

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.002	
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2026

1. AUTORES

- Ludimila Bezerra de Vasconcelos
- Camila Sousa Gonçalves
- Mayara Teixeira Alexandrino Sales
- Milena Silva Sousa
- Luciana Felipe Férrer Aragão
- Ana Paula Dias Rangel Montenegro
- Annelise Barreto de Carvalho

2. SIGLAS E CONCEITOS

2.1. SIGLAS

SK – Síndrome de Klinefelter
 NIPT - Non-Invasive Prenatal Testing
 IMC - Índice de Massa Corpórea
 VC - Velocidade do Crescimento
 VN - Valor de Normalidade
 RA – Reposição Androgênica

2.2. CONCEITOS

A Síndrome de Klinefelter consiste na anomalia cromossômica na qual há dois ou mais cromossomos X em indivíduos no sexo masculino, sendo que a forma clássica 47, XXY representa aproximadamente 80 a 90% dos casos.

3. OBJETIVOS

- ✓ Produção de protocolo para diagnóstico e manejo clínico, laboratorial e de imagem de pacientes com diagnóstico de Síndrome de Klinefelter.

4. DESCRIÇÃO

- Alteração cromossômica mais comum no sexo masculino;
- Prevalência de aproximadamente 1 a 2,5 por 1.000 meninos e homens (0,1 a 0,25 por cento), no entanto a taxa de diagnóstico é baixa;
- Somente 25 a 50% dos pacientes com síndrome de Klinefelter são diagnosticados durante a vida;
- Principal causa genética de hipogonadismo, deficiência androgênica e infertilidade masculina;
- Apenas 10% dos casos tem diagnóstico na infância e adolescência, pois os sinais clínicos costumam ser leves ou inespecíficos nessas fases;
- Diagnóstico precoce da SK permite investigação e diagnóstico de suas comorbidades e então seguimento mais adequado;
- Morbidade e mortalidade é mais alta quando comparada a homens com cariótipo 46,XY.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.002	
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2026

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- Critérios de Inclusão: pacientes com diagnóstico de Síndrome de Klinefelter;
- Critérios de Exclusão: pacientes sem diagnóstico de Síndrome de Klinefelter.

6. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

Comumente, esses pacientes apresentam:

7.1. Em idade neonatal e prépubere:

- Micropênis (<1,9 cm para neonatos) em 17 a 35% dos casos;
- Hipospádia ou criptorquidia (27 a 37%);
- Clinodactilia;
- Comprimento normal ao nascimento;
- Crescimento normal na primeira infância;
- Aceleração de crescimento com alta velocidade de crescimento a partir de 5-6 anos.

7.2. Em idade púbere e adultos:

- Evidências de aumento significativo do comprimento das pernas já antes da puberdade;
- Estatura final elevada (maior, se início de reposição com testosterona após os 18 anos);
- Estatura extremamente alta é incomum (sendo mais comum em variantes de aneuploidia, 48,XXXY, 48,XXYY);
- Aumento da gordura corporal desde a infância;
- Obesidade centrípeta;
- IMC normal;
- Proporções eunucoides + membros inferiores anormalmente longos + envergadura predominando sobre a estatura;
- Baixa massa muscular;
- Baixa massa óssea, com maior risco de osteopenia;
- Osteoporose em menos de 20% dos indivíduos;
- Hipodesenvolvimento de caracteres sexuais secundários (pilificação facial escassa ou ausente, ginecomastia (35,6%), micropênis);
- Ausência ou diminuída espermatogênese;
- Redução da libido;
- Orientação sexual usualmente heterossexual.

Testículos:

- Testículo uniformemente reduzido;
- Consistência testicular mais firme à palpação do que o habitual (fibrose dos túbulos seminíferos);

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.002
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER		Emissão: 17/06/2024
			Versão: 2
		Próxima revisão:	17/06/2026

- Volume testicular no adulto com SK:

Volume	< 6 mL
Comprimento	< 2 cm
Largura	< 1 cm

*VN: 15 mL, 4 cm e 2,5 cm

Anomalias genitais ocasionais:

- Criptorquidia;
- Hérnia inguinal;
- Hipospádia.

Malformações cardiovasculares congênitas:

- Defeitos septais;
- Cardiomiopatia hipertrófica;
- Persistência de duto arterial;
- Hipertensão pulmonar;
- Regurgitação tricúspide;
- Prolapso de valva mitral.

Anomalias minor diversas:

- Braquicefalia;
- Implantação baixa de cabelos na nuca;
- Dismorfismo auricular;
- Prega palmar transversal única;
- Trirrádio axial deslocado distalmente;
- Redução do número total de linhas nos padrões dermatoglíficos das polpas digitais;
- Clinodactilia do quinto quirodáctilo;
- Displasia leve de cotovelos;
- Escoliose a partir da adolescência.

Funções neurocognitivas e distúrbios psiquiátricos:

- Maior risco de problemas psicossociais e educacionais;
- Área mais prejudicada é a verbal;
- Dificuldade de expressar e verbalizar as emoções;
- Aumento de distração e risco aumentado de de hiperatividade e problemas de atenção;
- Habilidades cognitivas prejudicadas;
- Comprometimento motor pode estar presente;
- QI variável (85 e 90);
- Maior prevalência de transtorno psiquiátricos/comportamentais (labilidade emocional, transtorno do espectro autista, esquizofrenia etc).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.002	
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2026

Neoplasias:

Incidência global similar à da população geral, porém algumas têm prevalência maior nesses pacientes e maior suscetibilidade a três tipos de neoplasia:

- Câncer de mama (1,5/1.000);
- Tumores de células germinativas extra-gonadais (entre 15 e 30 anos);
- Linfoma não Hodgkin (3 vezes maior risco).

