

Síndrome de Klinefelter no Adulto: Um Caso e Revisão Breve

Klinefelter's Syndrome in the Adult: Case Report and Review

Autores:

Catarina Gameiro¹, Patena Forte², Fortunato Barros³

Instituições:

¹Interno do Internato Médico de Urologia do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central;

²Assistente Hospitalar de Urologia do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central;

³Assistente Hospitalar Graduado de Urologia do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Correspondência:

Catarina Diogo Gameiro

Serviço de Urologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua José António Serrano, 1150-199 Lisboa

e-mail: cdgameiro@gmail.com

Data de Submissão: 1 de Fevereiro de 2011 | Data de Aceitação: 12 de Agosto de 2011

Resumo

Introdução: O diagnóstico de Síndrome de Klinefelter é habitualmente tardio (na idade adulta), devido à paucidade de sintomas e amplo espectro clínico e fenotípico, e é frequentemente feito na sequência do estudo de causas de infertilidade. Volume testicular reduzido e azoospermia são as características clínicas mais prevalentes.

Caso Clínico: Este artigo descreve o caso clínico de um homem de 40 anos de idade, saudável, que recorreu à consulta de Urologia por testículo esquerdo retráctil e doloroso. Na sequência da avaliação destas queixas foi feita uma ecografia escrotal que mostrou heterogeneidade e atrofia testicular, bem como imagem nodular do testículo direito. Analiticamente, tinha marcadores tumorais normais e o estudo hormonal mostrou diminuição do valor de testosterona e aumento de FSH e LH. Para além disso, o espermograma revelou azoospermia. Foi feita orquidopexia à esquerda e biópsia testicular que mostrou hipertrofia das células de Leydig, sem atipias. O cariótipo feito posteriormente mostrou presença de um cromossoma X supra-numerário em todas as células, compatível com diagnóstico de Síndrome de Klinefelter.

Discussão e Conclusão: O estudo da infertilidade é frequentemente aquilo que conduz ao diagnóstico desta síndrome, caracterizada por diminuição das dimensões dos testículos, azoospermia, diminuição do valor sérico de testosterona e alteração do desenvolvimento sexual secundário. É importante o acompanhamento dos doentes para despiste de outras patologias que lhe estão associadas (neoplasia

do testículo e da mama, osteoporose), tratamento com suplementação androgénica, quando indicado, e tratamento da infertilidade. Apesar da obtenção de resultados animadores em doentes com espermatozoides identificados na biópsia testicular, por extração (TESE, *testicular sperm extraction*) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), estes restringem-se apenas a alguns centros com experiência.

Palavras-chave: Síndrome de Klinefelter, azoospermia, cariótipo, infertilidade.

Abstract

Introduction: *Klinefelter Syndrome's diagnosis is usually made postpubertally, due to the paucity of symptoms and broad clinical and phenotypical spectrum, and is often made during the study of causes of male factor infertility. A reduced testicular volume and azoospermia are the most frequent clinical features.*

Clinical Case: *This article reports the case of a healthy 40 year old male with a painful and retractile left testis. A physical exam, laboratorial tests and scrotal ultrasound were performed. The ultrasound showed an atrophic and heterogeneous left testicle, as well as a nodular lesion in the right one. The tumor markers were normal and there was a diminished testosterone level, with increased FSH and LH. Moreover, the spermogram showed azoospermia. An orchiopexy was performed on the left testis, as well as a biopsy which revealed Leydig cell's hypertrophy without atypical cells. The karyotype that was later performed*

demonstrated the presence of a supernumerary Y chromosome in all cells, in accordance with the diagnosis of Klinefelter's Syndrome.

