

CENTRO UNIVESITÁRIO SÃO CAMULO
Curso de Biomedicina

Rafael Patricio dos Santos Alarcón
IC - 37

SÍNDROME DE KLINEFELTER 48,XXYY: RELATO DE CASO

São Paulo
2024

Rafael Patricio dos Santos Alarcón

SÍNDROME DE KLINEFELTER 48,XXYY: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a Dr^a. Leide de Almeida Praxedes como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

São Paulo

2024

Resumo

Este relato de caso tem como objetivo descrever as manifestações clínicas e o manejo terapêutico em um paciente com cariótipo 48,XXYY, uma variação rara da síndrome de Klinefelter. A análise enfatiza os desafios diagnósticos e as necessidades de um acompanhamento multidisciplinar, essencial para otimizar o desenvolvimento e a qualidade de vida desses indivíduos. O método envolveu uma avaliação detalhada dos sinais clínicos e das anomalias detectadas em um paciente de dois anos, que buscou atendimento pediátrico para queixas de dificuldades de deglutição e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. O diagnóstico de síndrome XXYY foi confirmado por cariotipagem, e o paciente foi acompanhado por uma equipe composta por endocrinologista, fonoaudiólogo, fisioterapeuta, nutricionista e psicopedagogo. As intervenções incluíram monitoramento do eixo hormonal, suporte para alimentação, terapia de desenvolvimento motor e aconselhamento familiar. Os resultados destacaram atraso no desenvolvimento global, anomalias congênitas e sinais de hipogonadismo hipergonadotrófico. As terapias multidisciplinares mostraram-se eficazes para amenizar as dificuldades alimentares e promover o progresso motor, ainda que o paciente mantenha indicadores de comprometimento intelectual e físico característicos da síndrome. Concluímos que a identificação precoce da síndrome XXYY e a implementação de um acompanhamento multidisciplinar são cruciais para melhorar o prognóstico desses pacientes. Este caso reforça a necessidade de sensibilização dos profissionais de saúde quanto aos sinais específicos desta condição e contribui para a literatura ao documentar a eficácia das intervenções propostas.

Palavras-chaves: Síndrome de Klinefelter; 48,XXYY; Aconselhamento Genético.

ABSTRACT

This case report aims to describe the clinical manifestations and therapeutic management of a patient with a 48,XXYY karyotype, a rare variation of Klinefelter syndrome. The analysis emphasizes diagnostic challenges and the need for multidisciplinary follow-up to optimize development and quality of life for these individuals.

The method involved a detailed assessment of clinical signs and anomalies detected in a two-year-old patient who sought pediatric care for complaints of swallowing difficulties and delayed neuropsychomotor development. The XXYY syndrome diagnosis was confirmed through karyotyping, and the patient was followed by a team including an endocrinologist, speech therapist, physical therapist, nutritionist, and educational psychologist. Interventions included hormonal axis monitoring, feeding support, motor development therapy, and family counseling.

Results highlighted global developmental delay, congenital anomalies, and signs of hypergonadotropic hypogonadism. Multidisciplinary therapies were effective in alleviating feeding difficulties and promoting motor progress, although the patient continues to exhibit characteristic intellectual and physical impairments associated with the syndrome.

We conclude that early identification of XXYY syndrome and implementation of a multidisciplinary follow-up are crucial to improve the prognosis of these patients. This case reinforces the need to raise awareness among healthcare professionals about the specific signs of this condition and contributes to the literature by documenting the effectiveness of the proposed interventions.

Keywords: Klinefelter syndrome; 48,XXYY; Genetic counseling.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome XYY é uma anomalia cromossômica rara, parte do espectro de variações associadas à síndrome de Klinefelter (SK), com impacto multidimensional sobre o desenvolvimento físico, cognitivo e emocional dos indivíduos afetados. Enquanto a síndrome de Klinefelter clássica (47,XXY) é mais comum e frequentemente estudada, a variação XYY (48,XYY) apresenta complexidades clínicas adicionais, como maior prevalência de malformações congênitas, atraso no desenvolvimento motor e cognitivo, e comorbidades endocrinológicas e metabólicas exacerbadas. A SK afeta em média 1 em cada 600 nascimentos masculinos, aproximadamente 64% dos quais permanecem sem diagnóstico ao longo da vida (3, 4). No entanto, o KS pode ser reconhecido durante o período pré-natal, pré-puberal, adolescente ou adulto.

O diagnóstico precoce e preciso dessa variação específica é frequentemente dificultado pela baixa prevalência e pelo reconhecimento limitado de suas manifestações clínicas exclusivas. Isso gera um problema significativo em termos de intervenções apropriadas e no planejamento de cuidados a longo prazo. Em particular, a deficiência intelectual, a hipotonia e os atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, frequentemente presentes, exigem um suporte educacional e terapêutico contínuo, visando otimizar a qualidade de vida dos pacientes e minimizar as complicações associadas (40).

O presente estudo baseia-se na escassez de relatos de caso detalhados que explorem as particularidades clínicas, neuropsicológicas e endócrinas da síndrome XYY, além da importância de um acompanhamento interdisciplinar para manejar as necessidades específicas desta população (16). Apresentamos um caso de um paciente atendido pelo Centro de Promoção e Reabilitação em Saúde e Integração Social – PROMOVE SÃO CAMILO, Clínica Escola do Centro Universitário São Camilo, destacando os seus fundamentos genéticos, características clínicas, desafios de diagnóstico e estratégias de gestão, e discutindo o que a literatura mais atual propõe sobre as apresentações fenotípicas. Ao aumentar a sensibilização e a compreensão desta doença cromossômica rara, pretendemos melhorar o apoio e os cuidados disponíveis para as pessoas afetadas e estimular mais investigação para melhorar a qualidade de vida dos afetados.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Na década de 1940, o doutor Klinefelter publicou o paper intitulado “Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone” propondo uma hipótese endócrina para alguns casos intrigantes que havia observado: Homens apresentando seios desenvolvidos, testículos pequenos e infertilidade (1). Klinefelter sugeriu que os testículos produzem dois tipos de hormônios: os andrógenos, produzidos pelas células de Leydig e responsáveis pelas características sexuais secundárias masculinas, e o “X-hormônio” (ou inibina), produzido pelos túbulos seminíferos e com função inibitória sobre a produção de FSH, argumentando que esses pacientes apresentavam uma situação análoga à castração decorrente da ausência de inibina, onde, sem este hormônio, a espermatogênese era prejudicada e o aumento de FSH ocorria, explicando o comprometimento da fertilidade e a ginecomastia (Figura 1).

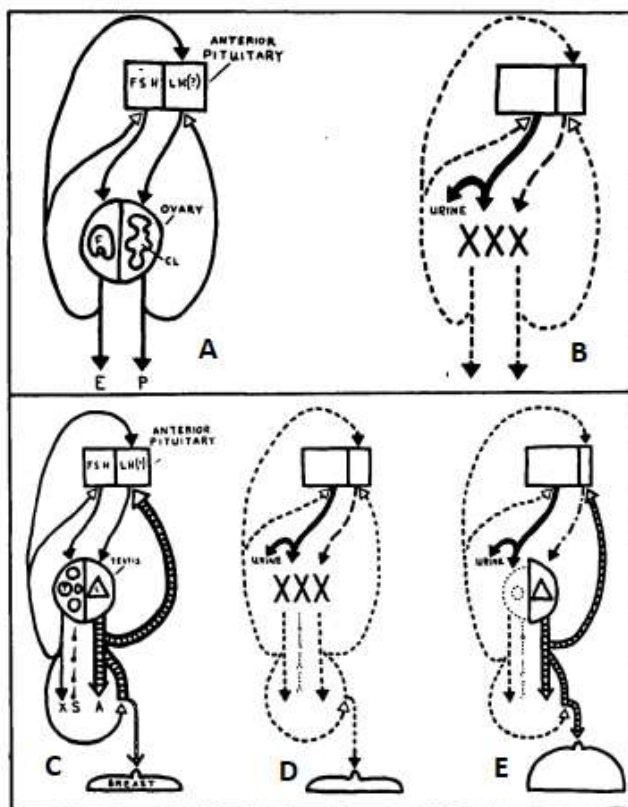


Figura 1: Desenho esquemático representando padrões hormonais: Em mulheres normais (A) e mulheres gonadectomizadas (B). A linha pontilhada fina indica ausência de hormônio; a linha tracejada indica produção diminuída de hormônio. Em homens normais (C), homens gonadectomizados (D) e síndrome em discussão (E). A linha pontilhada fina indica ausência de hormônio; a linha tracejada indica produção acentuadamente diminuída de hormônio; a linha tracejada indica produção diminuída de hormônio (Klinefelter et. al., 1942 – Adaptado) (1).

