

*Frederico F.R. Maia
Andréa Z. Coelho
Cristina G. Andrade
Levimar R. Araújo*

*Clínica de Endocrinologia e
Metabologia, Hospital
Universitário São José,
Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 13/07/01
Revisado em 18/09/01
Aceito em 07/12/01*

RESUMO

A síndrome de Klinefelter (SK) resulta de uma deficiência genética com cariótipo 47,XXY, que pode levar ao hipogonadismo hipergonadotrófico, azoospermia e hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. O mecanismo exato que determina a deficiência androgênica não é ainda totalmente conhecido, sendo variável o grau de disfunção das células de Leydig. É uma doença de curso crônico com sérias repercussões sobre o aparelho reprodutor masculino, sendo importante causa de infertilidade em nível mundial. Apresentamos um homem de 33 anos de idade que evoluiu com ginecomastia bilateral, progressiva e dolorosa, hipogonadismo hipergonadotrófico e labilidade emocional decorrente do quadro. A presença de sinais e sintomas de deficiência de androgênios aliados à demonstração de cariótipo 47,XXY levaram ao diagnóstico de SK, envolvendo o paciente em uma rara síndrome com infertilidade, feminização e suas implicações biopsicossociais. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:306-309**)

Descritores: Hipogonadismo hipergonadotrófico; Infertilidade; Síndrome de Klinefelter

ABSTRACT

Late Diagnosis of Klinefelter's Syndrome – Case Report.

Klinefelter's syndrome (KS) results from a genetic deficiency (karyotype 47,XXY) that can lead to hypergonadotropic hypogonadism, azoospermia and underdevelopment of secondary sex characteristics. The exact mechanism that determines the androgenic deficiency is not yet understood, and the degree of Leydig cell dysfunction is variable. KS is a chronic disease with serious repercussions over the male reproductive system and also an important cause of infertility worldwide. We report on a 33 year-old male patient with progressive bilateral and painful gynecomastia, hypergonadotropic hypogonadism and associated emotional disturbances. The presence of signs and symptoms of androgen deficiency along with the demonstration of a 47,XXY karyotype led to the diagnosis of KS involving the patient in an uncommon syndrome of infertility and feminization and its biopsychosocial implications. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3: 306-309**)

Keywords: Hypergonadotropic hypogonadism; Infertility; Klinefelter's syndrome

A SÍNDROME DE KLINEFELTER (SK) é um estado intersexual, determinado geneticamente pela duplicação do cromossomo X, caracterizada por alterações tardias que se tornarão evidentes após a puberdade (1).

É uma forma de manifestação de ginecomastia, estimando-se sua incidência em 1 caso para cada 850 homens (2). Consiste em uma das causas mais importantes de infertilidade masculina e hipogonadismo primário em nosso meio (3,4). Cerca de 10% dos azoospermicos são portadores de SK (5).

Objetiva-se alertar a classe médica da importância do diagnóstico precoce e tratamento da doença, o que permite minimizar os riscos de infertilidade, feminização e as implicações biopsicossociais da SK.

RELATO DO CASO

CPR, 33 anos, masculino, casado, natural e procedente de Belo Horizonte (MG), foi encaminhado ao serviço de endocrinologia pela equipe cirúrgica da Santa Casa de Belo Horizonte, em 1995, para avaliação de ginecomastia.

O paciente queixava-se de aumento progressivo da mama direita há cerca de três anos, com aumento subsequente da mama esquerda, com dor local e ausência de galactorréia, associados à atrofia testicular, além de sinais de labilidade emocional decorrente do quadro.

A história pregressa revelou passado de poliomielite sem seqüelas, etilismo grave (cerca de 300mg de álcool/dia) cessado há onze anos, não fazendo uso de medicação alguma, com presença de características sexuais preservadas, sem alteração da libido.

Ao exame clínico o paciente apresentava biotipo eunucóide (longilíneo com predomínio do segmento inferior), com altura de 170cm, peso de 76kg e índice de massa corporal (IMC) de 26kg/m². O exame do aparelho genitourinário revelou padrão masculino de distribuição de pêlos, testículos endurecidos, firmes e de volumes reduzidos (menor que 5ml) e mamas do tipo G5P5B3-4, com presença de tecido glandular peri-areolar. Na ocasião, os níveis pressóricos foram compatíveis com hipertensão arterial sistêmica leve (grau I), sem controle medicamentoso.