Discussion and Conclusions: *The study of infertility is often what leads to the diagnosis of Klinefelter's Syndrome, characterized by reduced testicular volume, azoospermia, lower testosterone levels, and abnormal secondary sexual differentiation. It is important to follow these patients to exclude other diseases that are associated with it (testis and breast cancer, osteoporosis), to treat them with testosterone supplements when indicated, and to treat cases of infertility. Although encouraging results have been obtained in patients with sperm identified in testicular biopsy (TESE, testicular sperm extraction) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), these are accomplished only in some experienced centers.*

Key-words: *Klinefelter's Syndrome, azoospermia, karyotype, infertility.*

Introdução

A síndrome de Klinefelter é uma patologia cujo diagnóstico se faz, frequentemente, na idade adulta e, muitas vezes, na sequência do estudo de causas de infertilidade. Não é, no entanto, uma patologia que se observe em consulta de Urologia Geral com grande regularidade, requerendo contexto e suspeição clínica para o seu diagnóstico. A propósito de um caso diagnosticado na sequência de queixas inespecíficas do aparelho genito-urinário, o presente artigo resume sumariamente esta patologia, incluindo a sua fisiopatologia, apresentação clínica e abordagem nos quadros de infertilidade.

Caso Clínico

O doente avaliado é um homem de 40 anos de idade, inspector de actividades económicas, sem antecedentes pessoais relevantes conhecidos, que recorreu a uma consulta de Urologia por queixas de testículo retráctil e doloroso à esquerda com vários meses de evolução, com dor esporádica ligeira, que não relacionava com factores de agravamento. Não apresentava queixas de disfunção eréctil (DE), diminuição da libido, nem queixas miccionais, nomeadamente polaquiúria, ardor miccional, hematúria ou outras. Da observação geral destacaram-se presença de ginecomastia ligeira, distribuição adiposa ginecóide e rarefação pilosa. No exame objectivo identificaram-se testículos pequenos (cerca de 15mm de maior eixo) e de consistência mole, de localização normal e forma e contorno regulares, sem sinais inflamatórios. Para o estudo complementar do caso foram feitos exames imagiológicos e laboratoriais dirigidos.

A ecografia escrotal mostrou “gónadas atróficas com parênquima francamente heterogéneo, testículo direito com imagem nodular hiperecogénica de 4mm”.



Figura 1) Ecografia escrotal: testículo esquerdo



Figura 2) Ecografia escrotal: testículo direito com imagem nodular parenquimatosa hiperecogénica 4mm

A ecografia transrectal identificou um volume prostático de 25cc, com colo vesical aberto e não deformado, integridade capsular e vesículas seminais simétricas, ingurgitadas e sem alterações estruturais, nomeadamente lesões ocupando espaço, e os exames renal e vesical foram normais.

Os marcadores tumorais tinham valores no intervalo normal (β -HCG 0,4mUI/ml; α -FP 1,73UI/ml; LDH 339,4UI/l).

Foi também feito o estudo hormonal do doente, tendo-se identificado valor sérico normal de prolactina (11,0ng/ml; valores de referência, VR 2,3-11,5ng/ml), valores aumentados de FSH (23,5UI/l; VR 1,27-9,26mUI/ml) e LH (14,6UI/l; VR 1,24-8,62mUI/ml), com testosterona total diminuída (25,4ng/ml; VR 40,0-80,0ng/dL) e testosterona livre normal (9,16pg/ml; VR 12,0-40,0pg/ml).

O espermograma feito mostrou um volume de ejaculado de 2,5ml, com cor branco turvo e contagem de espermatozoides nula (não se identificou qualquer espermatozoide).

Para o tratamento das queixas de dor escrotal, que motivou originalmente a recorrência à consulta foi feita orquidopexia à esquerda. Fez-se, simultaneamente, biopsia testicular excisional bilateral para análise histopatológica do nódulo hiperecogénico do testículo direito e para estudo de causas de azoospermia. Ainda que, tratando-se de um caso de infertilidade primária, não foi programada criopreservação de espermatozoides por recusa do doente. O exame histológico identificou hiperplasia de células de Leydig, sem atipias celulares, com material hialino preenchendo os túbulos seminíferos. Não foram observados espermatozoides.