Embora muitos aspectos da teoria de Klinefelter tenham sido revisados e atualizados com o avanço das pesquisas médica, sua contribuição inicial foi fundamental para o entendimento das condições associadas à Síndrome de Klinefelter e suas implicações clínicas (2). Hoje sabemos que na SK, o hipogonadismo surge principalmente devido

a uma disfunção intrínseca testicular, resultando em uma condição de hipogonadismo hipergonadotrófico. Esse tipo de hipogonadismo é caracterizado por um ciclo de retroalimentação prejudicado entre as células testiculares — especificamente, as células de Leydig (CLs) e as células de Sertoli (CSs) — e o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). Um dos aspectos centrais dessa condição é a insensibilidade das CLs ao hormônio luteinizante (LH), devido a alterações na funcionalidade do receptor de LH, o que resulta em uma falha na resposta à estimulação do LH. Como consequência, ocorre uma redução na síntese e secreção de testosterona (T) (3-6).

Em condições normais, a testosterona exerce uma retroalimentação negativa sobre o hipotálamo, reduzindo a liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e, conseqüentemente, limitando a secreção de LH e do hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise anterior (5, 6). No entanto, na SK, a ausência de um feedback adequado de testosterona perturba esse eixo, levando a níveis persistentemente elevados de LH sérico, que, ainda assim, falham em estimular uma produção adequada de andrógenos (7). Adicionalmente, observa-se uma hiperplasia compensatória das CLs, embora seja insuficiente devido ao volume testicular reduzido e à disfunção intrínseca das CLs, que restringem a produção de testosterona (7-9).

No que se refere às CSs, elas desempenham um papel central na espermatogênese por meio de sua resposta ao FSH e aos andrógenos, estimulando a secreção de fatores essenciais para o desenvolvimento das células germinativas (10). Entretanto, na SK, as CSs demonstram uma resposta diminuída ao FSH, o que leva a um aumento compensatório nos níveis séricos de FSH. Essa condição é ainda agravada pela redução na secreção de inibina B pelas CSs, a qual, em circunstâncias normais, exerceria uma retroalimentação negativa sobre a hipófise anterior para diminuir a síntese de FSH. Essa disfunção das CSs é um fator crítico que contribui para a espermatogênese prejudicada e para a infertilidade observada em pacientes com SK, devido à falta de estimulação necessária para o desenvolvimento normal das células espermáticas (4, 5, 10, 11).

Do ponto de vista metabólico, o hipogonadismo na SK contribui significativamente para diversas disfunções metabólicas. Os baixos níveis de testosterona resultam em uma redução na síntese de proteínas musculares, levando à diminuição da massa e força muscular, sendo evidente como hipotonia em crianças com SK (12, 13). Além disso, a redução na utilização de glicose e no turnover de lipídios compromete a homeostase da glicose e promove o acúmulo de gordura, especialmente nas regiões viscerais, aumentando o risco de resistência à insulina e diabetes tipo 2 (5, 12, 14-17). O aumento do tecido adiposo leva também a níveis elevados de leptina, um hormônio secretado por adipócitos que, normalmente, suprime a fome, mas pode se tornar desregulado com o excesso de gordura, assim como a grelina, um hormônio que influencia a fome e é liberado pelo estômago e pelo pâncreas. Essa cascata de disfunções metabólicas resulta em uma condição semelhante à síndrome metabólica, com características marcantes como obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão (12, 15-17).

Essas condições aumentam o risco de complicações cardiovasculares, incluindo aterosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e arritmias. A T

em níveis baixos, que geralmente exerce efeitos vasodilatadores, predispõe os tecidos a um estado vasoconstritivo, agravando ainda mais o risco cardiovascular (18). Além disso, a interação entre a baixa testosterona, a obesidade e a resistência à insulina estão associadas a uma hemostasia desregulada. Especificamente, um aumento do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) leva a um estado fibrinolítico reduzido, promovendo a formação de trombos. O PAI-1 é uma glicoproteína que inibe os ativadores do plasminogênio do tipo tecidual e do tipo uroquinase, enzimas essenciais para a conversão de plasminogênio em plasmina, que posteriormente quebra os coágulos de fibrina. Níveis elevados de PAI-1, portanto, aumentam o risco de eventos tromboembólicos, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar (12, 18-20).

As anormalidades endócrinas na SK também comprometem o metabolismo ósseo, resultando em diminuição da densidade óssea, osteoporose e aumento do risco de fraturas. A redução da massa corporal magra e o aumento da adiposidade estão diretamente ligados a uma densidade mineral óssea mais baixa, em parte devido aos baixos níveis de vitamina D e de testosterona, ambos essenciais para a absorção de cálcio e para a saúde óssea. A insuficiência de vitamina D agrava ainda mais a deficiência de cálcio, enfraquecendo a estrutura óssea. Outro fator contribuinte para a desmineralização óssea é a produção insuficiente do peptídeo semelhante à insulina tipo 3 (INSL3) pelas células de Leydig (CLs), que normalmente é desencadeada pelo hormônio luteinizante (LH) e desempenha um papel importante na promoção da atividade osteoblástica para a formação óssea. Baixos níveis de INSL3 aumentam a secreção de esclerostina, uma glicoproteína com efeitos catabólicos sobre os osteoblastos, promovendo a reabsorção óssea e predispondo pacientes com SK à osteoporose (9, 12, 21, 22).

Os desequilíbrios hormonais na SK também se estendem ao metabolismo dos estrogênios, com níveis de estradiol (E2) frequentemente elevados devido ao aumento da aromatização periférica da testosterona (23). Níveis elevados de E2 agravam a disfunção metabólica, influenciando a distribuição de gordura e aumentando a probabilidade de ginecomastia. As alterações nos níveis de estrogênio e testosterona interferem na regulação de LH e FSH, perpetuando o desequilíbrio hormonal (25). Esse quadro de disfunção metabólica manifesta-se sob a forma de obesidade central, resistência à insulina e maior risco de diabetes tipo 2 (15, 25). O aumento do tecido adiposo em pacientes com SK leva a níveis elevados de leptina e grelina, hormônios que influenciam o apetite e a regulação metabólica. Essas alterações contribuem para um perfil metabólico semelhante à síndrome metabólica, caracterizado por obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão, aumentando o risco de complicações cardiovasculares (24, 25).

Em homens, o Hormônio Anti-Mülleriano (HAM) desempenha um papel essencial na regressão do ducto de Müller, prevenindo a formação do útero e das tubas uterinas. Já a testosterona é fundamental para a diferenciação dos ductos de Wolff, que se transformam em estruturas reprodutivas masculinas, como o ducto deferente, epidídimo e vesículas seminais. Nas CSs imaturas, a síntese de HAM é estimulada pelo hormônio FSH e pelo E2, enquanto o FSH também facilita a conversão da T em E2 pela aromatase nas CSs. Durante a puberdade, as CSs amadurecem, começam a

expressar receptores androgênicos e, com o aumento dos níveis de T, a produção de HAM diminui. Esse processo coincide com o estabelecimento da barreira hemato-testicular (BHT) e o início da meiose, ambos dependentes da atividade androgênica e da maturação das CSs para a síntese de proteínas de junção celular (26).

