendo das séries. Destes apenas 25% são diagnosticados durante a vida e menos de 10% antes da puberdade [4,5]. O fenótipo mais comum consiste num hipogonadismo hipergonadotrófico, azoospermia, atrofia testicular de consistên-

cia firme, hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários geralmente associado a ginecomastia e desproporção morfológica entre o tronco e os membros. Nas variantes mais extremas observam-se outras anomalias muito marcadas, particularmente a nível neuropsiquiátrico.

Caso Clínico

Apresentamos um homem de 33 anos de idade cujo motivo de consulta foi um quadro de orquialgia direita sem outra sintomatologia. Não apresentava antecedentes pessoais de relevo clínico e ao exame físico apenas se constatou uma diminuição bilateral e simétrica do volume testicular de consistência firme, com normal diferenciação dos caracteres sexuais secundários e sem evidência de ginecomastia ou quaisquer outras alterações relevantes. O ecodoppler testicular apenas revelou nódulo hipoeogénico central do testículo direito e redução do volume testicular, medindo o testículo direito 1,31*1,07cm e o esquerdo 1,73*0,79cm. O estudo analítico evidenciou uma elevação das gonadotrofinas com LH 28,51 mUI/ml e FSH 40,9 mUI/ml, níveis de testosterona normais (391 ng/dl) e ligeiro aumento da prolactina (26,84 ng/dl) sendo os restantes parâmetros normais, nomeadamente os marcadores tumorais. O espermograma revelou azoospermia. Foi efectuada uma RMN cerebral que não revelou alterações. Propôs-se ao doente uma biópsia testicular para esclarecimento e avaliação prognóstica da sua azoospermia tendo este concordado e que revelou histologicamente uma hiperplasia de células de Leydig, hialinização dos túbulos seminíferos e paragem da espermatogénese na fase de espermatídeo [fig. 1-3]. Perante o quadro clínico e a vontade do doente de posteriormente recorrer a técnicas de reprodução assistida foi pedido o cariótipo que revelou 47,XXY [fig. 4,5].

Discussão

O mecanismo determinante da deficiência androgénica não é ainda totalmente conhecido e cerca de 20% dos doentes apresentam níveis de testosterona normais. Esta aumenta durante a adolescência mas por volta dos 15 anos os seus valores descem abaixo do limiar da normalidade [6]. É variável o grau de disfunção das células de Leydig cujo número relativo em geral se apresenta aumentado simulando um tumor de células de Leydig [7]. A manifestação cardinal deste síndrome

resulta da incapacidade das células germinativas sobreviverem em testículos aneuploides, com a puberdade a desencadear a sua extinção ao invés da sua normal proliferação para colonizar os túbulos seminíferos. Assim é habitual a hialinização, esclerose e atrofia dos túbulos seminíferos e ausência quase completa de células germinativas [8]. Deste modo os testículos são firmes em contraste com a consistência mole dos mesmos nos doentes em que o dano testicular ocorreu após o início da espermatogénese resultando no colapso dos túbulos seminíferos. Representa uma importante causa de infertilidade associada a 14% das azoospermias [9]. A ginecomastia está presente em 80 a 90% dos casos em alguma fase da vida, com alterações associadas variáveis no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, essencialmente devido a um aumento do ratio estradiol/testosterona. Em cerca de 80% a 90% dos doentes o cariótipo é do tipo 47,XXY e estima-se que 10 a 20% dos pacientes apresentem mosaïcismo (47,XXY/46,XY), com formas mais leves da patologia. Podemos admitir um efeito “gene-dose”, em relação com o número de cromossomas em excesso, no que diz respeito à gravidade das alterações físicas e em particular às disfunções neuropsiquiátricas destes doentes [10]. Estão descritas diversas co-morbilidades associadas a este síndrome sendo o risco global de uma hospitalização superior em 69% comparativamente à população geral [11]. As patologias mais comumente associadas a este síndrome são: malformações congénitas, diabetes, anemia, osteoporose, hipotiroidismo, infecções do trato urinário e especialmente algumas



Figura 4

neoplasias nomeadamente da mama, tumores de células germinativas retroperitoneais e mediastínicos, do pulmão e linfoma não-hodgkin [11, 12]. Dois estudos destinados a avaliar a mortalidade global em doentes com este síndrome estimaram um risco acrescido de morte por carcinoma da mama e pulmão, diabetes, doenças vasculares, doença cardíaca não isquémica, AVC, doenças respiratórias e isquémia intestinal, com uma esperança de vida 2.1 anos inferior à média geral [13, 14].