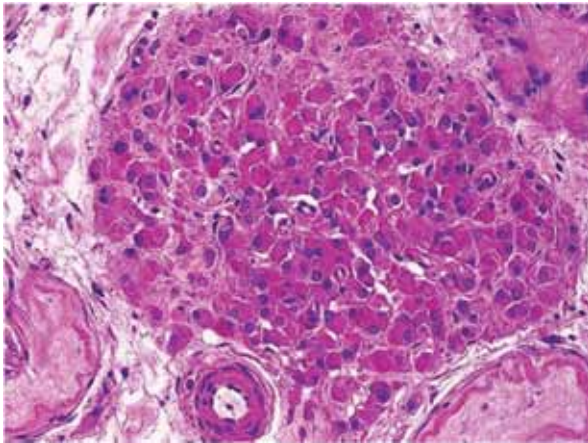


Figura 3) Biopsia do testículo direito: imagem de grande ampliação (hematoxilina-eosina) mostra aparente hiperplasia de células de Leydig, sem atipias

Finalmente, o cariótipo no sangue periférico identificou presença de um cromossoma X supra-numerário em todas as células, pelo que foi feito o diagnóstico de Síndrome de Klinefelter.

O doente foi enviado a um Centro de Reprodução Assistida, para aconselhamento, e, também, a consulta de Psicologia, mantendo-se a vigilância em consulta de Urologia.

Discussão

A síndrome de Klinefelter é a mais frequente alteração na diferenciação sexual diagnosticada, com uma prevalência de 1/500 a 1/1000 na população masculina em geral¹.

O diagnóstico faz-se pelo cariótipo que mostra pelo menos um cromossoma Y e polissomia X (dois ou mais cromossomas) em indivíduos do sexo masculino. A dissomia do X é a variante mais comum (47, XXY) e pode ocorrer em todas as células ou, em cerca de 10% dos casos, na forma de mosaico^{2,3}.

Etiologicamente, a patologia deve-se, na maioria dos casos, à não disjunção do cromossoma X durante a meiose, que resulta numa alteração cariotípica (47, XXY;

48, XXYY; 49, XXXYY; 48, XXXY; 49, XXXXY; mosaico 46, XY/47, XXY), num padrão hormonal aberrante³, e falência espermatogénica com expressão variável (a infertilidade é o padrão mais frequente²). A síndrome foi descrita em 1942 por Klinefelter, Reifenstein e Albright, que a caracterizaram pela presença de eunucoidismo, ginecomastia, azoospermia, aumento dos níveis de gonadotrofina e testículos pequenos de consistência firme. Apenas 17 anos mais tarde, em 1959, Jacobs e Strong associaram ao fenótipo clássico descrito a presença do cariótipo 47, XXY⁴. A grande diversidade fenotípica destes doentes resulta da variabilidade de padrões genéticos possíveis, e é causa de diagnósticos tardios nos doentes com formas pouco exuberantes da doença, mas descrevem-se classicamente doentes com testículos de pequenas dimensões (diâmetro bipolar inferior a 3,5cm), alteração do desenvolvimento sexual secundário, nomeadamente rarefacção pilosa, ginecomastia, menor desenvolvimento muscular, distribuição adiposa de tipo feminino, membros inferiores com um comprimento desproporcional, e frequentemente défice cognitivo ligeiro a moderado^{3,6}. A paucidade de sintomas justifica que apenas 10% dos diagnósticos sejam feitos antes da puberdade¹.

O estudo hormonal mostra níveis reduzidos de androgénios em cerca de 50% dos doentes⁶, níveis aumentados de LH e FSH e aumento do valor de estradiol. A azoospermia é o achado habitual no espermograma (excepto no mosaicismo) e a causa de infertilidade nestes doentes⁷.

Histologicamente, a biopsia testicular tem a falsa aparência de hiperplasia das células de Leydig – cujo número pode, na realidade, estar reduzido – que são funcionalmente deficitárias, e degeneração dos túbulos seminíferos, que são substituídos por material hialino⁶.