A disfunção das Células de Leydig e das Células de Sertoli comprometem tanto a síntese hormonal quanto a integridade testicular. As Células de Leydig apresentam insensibilidade ao LH, e as Células de Sertoli ao FSH. Conseqüentemente, pacientes com SK exibem uma produção reduzida de testosterona e estradiol intratesticulares, resultando em níveis significativamente baixos de HAM e na falha de manutenção da barreira hemato testicular (25, 26). Além disso, o aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) no soro, que se liga preferencialmente à testosterona em comparação ao estradiol, reduz ainda mais a testosterona biodisponível. A conversão periférica de testosterona em estradiol é intensificada devido a taxas mais baixas de depuração de testosterona e à menor afinidade da SHBG pelo estradiol em pacientes com SK. No entanto, apesar dos níveis elevados de estradiol, o eixo HPG não regula para baixo os níveis de LH e FSH, provavelmente devido a um limiar de inibição elevado na hipófise, o que agrava os desequilíbrios hormonais (12, 27). Conseqüentemente, a sobrevivência e diferenciação das células germinativas são prejudicadas, com os pacientes de SK frequentemente apresentando produção reduzida de espermatozoides, altas taxas de azoospermia e evidências histológicas de fibrose testicular e hialinização tubular. Johannsen propõe que inclusive a microvasculatura na SK é caracterizada pela formação excessiva e desorganizada de vasos, levando a vasos sanguíneos imaturos com integridade vascular comprometida, associados ao aumento do recrutamento e ativação de linfócitos (28), diminuindo ainda mais a capacidade de biodisponibilizar testosterona à circulação ao dificultar o transporte ao sangue (Figura 2).

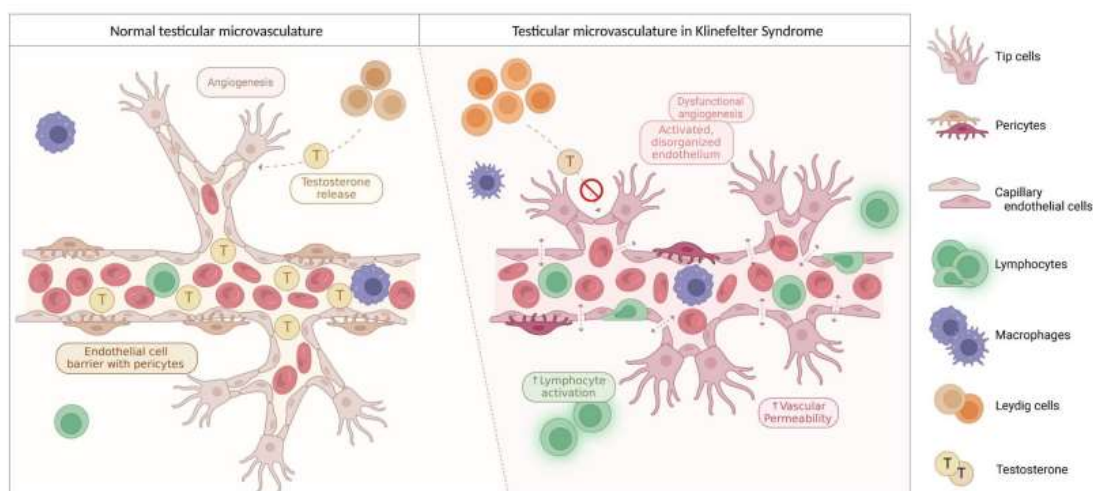


Figura 2: Desenho esquemático da alteração microvascular em testículos de afetados por SK (Johannsen et. al., 2023) (28).

O foco essencialmente endócrino da SK se estendeu mesmo após o estabelecimento do cariótipo característico. Antes, comorbidades simultâneas eram ditas como achados independentes, e atribuições neurológicas em pacientes com essa alteração genética eram discutidos na comunidade médica como coincidência (29). Um exemplo

é a apresentação dessa relação no artigo de 1978 “Klinefelter Syndrome and Neurological Disease” publicado no Journal of Neurology. Hoje já sabemos que não se trata de coincidência.

Skakkebæk et al. acendeu as luzes de uma explicação genética da relação entre a síndrome e repercussões neurológicas. Fundamentada na premissa de que as anomalias fenotípicas e comorbidades observadas em indivíduos com KS podem ser atribuídas a alterações na metilação do DNA e na expressão gênica, os autores realizaram perfis de metilação do DNA e sequenciamento de RNA em leucócitos de indivíduos com KS e controles, identificando uma assinatura única de metilação e expressão gênica (31, 32). Foi identificado que a KS compartilha uma assinatura genética de expressão diferencial do perfil feminino (XX), com algumas sobreposições ao perfil masculino (XY) e características específicas adicionais que podem ser centrais ao fenótipo do KS (Figura 3). Muitos genes estão significativamente mais expressos no grupo KS em comparação com os controles femininos, como indicado pelos pontos acima da linha vermelha (Figura 3). Essa diferença substancial pode estar relacionada a genes do cromossomo X e à presença de dois cromossomos X no KS, o que cria uma superposição parcial com o perfil de expressão de mulheres, mas com características específicas adicionais devido ao cromossomo Y e ao estado de hipogonadismo característico do KS. A ausência de muitos genes diferencialmente expressos entre KS e controles masculinos (com poucos pontos acima da linha vermelha) sugere que a expressão gênica em KS é mais próxima ao perfil masculino do que ao feminino. Isso é coerente com o fato de que, apesar da presença de um cromossomo X adicional, indivíduos com KS têm características fenotípicas que geralmente se alinham mais ao sexo masculino, devido à presença do cromossomo Y e da expressão de genes específicos deste cromossomo.

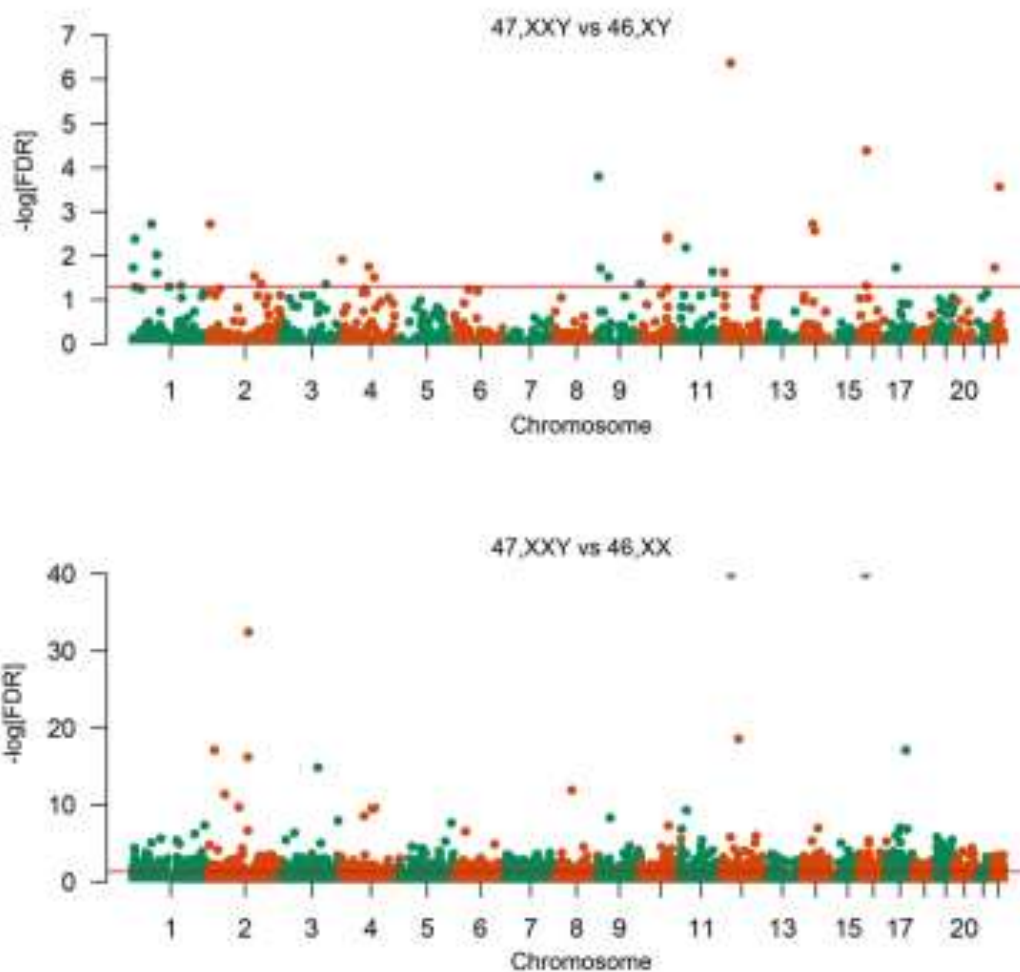


Figura 3: Manhattan plot: Cada ponto ao longo do eixo X representa um gene específico localizado em um dos cromossomos de 1 a 20, e o eixo Y exibe o $-\log[\text{FDR}]$ (False Discovery Rate), onde valores mais altos indicam maior significância estatística dos genes diferencialmente expressos. A linha vermelha representa um limiar de significância para o erro da família (Family-Wise Error Rate, FWER) de 0,05. Qualquer ponto acima dessa linha tem uma probabilidade de ser estatisticamente significativo, mesmo após correções para múltiplos testes, indicando que há uma alta confiança de que esses genes são diferencialmente expressos entre os grupos analisados (SKAKKEBÆK et. al., 2018) (32).