Os exames laboratoriais revelaram níveis plasmáticos elevados do hormônio estimulador de células intersticiais (15,2UI/L, VN: 1,1-11,7), hormônio folículo estimulante (18UI/L, VN: 0,9-15), testosterona livre (9,5ng/dl, VN: 18-55), espermograma (volume: 4,0ml e pH 8) com ausência de espermatozoides ao exame direto e após centrifugação e níveis plasmáticos normais de prolactina, estradiol e β -HCG. Os exames de glicose, hemograma e raio-X de sela túrcica não apresentaram alterações. Optou-se pela realização de biópsia testicular bilateral, que demonstrou túbulos seminíferos fibrosados e hialinizados, hiperplasia de células de Leydig e túnica albugínea espessada por fibrose. O quadro histológico e o diagnóstico de azoospermia secretora bilateral indicava síndrome de Klinefelter, o que foi confirmado pelo cariótipo 47,XXY do paciente.

O tratamento consistiu da administração de Durateston®, por via intramuscular, com intervalos de

21 dias. Foi realizada correção cirúrgica de ginecomastia (pHRS). Após seis anos de acompanhamento, observou-se melhora do quadro clínico, com redução da mama, redução dos níveis séricos de ICSH, aumento da disposição para atividades gerais, maior vigor físico e sexual, segundo relato do paciente, com estabilidade emocional e melhora da qualidade de vida.

DISCUSSÃO

A SK, uma das primeiras anormalidades cromossômicas descritas, resulta de uma alteração genética, com cariótipo 47,XXY, levando ao hipogonadismo hipergonadotrófico, azoospermia e hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Existem cinco tipos de erros genéticos, variantes da SK. Um caso de variante 48,XXXY sem mosaicismo, associado a retardo mental e estrabismo foi descrito na Colômbia, sendo a forma genética mais rara da síndrome (5).

O mecanismo exato que determina a deficiência androgênica não é ainda totalmente conhecido, sendo variável o grau de disfunção das células de Leydig. A redução dos níveis plasmáticos de testosterona é o fator indutor da ginecomastia (6). No caso relatado, a ginecomastia foi o primeiro sinal da doença, evoluindo com dor e crescimento mamário bilateral. Essa alteração da mama é menos frequente no hipogonadismo secundário e, no primário, se deve à produção elevada de estradiol pelo testículo devido à hiperestimulação de ICSH e FSH. O hipogonadismo primário consiste na falência testicular de origem específica, podendo ser ocasionado por SK, defeitos enzimáticos da síntese de testosterona, processos inflamatórios (orquites), trauma testicular e granulomatose gonadal. O acometimento dos testículos promove a redução dos níveis séricos de testosterona, culminando com o desenvolvimento de ginecomastia na presença de níveis elevados de ICSH e FSH, ocasionando o quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico (7).

A ginecomastia também pode estar presente em casos de hipogonadismo secundário e se caracteriza por um estado de hipogonadotrofismo. As alterações ocorrem na hipófise e no hipotálamo, promovendo deficiência de produção e/ou secreção de hormônios gonadotróficos, que culminam com a redução dos níveis séricos de ICSH e FSH, levando à hipoestimulação dos testículos. O quadro clínico clássico é composto de ginecomastia e atrofia testicular. Pode ser causado por diversas doenças como panhipopituitarismo, neoplasias de hipófise, doenças infiltrativas (sarcoideose e histiocitose de Langerhans), encefalites e trauma (8). No caso descrito, a possibilidade de hipogonadismo secundário foi excluída após o exame de

raio-X de sela túrcica normal, com níveis séricos elevados de hormônios gonadotróficos (ICSH e FSH).

Em estudo realizado em 2000, no Chile, Devoto e cols. (9) investigaram as causas de infertilidade em 257 homens através de exame testicular, espermograma, níveis séricos de ICSH e FSH e biópsia testicular quando indicada. Observaram um baixo índice de hipogonadismo secundário (3,5%) em relação à SK (8,9%), sendo essa a causa mais comum de infertilidade por hipogonadismo primário nesses serviços (9).