O risco de tumor do testículo, tumores extra-testiculares de células germinais e cancro da mama está aumentado nestes doentes. Têm simultaneamente risco aumentado de doenças autoimunes, osteopenia (por diminuição dos níveis de testosterona e hiperestrogenismo relativo) e trombose venosa profunda³.

O tratamento destes doentes passa pela suplementação androgénica para aumento da libido, quando os doentes o manifestam como queixa, ou para prevenção ou tratamento de outras queixas atribuíveis ao hipoandrogenismo de que é também exemplo a disfunção erétil, mamoplastia de redução para tratamento da ginecomastia, vigilância e rastreio de tumor do testículo e da mama³.

O motivo de recorrência à consulta de Urologia é, frequentemente, a infertilidade, por falência testicular primária³ (afecta 97% dos doentes). Em geral, os doentes sem evidência de mosaicismo são considerados estéreis. No entanto, ocasionalmente, podem existir focos isolados de espermatogénese e há casos raros em que podem ser identificados

espermatozoides no ejaculado de adultos com Síndrome de Klinefelter. Há casos descritos de gravidez com esperma ejaculado em doentes sem mosaicismos desde 1997⁸. Nos doentes com Síndrome de Klinefelter não é prática de rotina a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), e a técnica é utilizada e defendida apenas em alguns centros com experiência. Este método é aplicável nalguns casos de azoospermia, uma vez que estão presentes espermatozoides em cerca de metade dos doentes com cariótipo 47, XXY, que podem ser colhidos por microcirurgia após biopsia do testículo (TESE, *testicular sperm extraction*)^{1, 3, 9, 10}.

Quando o diagnóstico é feito na infância, é recomendada a criopreservação de esperma em centros de referência¹¹, uma vez que se supõe que os doentes nascem, na sua maioria, espermatozógenos, e é no início da puberdade, quando se inicia a espermatogénese, que há apoptose maciça das espermatogónias. A fase ideal para criopreservação não está, no entanto, definida, tendo que se determinar caso a caso. Quando a colheita de espermatozoides no ejaculado não é possível devido a azoospermia, pode prosseguir-se, como referido, para biopsia testicular e eventual TESE. Pode ser feita a ICSI, embora a probabilidade de sucesso seja menor do que para infertilidade por outras causas^{1, 12, 13}. Foram descritos nos últimos 15 anos, por esta técnica, 101 nascimentos com cariótipo normal, de pai com síndrome de Klinefelter¹.

Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram que participaram no corrente trabalho e se responsabilizam por ele. Declaram, ainda, que não existem, da parte de qualquer um deles, conflitos de interesse nas afirmações proferidas no presente artigo.

Referências

1. Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutical update. *Sex Dev* 2010;4(4-5):249-58.
2. Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest

- H, Griffin DK. The genetic basis of infertility. *Reproduction* 2003;126:13-25.
3. Paduch DA, Fine RG, Bolyakov A, Kiper J. New concepts in Klinefelter's syndrome. *Curr Opin Urol* 2008;18(6):621-7.
4. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res* 1968;24:321-63.
5. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364(9430):273-83.
6. Sigman M, Jarow J. Male Infertility. In: Walsh PC, Petik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2007:609-53.
7. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update* 2003;9(4):319-30.
8. Hinney B, Guttenbach M, Schmid M, Engel W, Michelmann HW. Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection with sperm from a man with a 47,XXY Klinefelter's karyotype. *Fertil Steril* 1997;68:718-20.
9. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997;12:80-6.
10. Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod* 1997;12:80-6.
11. Krausz C, Forti G. Sperm cryopreservation in male infertility due to genetic disorders. *Cell Tissue Bank* 2006;7(2):105-12.
12. Palermo GD, Schlegel PN, Sillis ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, Rosenwaks Z. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:588-90.
13. Palermo G, Schlegel P, Hariprasad J, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999;1(3):741-8.