Também foi revelado um perfil de metilação distinto em indivíduos com KS, com uma assinatura de hipermetilação em comparação com controles masculinos e femininos. A análise de metilação identificou várias posições diferencialmente metiladas (DMPs) associadas a genes que estão envolvidos em processos biológicos relevantes, como a via de sinalização Wnt e o desenvolvimento neuronal (Figura 4).

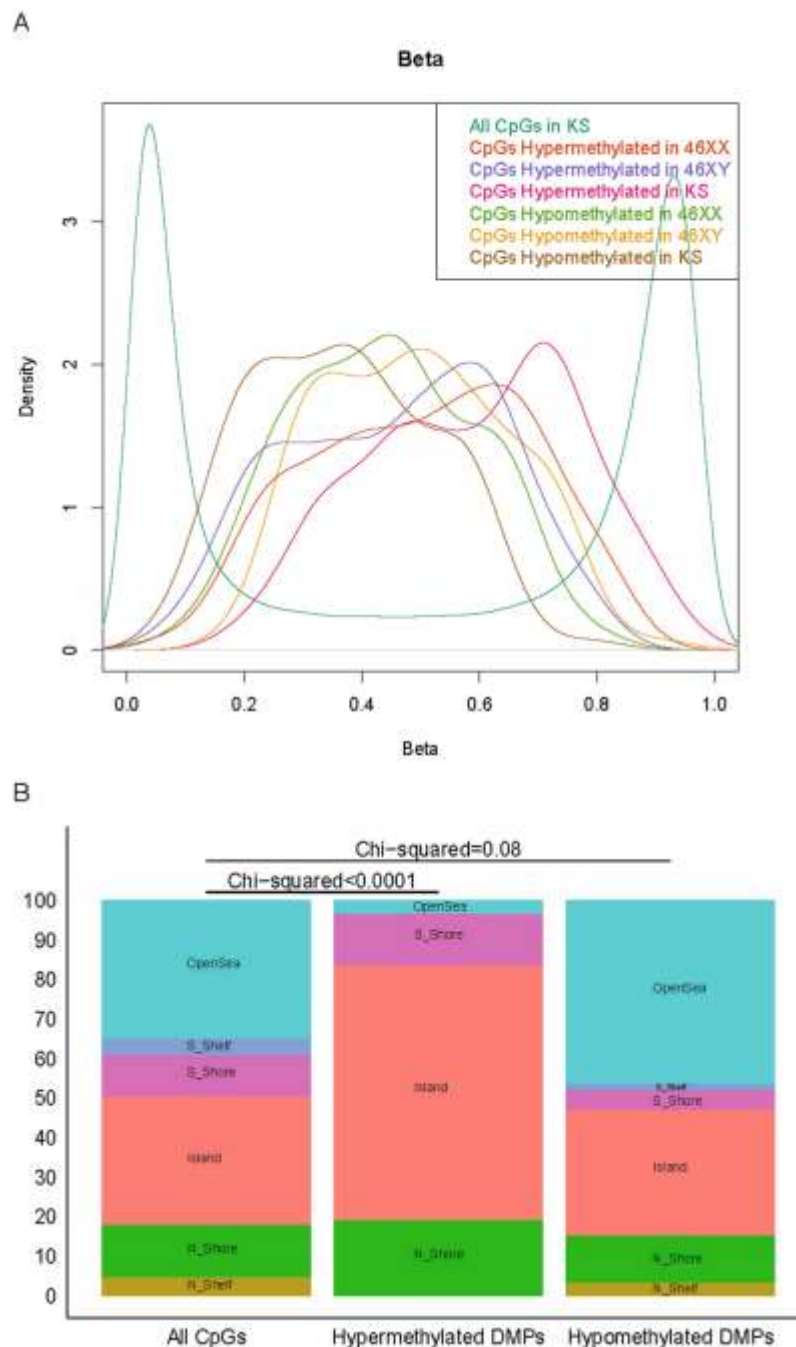


Figura 4: Distribuição dos valores de metilação do DNA (A) e localização das DMPs autossômicas entre SK e controles masculinos (B). Em (A), os valores de metilação mostram uma distribuição bipartida típica, com padrões de hipermetilação e hipometilação semelhantes, mas as DMPs hipermetiladas predominam em regiões específicas. Em (B), observa-se um enriquecimento das DMPs nas ilhas CpG e regiões "north shores", destacando áreas de possível regulação gênica afetadas pela SK (SKAKKEBÆK et. al., 2018) (32).

A via de sinalização Wnt desempenha um papel crucial e multifacetado no desenvolvimento neuronal, envolvendo processos desde a proliferação de células progenitoras neurais até a diferenciação, migração e maturação dos neurônios, além de sua função na plasticidade sináptica. Essa via é ativada por glicoproteínas secretadas da família Wnt, que interagem com receptores da superfície celular, desencadeando cascatas de sinalização intracelular que modulam a expressão de

genes específicos. Dentre os tipos de vias Wnt, as mais estudadas no contexto do desenvolvimento neuronal são a via canônica (Wnt/ β -catenina) e as vias não-canônicas, incluindo Wnt/PCP (planejamento de polaridade celular) e Wnt/ Ca^{2+} (34).

Na via Wnt canônica, a sinalização começa com a ligação de uma proteína Wnt a receptores Frizzled (Fz) e à co-receptora LRP5/6 na membrana celular. Esse evento inibe o complexo de degradação da β -catenina — composto por axina, APC e GSK-3 β — que, em condições de repouso, fosforila a β -catenina direcionando-a para degradação proteossômica. A inibição desse complexo permite o acúmulo de β -catenina no citoplasma, que então se transloca para o núcleo onde ativa genes alvo, incluindo aqueles que regulam o ciclo celular, favorecendo a proliferação de células progenitoras neurais (35).

Durante o desenvolvimento do sistema nervoso, a ativação da via Wnt/ β -catenina é crucial para a expansão do pool de células progenitoras e a neurogênese subsequente. Estudos recentes indicam que, ao promover a expressão de fatores de transcrição como NeuroD1 e Tbr2, essa via induz a diferenciação de células progenitoras neurais em neurônios em regiões específicas, como o hipocampo e o córtex Vias Não-Canônicas Wnt/PCP e Wnt/ Ca^{2+} (33-35).

As vias não-canônicas, independentes da β -catenina, também têm papéis significativos no desenvolvimento neuronal, particularmente na migração e orientação dos neurônios. Na via Wnt/PCP, a ativação do receptor Frizzled pela proteína Wnt aciona uma série de eventos que incluem a ativação da proteína Dishevelled (Dvl), levando à ativação de JNK e RhoA, essenciais para o controle da polaridade celular e migração neuronal. Esta via é indispensável para o posicionamento correto dos neurônios no córtex em desenvolvimento e para a extensão axonal e dendrítica, etapas críticas para a formação de circuitos neuronais precisos (34).

A via envolve o aumento dos níveis intracelulares de Ca^{2+} em resposta à ativação de Fz e dos receptores de proteínas Wnt específicas. O influxo de Ca^{2+} ativa moléculas sinalizadoras como a proteína quinase C (PKC) e a calcineurina, que regulam a migração e o crescimento neuronal. Esta via é particularmente importante durante a neurogênese e na orientação de axônios e dendritos, facilitando a organização espacial e conectividade dos neurônios recém-formados (34, 35).