O tratamento fundamenta-se na terapia de reposição hormonal com testosterona, de acordo com as exigências clínicas de cada caso. Esta terapêutica deve ser iniciada o mais cedo possível afim de minorar os sinto-



Figura 5

mas e as sequelas da deficiência androgénica, não tendo no entanto qualquer efeito positivo na fertilidade [15, 16]. Dado que a ginecomastia não é influenciada pela terapêutica hormonal, deve efectuar-se o encaminhamento do doente para tratamento por cirurgia plástica [17]. Em alguns casos é possível proceder a técnicas de reprodução assistida com sucesso, mesmo em doentes sem mosaïcismo, tendo sido descrita uma frequência de gravidez bem sucedida superior a 20% [18]. Todavia os doentes com síndrome de Klinefelter apresentam uma probabilidade não desprezível de produzir gâmetas 47,XXY ou com outras alterações cromossómicas, presumivelmente devido ao comprometimento do ambiente testicular, chegando a incidência destas aos 20% em algumas séries [19,20]. Deste modo, antes de ser realizada fertilização in-vitro/injecção intracitoplasmática de espermatozóide, deverá ser efectuado um diagnóstico pré-implantação ou amniocentese com análise de cariótipo se o primeiro for impossível. [21].

Conclusão

Trata-se de uma apresentação algo tardia e pouco comum desta patologia, que segundo dados recentes 75% dos casos não são diagnosticados e cuja frequência não é de forma alguma desprezível como causa de infertilidade. Em resultado das apresentações clínicas atípicas deste síndrome é necessário um elevado grau de suspeição e a caracterização do cariótipo de indivíduos com azoospermia que procurem técnicas de reprodução assistida.

Bibliografia

- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*. 1998; 70: 397-411.
- Van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al.. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*. 1996; 11 (Suppl 4): 1-24.
- Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res*. 2005; 111 (3-4): 317-36.
- Nielsen J, Wohlert M 1990 Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 26: 209-223
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH 2003 Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 622-626
- Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res* 1985; 19: 82-86.
- Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelters syndrome. *Clin Endocrinol Oxf*. 1975;4:399-411.
- Aksglaede L, Wikstrom AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb; 12(1):39-48. Epub 2005 Sep 19.
- Therman ESM. Human Chromosomes: Structure, Behavior and Effects. New York: Springer-Verlag; 1993
- Delisi LE, Maurizio AM, Svetina C, Ardekani B, Szulc K, Nierenberg J, Leonard J, Harvey PD 2005 Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 135:15-23
- Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter Syndrome: A Danish Register Study Based on Hospital Discharge Diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr; 91 (4): 1254-60. Epub 2006 Jan 4
- A.J. Swerdlow, M.J. Schoemaker, C.D. Higgins, A.F. Wright, P.A. Jacobs. Cancer Incidence and Mortality in Men With Klinefelter Syndrome: A Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1204-1210, 2005
- Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, Fordyce A, Youings S 2001 Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 65: 177-188
- Price WH, Clayton JF, Wilson J, Collyer S, De Mey R 1985 Causes of death in X chromatin positive males (Klinefelter's syndrome). *J Epidemiol Community Health* 39: 330-336
- Nieschlag E, Behre HM. Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 3rd edn. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2004: 375-404.
- Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 857-75.
- Nieschlag E, Behre HM, Meschede D, Kamischke A. Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, eds. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*, 2nd edn. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 143-76.
- Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertil Steril*. 2004 Oct; 82 (4): 775-9.
- Mroz K, Hassold TJ, Hunt PA. Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised environment increases the incidence of meiotic errors. *Hum Reprod* 1999; 14: 1151-56.
- Guttenbach M, Kohn FM, Engel W, Schmid M. Meiotic nondisjunction of chromosomes 1, 17, 18, X and Y in men more than 80 years of age. *Biol Reprod* 2000; 63: 1727-29.
- Martini E, Geraedts JPM, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramaekers FC, et al.. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod*. 1996; 11: 1638-1643.