Segundo a literatura, a ginecomastia está presente em 80 a 90% dos casos, sendo que em 31,25% dos pacientes o cariótipo é do tipo 47,XXY (6). Em um estudo norte-americano que envolveu 34 pacientes com ginecomastia a esclarecer, em 3 (8,8%) casos o sintoma se devia à SK (8). A deficiência de androgênios leva também à redução da massa testicular e azoospermia, em consonância com o caso descrito (10). Na República da Coreia, o estudo de 9 pacientes com azoospermia revelou 6 (66,7%) novos portadores dessa síndrome (11). Além dessas alterações, percebem-se modificações na tonalidade da voz e no padrão masculino de distribuição de pêlos. No entanto, nesse caso estas alterações não foram verificadas.

Além da ginecomastia bilateral, outras formas menos comuns de manifestação primária da doença podem surgir, como hemorragia cerebelar, tumor de células de Leydig, esquizofrenia, teratoma retroperitoneal e cardiopatias congênitas (12-16).

Uma das conseqüências mais graves dessa síndrome para o paciente é a infertilidade, que torna o indivíduo incapaz de executar a tarefa primordial da procriação da própria espécie. No Reino Unido, essa doença é a principal causa de infertilidade masculina (17).

No diagnóstico diferencial de ginecomastia deve-se sempre excluir insuficiência hepática, uremia e uso de drogas. No caso relatado, o paciente não fazia uso de nenhum fármaco e não apresentava distúrbio hepático secundário ao etilismo. O diagnóstico laboratorial baseia-se nos níveis elevados de hormônios gonadotróficos, níveis reduzidos de testosterona e níveis normais de estradiol, prolactina e β -HCG. Na suspeita de hipotireoidismo, dosagens de TSH e T4 livre. A biópsia testicular está indicada nos casos de azoospermia ou oligozoospermia persistente. Consistiu da retirada de fragmento de túnica albugínea de um dos pólos do testículo, seguido de conservação em líquido de Bouin por 24 horas e coloração por PAS-hematoxilina (17).

A azoospermia pode se manifestar sob duas variantes: a forma secretora e a forma excretora. A biópsia testicular na azoospermia excretora revela um

padrão histológico normal associado à obstrução de vias excretoras do testículo. Na presença de azoospermia secretora, a biópsia da gônada masculina evidencia vias excretoras anatomicamente normais, redução do número de espermátócitos, espermátides e espermatogônias, com hialinização e fibrose dos túbulos seminíferos (18). A biópsia testicular no caso descrito apresentou um padrão de azoospermia secretora bilateral, característica de SK segundo a literatura revisada. Diante desse quadro, o diagnóstico deve ser confirmado pelo cariótipo (19). Nesse caso, o cariótipo foi do tipo 47,XXY, sem mosaïcismo. Estima-se que 22% dos pacientes portadores da doença apresentam mosaïcismo (47,XXY / 46,XY) (19).

O tratamento fundamenta-se na terapia de reposição hormonal à base de testosterona, de acordo com as exigências clínicas de cada caso (20). O tratamento deve ser individualizado, com terapêutica androgênica na forma de enantato ou cipionato de testosterona, que leva à redução dos níveis sanguíneos de ICSH após vários meses de administração, como verificado no presente caso. É importante o aconselhamento genético nos casos de infertilidade e a avaliação do estado psicossocial do indivíduo que, muitas vezes, necessita de acompanhamento psiquiátrico (21).

A detecção precoce da doença em demais membros da família pode ser realizada pela pesquisa da cromatina sexual. Essa medida revela-se suficiente para fins de triagem. A análise cromossômica está indicada em todo indivíduo masculino portador de cromatina sexual (22).

É imperativo suspeitar de SK em pacientes do sexo masculino com ginecomastia e hipogonadismo hipergonadotrófico. Alertamos para a importância do diagnóstico precoce a fim de se realizar aconselhamento genético, *screening* de outros membros da família e iniciar a terapêutica necessária no intuito de evitar ou reduzir as complicações biopsicossociais tardias dessa expressão rara de feminização.