A sinalização Wnt é fortemente ativada nas primeiras fases do desenvolvimento embrionário, logo após a formação das camadas germinativas, especialmente na gastrulação, e continua ativa até o final da neurogênese embrionária. Durante o desenvolvimento, a ativação da via Wnt ocorre em resposta a interações celulares e fatores de crescimento específicos que regulam a expressão dos genes Wnt. A expressão das proteínas Wnt é orquestrada de maneira autócrina e parácrina entre células progenitoras neurais e células de suporte. A sinalização Wnt está amplamente presente nas placas neurais, uma estrutura fundamental na formação do tubo neural que dará origem ao SNC. Além disso, atua nas regiões de proliferação, como a zona ventricular e a zona subventricular do prosencéfalo e do mesencéfalo, áreas que originam neurônios e células gliais. Também é ativa em outras estruturas do desenvolvimento embrionário, como os somitos, que são precursores de estruturas ósseas e musculares (36).

Outros componentes genéticos que influenciam a SK envolvem o gene do receptor de androgênio (RA), que contém uma região polimórfica de repetição de trinucleotídeos (CAG). Esse trecho polimórfico afeta a sensibilidade do receptor de androgênio à testosterona, onde um maior número de repetições CAG reduz a atividade do receptor. Pacientes com SK geralmente apresentam uma contagem mais alta de repetições CAG, diminuindo a sensibilidade à testosterona e contribuindo para características clínicas como ginecomastia e testículos menores (37).

Do ponto de vista reprodutivo, a espermatogênese normal em um homem com cariótipo 46,XY resulta em uma distribuição equilibrada de espermatozoides portadores de cromossomos X e Y. Nos pacientes com SK não-mosaico (cariótipo 47,XXY), as células germinativas tendem a favorecer o pareamento de cromossomos sexuais homólogos durante a meiose, resultando em uma proporção mais elevada de espermatozoides portadores de 23,X em comparação com 23,Y. Esse pareamento tendencioso provavelmente decorre dos desafios estruturais apresentados pelo cromossomo X adicional, o que favorece o pareamento homólogo (X-X) em detrimento do heterólogo (X-Y) durante a meiose. Estudos em pacientes com SK não-mosaico demonstraram ainda que suas células germinativas podem progredir na meiose, embora com frequentes anormalidades cromossômicas, levando a uma alta proporção de aneuploidias dos cromossomos sexuais em espermatozoides maduros (38, 39).

3. RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, dois anos de idade. Buscou a pediatria do PROMOVE com a queixa de dificuldades para deglutir desde os seis meses de idade. Passou por três episódios graves de engasgo. Nasceu com pé-torto congênito, faz acompanhamento pós-cirurgia. Ao exame físico apresenta atraso no desenvolvimento global, orelhas mal dobradas bilateralmente e de implantação baixa e com rotação incompleta, pés planos, palato alto, dentição irregular, hiperplasia do esmalte no canino esquerdo, peito escavado, hipotonia, dolicocefalia, cílios longos, baixa estatura, inclinação antimongólica das fissuras palpebrais principalmente à esquerda, calcanhar em balanço, epicanto, estrabismo e out-toeing. Com o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e hipoplasia gonadal houve suspeita da síndrome de klinefelter e com isso foi solicitado o cariótipo que resultou em 48,XXYY (Figura 5), compatível com síndrome.



Figura 5: Resultado cariótipo do paciente 48,XXYY.

A equipe avaliou as manifestações clínicas com o que é apresentado no *Genetic and Rare Diseases Information Center* e suas respectivas ocorrências (Tabela 1), discutindo com a equipe multidisciplinar pontos de atenção. Dado os possíveis riscos, investigamos todas as possíveis alterações usualmente apresentadas, identificando sinostose radiulnar via raio x (Figura 6). A família foi orientada sobre o caso, sendo salientado questões de fertilidade, predisposições e as alternativas possíveis. Atualmente o paciente segue em acompanhamento com nutricionista, com dieta ajustada frente às dificuldades de deglutição, fonoaudiologia, fisioterapia e psicopedagogia que auxiliam no desenvolvimento neuropsicomotor e endocrinologista

com o monitoramento do eixo hormonal. Em breve será avaliado a possibilidade de reposição hormonal com endocrinologista para mitigação de complicações associadas ao desenvolvimento típico.

Manifestações	Frequência (%)	Presença no paciente
Atraso de fala	80-99	Sim
Deficiência intelectual	80-99	Sim
Infertilidade	80-99	NA
Hipogonadismo hipergonadotrófico	80-99	Sim
Atraso global do desenvolvimento	80-99	Sim
Tamanho testicular diminuído	80-99	Sim
Azoospermia	80-99	NA
Inclinação das fissuras palpebrais	30-79	Sim
Estrabismo	30-79	Sim
Sinostose radioulnar	30-79	Sim
Pés planos	30-79	Sim
Hiperflexibilidade articular	30-79	Não
Hipotonia	30-79	Sim
Hipertelorismo	30-79	Não
Ginecomastia	30-79	Não
Dificuldades para se alimentar na infância	30-79	Sim
Epicanto	30-79	Sim
Constipação	30-79	Não
Clinodactilia do 5º dedo	30-79	Não
Blefarofimose	30-79	Sim
Morfologia anormal do esmalte dentário	30-79	Sim
Talipes	5-29	Sim
Escoliose	5-29	Sim
Rosto Alongado	5-29	Sim
Refluxo	5-29	Não
Apneia	5-29	Não

Tabela 1: Principais manifestações clínicas características da SK 48,XXYY e sua frequência de apresentação (Genetic and Rare Diseases Information Center – Adaptado).



Figura 6: Radiografia do paciente revelando ligação anormal entre os ossos do antebraço, rádio e ulna (sinostose radioulnar).

4. DISCUSSÃO

A síndrome XYY representa uma forma rara e complexa de anomalia cromossômica que tem um impacto significativo no bem-estar físico, cognitivo e emocional dos indivíduos, requerendo uma compreensão abrangente e uma abordagem multidisciplinar para gerir eficazmente a gama diversificada de sintomas, desafios e as sutis diferenças nos diferentes tipos da síndrome (40) (Tabela 2)

Dados epidemiológicos	47,XYY	48,XYY	48,XXY	49,XXXY
Prevalência	1:650-1:1000	1:18 000-1:40 000	1:17 000-1:50 000	1:85 000-1:100 000
% De casos diagnosticados	25-35%	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Idade no diagnóstico	6-10% diagnosticados no período pré-natal <5% identificados antes dos 10 anos de idade	2% diagnosticados no período pré-natal >70% identificados antes dos 10 anos de idade Idade média ao diagnóstico: 6,8 anos	Sem dados	Não foram descritos casos pré-natais 100% identificados antes dos 10 anos de idade Idade média ao diagnóstico: 4 meses
Estatura	Estatura alta Altura média dos adultos 179-188 cm	Mais alto do que XYY Altura média dos adultos 193 cm	Estatura alta Altura média dos adultos 190 cm	Baixa estatura Dados limitados disponíveis
Más-formações congênitas	Clinodactilia comum Malformações congênitas 18% (hérnia inguinal, fenda palatina)	Clinodactilia comum (70%) Malformações congênitas 56% (hérnia inguinal, cardíaca, sinostose radioulnar, fenda palatina, pé boto, displasia renal)	Dados limitados. Comum clinodactilia, sinostose radioulnar, Hérnia inguinal Provavelmente semelhante a 48,XYY e 49,XXXY	Malformações congênitas 50-100% (sinostose radioulnar, displasia da anca, malformações geniturinárias, fenda palatina, hérnia inguinal, pé boto, problemas cardíacos)
Hipogonadotropismo/Hipogonadismo	Sim	Sim	Sim	Sim
Desenvolvimento e cognição	Atrasos na fala e na motricidade (40-75%) 50-75% de dificuldades de aprendizagem Deficiência intelectual rara	Atrasos na fala e na motricidade (75-92%) 100% dificuldades de aprendizagem Deficiência intelectual 26% dos casos	Atrasos na fala e na motricidade (>50%) 100% de dificuldades de aprendizagem Deficiência intelectual	Atrasos de fala e motores (100%) 100% de dificuldades de aprendizagem Deficiência intelectual (>95%)
Origem do cromossomo extra	50% Materna 50% Paterno	100% Paterno	50% Materna 50% Paterno	100% Materna

Tabela 2: Principais informações e variações das isoformas das aneuploidias sexuais que caracterizam SK (TARTAGLIA et. al., 2011 – Adaptado) (40).