REFERÊNCIAS

1. Money J. Cytogenetics, hormones, and behavior disability: Comparison of XXY and XYY syndromes. **Clin Genet** 1974;(6):370-4.
2. Amory JK, Anawalt BD, Paulsen CA. Klinefelter's syndrome. **Lancet** 2000;356:333-5.
3. Hargreave TB. Genetics and male infertility. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2000;12(3):207-19.
4. Jarow JP. Klinefelter's syndrome in the male infertility clinic. **J Urol** 2000;163(2):667-8.
5. Grunbach MM, Conte FA. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kro-

- nenberg HM, eds. **Williams textbook of endocrinology**. 9th ed. Philadelphia; Saunders. 1998;843-4.
6. Matheisel A, Babinska M, Wozniak A. A case with 47,XXY, del (11)(q23) karyotype-coexistence of Jacobsen's and Klinefelter's syndromes. **Genet Couns** 2000;11(3):267-71.
 7. Melvin M, Felix AC. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, eds. **Williams textbook of endocrinology**. 9th ed. Philadelphia; Saunders. 1998;1331-7.
 8. Pensler JM, Silverman BL, Sanghavi J, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. **Plast Reconstr Surg** 2000;106 (5):1011-3.
 9. Devoto E, Madariaga M, Lioi X. Causes of male infertility. The contribution of the endocrine factor. **Rev Med Chil** 2000;128(2):184-92.
 10. Schreiber G, Hipler UC. Symptom of micro-orchism for fertility and endocrine testicular function. **Hautartz** 2000;51(11):833-7.
 11. Lee TH, Kim MH, Kim YT, Kim SH. Y chromosome microdeletions in idiopathic azoospermia and non-mosaic type of Klinefelter's syndrome. **Exp Mol Med** 2000;32(4):231-4.
 12. Kominato Y, Fujikura T, Matsui K, Hata N. Acute cerebellar hemorrhage in a patient with Klinefelter's syndrome: XXY. **J Forensic Sci** 2000;45(5):1148-50.
 13. Soria JC, Durdux C, Chretien Y. Malignant Leydig cell tumor of the testis associated with Klinefelter's syndrome. **Anticancer Res** 1999;19(5C):4491-4.
 14. Hirasawa H, Asakawa O, Koyama K, et al. A case of Klinefelter's syndrome with schizophrenia-like symptoms. **Nippon Ronen Igakkai Zasshi** 2000;37(6):495-8.
 15. Yong D, Lim JG, Choi JR, et al. A case of Klinefelter's syndrome with retroperitoneal teratoma. **Yonsei Med J** 2000;41(1):136-9.
 16. Velagaleti GV, Kumar A, Lockhart LH, Matalon R. Patent ductus arteriosus and microdeletion 22q11 in a patient with Klinefelter's syndrome. **Ann Genet** 2000;43(2):105-7.
 17. Chiang HS, Wei HJ, Chen YT. Genetic screening for patients with azoospermia and severe oligoasthenospermia. **Int J Androl** 2000;23(Suppl. 2):20-5.
 18. Rowley MJ, Heller CG. The testicular biopsy: surgical procedure, fixation and staining techniques. **Fertil Steril** 1996;17:177-86.
 19. Smyth CM. Diagnosis and treatment of Klinefelter's syndrome. **Hosp Pract (Off Ed)** 2000;34(10):112-6,119-20.
 20. Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. **Hum Reprod** 1999;14(Suppl. 1):1-23.
 21. Kocar IH, Yesilova Z, Ozata M, et al. The effects of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. **Clin Exp Immunol** 2000;121(3):448-52.
 22. Esmer MC, Meneses C, Perez LR, et al. Anemia de Fanconi. Informe de un caso con diabetes mellitus e hipogonadismo y revisión de criterios diagnósticos. **Rev Mex Patol Clín** 1998;45(2):95-9.

Endereço para correspondência:

Frederico Fernandes Ribeiro Maia
R. Nunes Vieira 299, ap. 702
30.350-120 Belo Horizonte, MG
e.mail: fredfrm@hotmail.com