Raznahan et. al identificaram que a variação na dosagem dos cromossomos sexuais afeta a expressão gênica, especialmente em situações de aneuploidias sexuais. A análise realizada da expressão gênica mostrou que a variação na dosagem dos cromossomos sexuais afeta a expressão de um grande número de genes autossômicos (Figura 7), fornecendo uma visão abrangente de como a variação na quantidade de cromossomos sexuais influencia a função gênica e, conseqüentemente, as características fenotípicas (41).

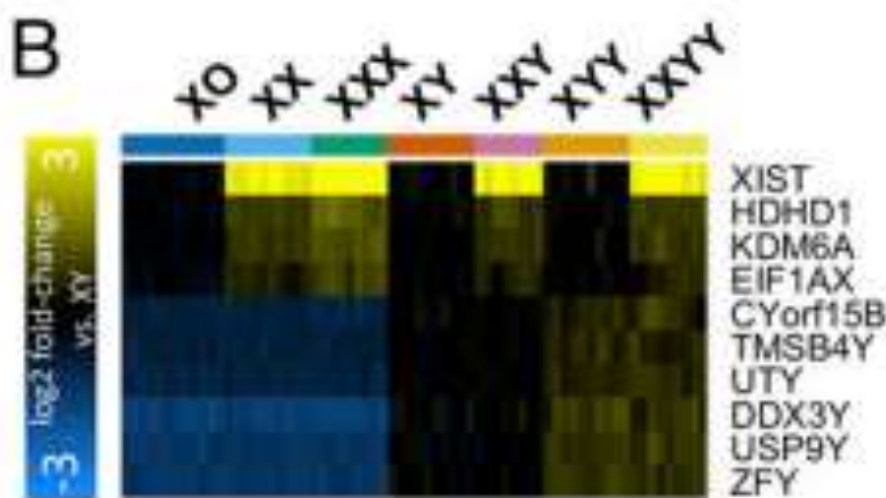


Figura 7: Mapa de calor de expressão para 10 genes autossômicos mostrando diferença na expressão em diferentes tipos de apresentação dos cromossomos sexuais. A barra de cores da coluna codifica a associação aos diferentes grupos de disparidade de cromossomos sexuais em cada amostra (RAZNAHAN et. al. 2018) (41).

O perfil singular de expressão gênica conferido pela SK acaba por comprometer o parênquima gonadal desde a vida fetal. Winge investigou o perfil transcriptômico do tecido testicular fetal coletados de autópsia de abortos induzidos e abortos espontâneos de indivíduos com SK e indivíduos com ausência de anomalias cromossômicas numéricas (idade gestacional variando de 13 a 22 semanas), especificamente analisando a diferenciação de gonócitos em pré-espermatozoides, através da sequenciação de RNA (RNA-seq), procurando identificar diferenças na expressão gênica entre os testículos de fetos com KS e controles de idade correspondente, com foco especial em RNAs não codificantes longos (lncRNAs) e sua possível implicação na maturação celular (30).

Os resultados mostraram uma redução significativa na quantidade de células MAGE-A4-positivas (pré-espermatozoides) nos testículos de fetos com KS em comparação com os controles (Figura 8). A contagem de células OCT3/4-positivas (gonócitos) também diminuiu ao longo do tempo gestacional, enquanto nos controles houve um aumento na diferenciação para pré-espermatozoides, o que não ocorreu nos fetos com KS (Figura 8). Essa falha na diferenciação sugere que a perda de células germinativas pode ser iniciada já na vida fetal, e a análise transcriptômica revelou 211 transcritos diferencialmente expressos (DETs) entre os testículos de fetos com KS e os controles, com 153 sendo upregulados e 58 downregulados (Figura 9). Notavelmente, 136 dos DETs eram não codificantes, com uma significativa presença de lncRNAs. A literatura sugere que lncRNAs desempenham papéis regulatórios cruciais na diferenciação celular e na manutenção da pluripotência, o que pode estar relacionado à falha na maturação dos gonócitos observada em fetos com KS, e à subsequente degeneração testicular. A identificação de genes como RXRA e ALX1/CART1, que estão associados ao sistema de ácido retinoico, sugere que a sinalização retinoica, essencial para a iniciação da espermatogênese, pode estar

comprometida em fetos com KS. A expressão aumentada de transcritos do cromossomo X foi notada, corroborando a hipótese de que a presença de um cromossomo X adicional impacta a expressão gênica durante o desenvolvimento fetal.

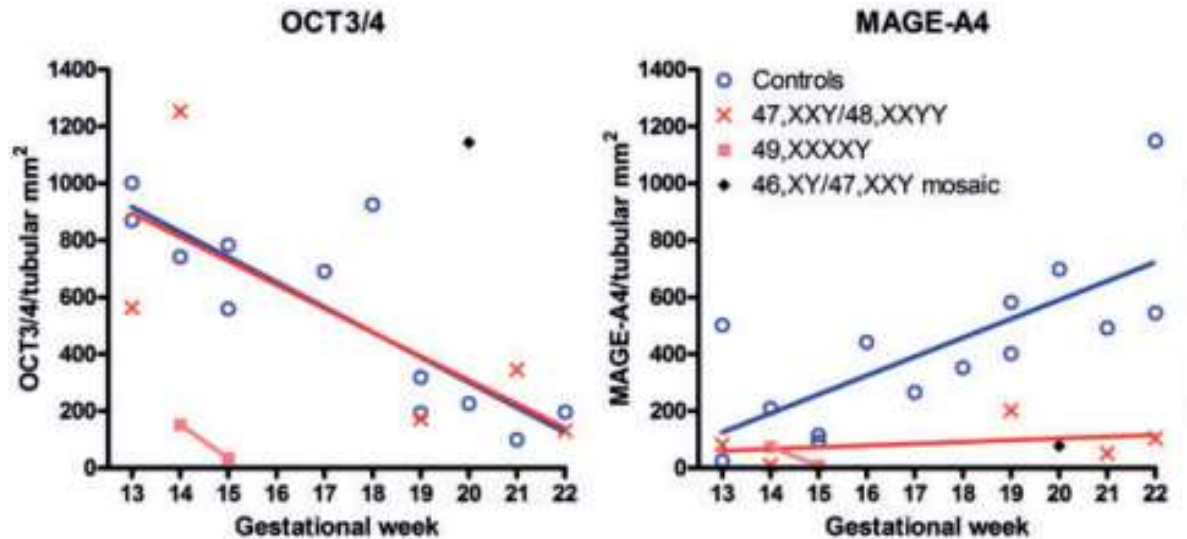


Figura 8: Quantificação de gonócitos OCT3/4-positivos e pré-espermatogônias MAGE-A4-positivas por área tubular em mm² (Winge et. al., 2018) (30).

Essa hipótese se baseia na premissa do mecanismo de inativação do cromossomo X, um processo crucial que garante que na presença de dois cromossomos X não haja superexpressão de genes dos cromossomos X. No entanto, cerca de 15% dos genes do cromossomo X escapam da inativação, resultando em uma superexpressão desses genes. Essa superexpressão pode levar a um efeito de dosagem que é diferente do que é normalmente observado em homens com um único cromossomo X, contribuindo para as características fenotípicas e comorbidades associadas à síndrome (43, 44).

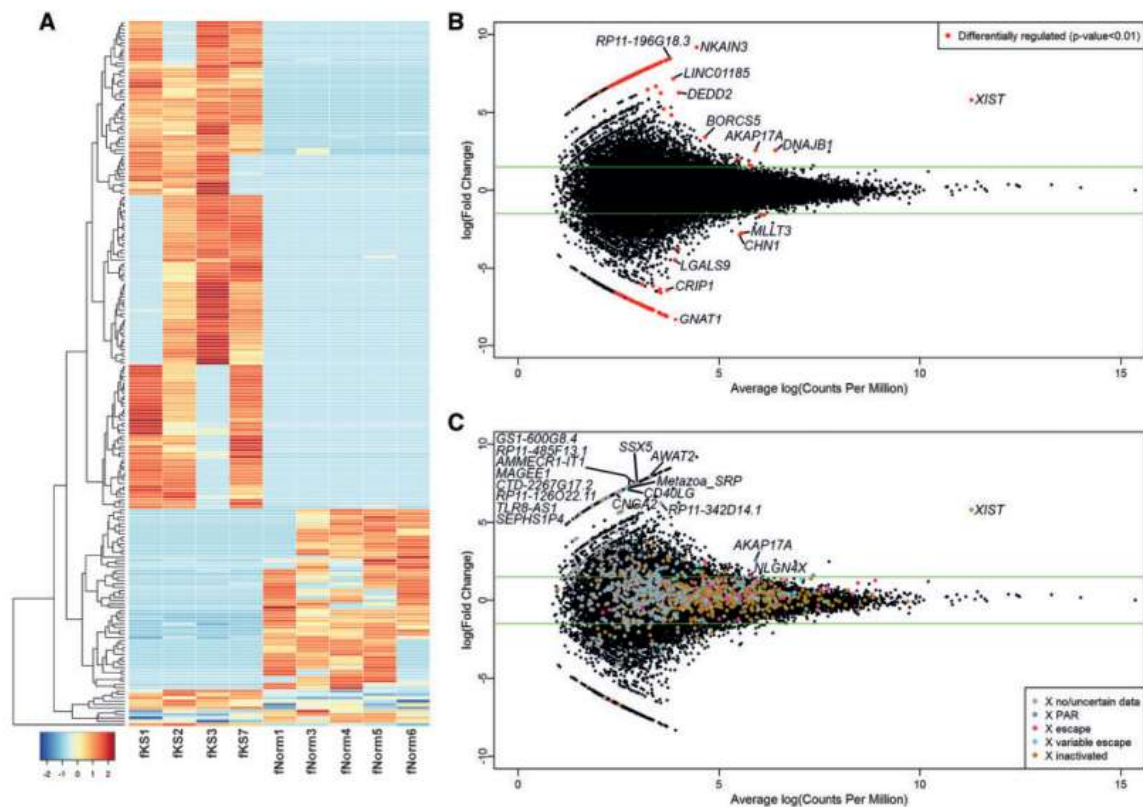


Figura 9: Heat Map e Volcano Plot. A: O mapa de calor ilustra a expressão dos DETs, onde cada linha representa um transcrito e cada coluna representa uma amostra (testes de fetos com KS e controles). As cores indicam os níveis de expressão, com tons mais claros representando maior expressão e tons mais escuros indicando menor expressão. Este tipo de visualização permite identificar padrões de expressão gênica entre os grupos, destacando as diferenças significativas na expressão dos transcritos entre os testículos fetais de KS e os controles. B: O gráfico de dispersão, ou volcano plot, mostra a relação entre a magnitude da mudança na expressão (\log_2 fold change) e a significância estatística (valor de p) dos DETs. Os pontos vermelhos no gráfico representam os DETs que foram considerados estatisticamente significativos (com um valor de p ajustado inferior a 0,01 e um \log_2 fold change absoluto maior que 1,5). Este gráfico permite visualizar rapidamente quais transcritos estão significativamente upregulados ou downregulados nos testículos de fetos com KS em comparação com os controles. C: Análise específica dos transcritos do cromossomo X. Os transcritos são plotados de acordo com seu status de inativação do cromossomo X (XCI). A figura destaca que 16 transcritos do cromossomo X estão upregulados nos testículos de fetos com KS, incluindo genes da região pseudoautosômica 1 (PAR1), como AKAP17A. Essa análise é importante porque a síndrome de Klinefelter é caracterizada pela presença de um ou mais cromossomos X adicionais, e a expressão diferencial desses transcritos pode estar relacionada aos efeitos fenotípicos observados na síndrome (Wing et. al., 2018) (30).

Quanto aos programas terapêuticos para manutenção das comorbidades associadas, a intervenção de uma equipe multidisciplinar é imprescindível. Kasari demonstra que crianças com limitações na linguagem, bem como atrasos globais significativos, podem progredir nos resultados do desenvolvimento com intervenção baseada em evidências (45), enquanto a metanálise conduzida por Pizzocaro reforça a melhora conferida na composição corporal e densidade mineral óssea com a reposição hormonal de testosterona. A demais da qualidade de vida, os avanços nas técnicas de reprodução humana assistida hoje revelam taxas de recuperação de espermatozoides próximas a 50%, com taxas de gravidez bem-sucedida próximas a 50% utilizando as técnicas TESA/micro-TESA em indivíduos com KS (46). O procedimento TESE consiste na retirada de pequenos fragmentos do tecido testicular para a busca de espermatozoides viáveis (Figura 10), permitindo extrair e prosseguir

com a fertilização em vitro (47). Essas taxas, embora promissoras, variam de acordo com fatores como a idade e a saúde da parceira, além da experiência da equipe de reprodução assistida e das condições clínicas específicas do indivíduo com SK. Em muitos casos, um acompanhamento psicológico especializado é recomendado, visto que o processo pode trazer expectativas e desafios emocionais significativos (48).



Figura 10: Incisão no testículo para extração de tecido na técnica TESA. Após a remoção de um pequeno fragmento, ele é colocado em uma lâmina para esfregaço e análise microscópica em busca de espermatozoides viáveis (SÁ et. al., 2023) (47).

Wyrwoll explorou identificar genes específicos relacionados à infertilidade, correlacionando à melhor opção de técnica de reprodução assistida para cada caso, traçando apresentações gênicas e suas relações com sucesso em procedimentos TESE (49). É discutido que taxas de sucesso comparativamente boas para recuperação de espermatozoides foram observadas apenas em pacientes com variantes no gênica de azoospermia TEX15, sendo que outras variantes apresentaram baixas ou praticamente nulas as taxas de sucesso. Entender a arquitetura genética da azoospermia para melhorar o diagnóstico, tratamento e aconselhamento dos homens afetados, permitiria propor uma abordagem mais integrada e personalizada na prática clínica. Mas este estudo apresenta alguns vieses que comprometem a precisão das informações apresentadas. O artigo se baseia em dados de estudos anteriores, tornando-o propenso ao viés de publicação, onde estudos com resultados positivos são mais propensos a serem publicados do que aqueles com resultados negativos ou inconclusivos. Ademais a ausência de controle rigoroso sobre variáveis como idade, histórico médico e fatores ambientais pode introduzir vieses. Essas variáveis podem influenciar tanto a azoospermia quanto as variantes genéticas associadas. Além disso, a presença de variantes genéticas pode não necessariamente implicar em azoospermia, mas sim em um risco aumentado, visto uma base em estudos observacionais, onde causalidade é mais difícil de ser estabelecida. Estudos observacionais podem identificar associações, mas não podem confirmar que uma variável causa a outra.

CONCLUSÃO

O presente caso ilustra as manifestações clínicas e os desafios do manejo terapêutico de um paciente com cariótipo 48,XXYY, destacando a importância de um acompanhamento multidisciplinar para melhorar a qualidade de vida e o desenvolvimento desses indivíduos. A identificação precoce da síndrome e o suporte de uma equipe composta por endocrinologista, fonoaudiólogo, fisioterapeuta, nutricionista e psicopedagogo foram essenciais para mitigar algumas das dificuldades apresentadas, como problemas de deglutição e atraso no desenvolvimento motor. Este estudo contribui para o entendimento da síndrome XXYY, ressaltando a necessidade de maior conscientização entre os profissionais de saúde quanto aos sinais clínicos específicos e o papel fundamental de intervenções terapêuticas personalizadas na gestão das comorbidades associadas.

5. REFERÊNCIAS

1. KLINEFELTER JR, Harry F.; REIFENSTEIN JR, Edward C.; ALBRIGHT JR, Fuller. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. **The Journal of Clinical Endocrinology**, v. 2, n. 11, p. 615-627, 1942.
2. BEARELLY, Priyanka; OATES, Robert. Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. **F1000Research**, v. 8, 2019.
3. DUFAU, M. L. et al. Hormonal regulation of androgen production by the Leydig cell. **Journal of steroid biochemistry**, v. 20, n. 1, p. 161-173, 1984.
4. LUCAS, Thaís FG et al. Receptors and signaling pathways involved in proliferation and differentiation of Sertoli cells. **Spermatogenesis**, v. 4, n. 1, p. e28138, 2014.
5. HUHTANIEMI, Ilpo. A short evolutionary history of FSH-stimulated spermatogenesis. **Hormones**, v. 14, n. 4, p. 468-478, 2015.
6. CORRADI, Patricia Freitas; CORRADI, Renato B.; GREENE, Loren Wissner. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male. **Urologic Clinics**, v. 43, n. 2, p. 151-162, 2016.
7. GROTH, Kristian A. et al. Klinefelter syndrome—a clinical update. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 1, p. 20-30, 2013.
8. BONOMI, Marco et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. **Journal of endocrinological investigation**, v. 40, p. 123-134, 2017.
9. Davis, S.M.; Ross, J.L. Klinefelter Syndrome. In *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2nd ed.; Huhtaniemi, I., Martini, L., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; Volume 5, pp. 561–567.
10. ICHIOKA, Kentaro et al. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 85, n. 5, p. 1511. e1-1511. e2, 2006.
11. VAN SAEN, Dorien; TOURNAYE, Herman; GOOSSENS, Ellen. Presence of spermatogonia in 47, XXY men with no spermatozoa recovered after testicular sperm extraction. **Fertility and sterility**, v. 97, n. 2, p. 319-323, 2012.
12. GRAVHOLT, Claus H. et al. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 4, p. 389-423, 2018.
13. ZITZMANN, Michael; ROHAYEM, Julia. Gonadal dysfunction and beyond: clinical challenges in children, adolescents, and adults with 47, XXY Klinefelter syndrome. In: **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 302-312.
14. BONOMI, Marco et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. **Journal of endocrinological investigation**, v. 40, p. 123-134, 2017.
15. BOJESEN, Anders et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. **Diabetes care**, v. 29, n. 7, p. 1591-1598, 2006.
16. BEARELLY, Priyanka; OATES, Robert. Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. **F1000Research**, v. 8, 2019.
17. CHANG, Simon et al. Morbidity in Klinefelter syndrome and the effect of testosterone treatment. In: **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 344-355.
18. HERRING, Michael J. et al. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 4, p. e000271, 2013.
19. LIN, Haili et al. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. **Experimental & molecular medicine**, v. 52, n. 3, p. 367-379, 2020.

20. NAWAZ, Shaik Sarfaraz; SIDDIQUI, Khalid. Plasminogen activator inhibitor-1 mediate downregulation of adiponectin in type 2 diabetes patients with metabolic syndrome. **Cytokine: X**, v. 4, n. 1, p. 100064, 2022.
21. LIZARAZO, Adriana Herrera; MCLOUGHLIN, Michelle; VOGIATZI, Maria G. Endocrine aspects of Klinefelter syndrome. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 26, n. 1, p. 60-65, 2019.
22. SANSONE, A. et al. AMH and INSL3 in testicular and extragonadal pathophysiology: what do we know?. **Andrology**, v. 7, n. 2, p. 131-138, 2019.
23. AKSGLAEDE, Lise et al. Increased basal and pulsatile secretion of FSH and LH in young men with 47, XXY or 46, XX karyotypes. **European journal of endocrinology**, v. 158, n. 6, p. 803-810, 2008.
24. BAY, K. et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 6, p. 3410-3418, 2005.
25. HOWARD, Sasha R. Interpretation of reproductive hormones before, during and after the pubertal transition—identifying health and disordered puberty. **Clinical Endocrinology**, v. 95, n. 5, p. 702-715, 2021.
26. AKSGLAEDE, Lise et al. Serum concentrations of Anti-Müllerian Hormone (AMH) in 95 patients with Klinefelter syndrome with or without cryptorchidism. **Acta paediatrica**, v. 100, n. 6, p. 839-845, 2011.
27. TARTAGLIA, Nicole et al. Early neurodevelopmental and medical profile in children with sex chromosome trisomies: Background for the prospective eXtraordinary babies study to identify early risk factors and targets for intervention. In: **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 428-443.
28. JOHANNSEN, Emma B. et al. The testicular microvasculature in Klinefelter syndrome is immature with compromised integrity and characterized by excessive inflammatory cross-talk. **Human Reproduction**, v. 38, n. 12, p. 2339-2349, 2023.
29. BOLTSHAUSER, E.; MEYER, M.; DEONNA, T. Klinefelter syndrome and neurological disease. **Journal of Neurology**, v. 219, p. 253-259, 1978.
30. WINGE, Sofia B. et al. Transcriptome profiling of fetal Klinefelter testis tissue reveals a possible involvement of long non-coding RNAs in gonocyte maturation. **Human Molecular Genetics**, v. 27, n. 3, p. 430-439, 2018.
31. SKAKKEBÆK, Anne et al. Epigenetics and genomics in Klinefelter syndrome. In: **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 216-225.
32. SKAKKEBÆK, Anne et al. DNA hypermethylation and differential gene expression associated with Klinefelter syndrome. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 13740, 2018.
33. SHAY, Jerry W. et al. Abstracts from the 3rd International Genomic Medicine Conference (3rd IGMC 2015) Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. 30 November-3 December 2015. **BMC genomics**, v. 17, p. 1-78, 2016.
34. RIM, Ellen Youngsoo; CLEVERS, Hans; NUSSE, Roel. The Wnt pathway: from signaling mechanisms to synthetic modulators. **Annual review of biochemistry**, v. 91, n. 1, p. 571-598, 2022.
35. ALBRECHT, Lauren V.; TEJEDA-MUÑOZ, Nydia; DE ROBERTIS, Edward M. Cell biology of canonical Wnt signaling. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 37, n. 1, p. 369-389, 2021.
36. SHI, De-Li. Wnt/planar cell polarity signaling controls morphogenetic movements of gastrulation and neural tube closure. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 79, n. 12, p. 586, 2022.
37. ZITZMANN, Michael; NIESCHLAG, Eberhard. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness 1. **International journal of andrology**, v. 26, n. 2, p. 76-83, 2003.

38. FORESTA, Carlo et al. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 1, p. 203-205, 1998.
39. FORESTA, Carlo et al. Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 10, p. 3807-3810, 1999.
40. TARTAGLIA, Nicole et al. 48, XXYY, 48, XXXY and 49, XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. **Acta paediatrica**, v. 100, n. 6, p. 851-860, 2011.
41. RAZNAHAN, Armin et al. Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 28, p. 7398-7403, 2018.
42. DISTECHE, Christine M.; BERLETTCH, Joel B. X-chromosome inactivation and escape. **Journal of genetics**, v. 94, n. 4, p. 591-599, 2015.
43. KINJO, Kenichi et al. Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome. **Molecular and cellular pediatrics**, v. 7, p. 1-4, 2020.
44. SINISCALCHI, Chiara et al. The lncRNAs at X chromosome inactivation center: Not just a matter of sex dosage compensation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 611, 2022.
45. KASARI, Connie et al. Spoken language outcomes in limited language preschoolers with autism and global developmental delay: RCT of early intervention approaches. **Autism Research**, v. 16, n. 6, p. 1236-1246, 2023.
46. CORONA, Giovanni et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 3, p. 265-275, 2017.
47. SÁ, Rosália et al. The klinefelter syndrome and testicular sperm retrieval outcomes. **Genes**, v. 14, n. 3, p. 647, 2023.
48. KOUMPAROU, Maria et al. Stress management and In Vitro Fertilization (IVF): A pilot randomized controlled trial. **Psychiatriki**, v. 32, n. 4, p. 290-299, 2021.
49. SAYER, John A. Re: Genetic Architecture of Azoospermia-Time to Advance the Standard of Care. **European urology**, v. 84, n. 5, p. 511, 2023.