Manifestações neurológicas:

- Paralisia ou paresia cerebral;
- Epilepsia;
- Tremor postural e(ou) de intenção (20% a 50%).

Doenças cardiovasculares:

- Doença cardíaca isquêmica;
- Distúrbios cerebrovasculares;
- Veias varicosas (20%) e úlceras varicosas (maior risco de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose intestinal).

*Indica-se avaliação do tempo QTc ao ECG pelo menos uma vez ao ano.

Doenças autoimunes:

- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Artrite reumatoide;
- Esclerose múltipla;
- Síndrome de Sjögren;
- Hipotireoidismo autoimune;
- Diabetes mellitus tipo I.

Doenças endócrinas:

- Hipogonadismo;
- Hipo e hipertireoidismo;
- Diabetes;
- Obesidade;
- Função adrenal é normal.

*Cerca de 60% dos indivíduos tem hipogonadismo compensado permitindo desenvolvimento puberal espontâneo.

Outras condições médicas:

- Pneumonia;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (não asmática);
- Asma;
- Apneia do sono;
- Infecções de pele e eczemas;
- Úlcera gastroduodenal;
- Cirrose hepática;
- Defeitos do esmalte dentário, cáries, taurodontismo (diagnóstico radiográfico).

*A incongruência de gênero e disforia de gênero não aumentam em homens com SK.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.002	
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2026

7. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

Diagnóstico pré-natal e recém-nascido:

- Não é recomendada triagem pré-natal e neonatal de rotina (SK não é grave o suficiente para justificar um procedimento de investigação que tenha risco para o feto);
 - Coleta de amostra de sangue materno com cariotipagem de DNA fetal inicialmente em caso de suspeita do diagnóstica, sendo um exame não invasivo (NIPT);
 - Confirmação com cariotipagem de células da amniocentese pré-natal ou amostragem de vilosidades coriônicas ou teste pós-natal de células da amostra de sangue do menino.
- *Nos casos confirmados, é imprescindível o encaminhamento precoce ao geneticista para aconselhamento.

Diagnóstico pré-púbere, peripubertal e adultos:

- Cariotipagem;
- Cariótipo: 47,XXY ou mosaicos (pelo menos 30 células na metáfase);
- LH e testosterona total nos primeiros 2-3 meses após nascimento.

*Suspeita de mosaicismo: necessário um teste adicional de células cultivadas da pele e ou do tecido testicular.

Avaliação hormonal na idade puberal (a partir de 12 anos)

- Testosterona: na puberdade, os níveis abaixo do normal (limite inferior da normalidade);
- Gonadotrofinas elevadas;
- Estradiol sérico normal ou elevado;
- Relação estradiol/testosterona aumentada → ginecomastia;
- Inibina B indetectável;
- Hormônio anti-mulleriano baixo;
- Us testicular.

Avaliação laboratorias e de imagem ao seguimento

- ECG - anual;
- Vitamina D e calcio – anual desde diagnóstico;
- DXA nos níveis lombar e femoral e avaliação do risco de fratura quando adultos, e depois individualmente;
- Perfil metabólico – anual.

Observação 1: Na primeira infância, observam-se níveis normais de inibina B, AMH e INSL-3, sugerindo função normal das células de Sertoli e Leydig, apesar de níveis elevados de FSH e LH.

Observação 2: Entre 12 e 14 anos, há aumento acentuado dos níveis de FSH e LH e queda da testosterona (ainda no intervalo da normalidade).

Observação 3: Em cerca de 25% dos casos, há baixos níveis de testosterona e em alguns é feito o diagnóstico devido a progressão puberal mais lenta.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.002
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER		Emissão: 17/06/2024
			Próxima revisão: 17/06/2026
		Versão: 2	

Observação 4: Valores de testosterona total abaixo de 150 a 200ng/dL definem hipogonadismo, já valores acima de 400 ng/dL excluem esse diagnóstico.

8. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

Reposição androgênica (RA)

- A RA corrige a deficiência androgênica, embora não recupere a fertilidade;
- Reduz consequências do hipogonadismo;
- A longo prazo: reduz comorbidades, melhora autoestima, aumenta a libido, aumenta a força física e a densidade óssea e reduz fadiga e irritabilidade.

Início do Tratamento	<u>Neonatos e pré-púberes:</u>				
	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de micropênis: cipionato ou enantato de testosterona (25 mg injetados 1x por mês, por três doses). 				
	<u>Para meninos de 11 a 18 anos:</u>				
	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo: virilização gradual, sem induzir o fechamento precoce de epífises ósseas e diminuir o crescimento e a altura; • Início: 11 a 12 anos de idade. • Enantato ou cipionato de testosterona intramuscular: Iniciar com doses baixas (50 a 100 mg) a cada duas até quatro semanas e aumentar progressivamente até atingir dose de adulto (1 ampola a cada 3-4 semanas) ou até que o crescimento cesse ou até os 18 aos 19 anos de idade. 				
	<u>Reposição hormonal no hipogonadismo do sexo masculino</u>				
	Medicamento	Via	Dose	Duração	Observação
	Testosterona	IM	50 mg/mês	1o-6o mês	Início após os 14 anos
Testosterona	IM	100 mg/mês	6o-12o mês		
Testosterona	IM	150 mg/mês	12o-18o mês		
Testosterona	IM	200-250 mg/mês	18o-24o mês		
Testosterona	IM	200-250 mg/mês ou 200-250 mg a cada 15 dias	Uso contínuo		
(Alves, 2019)					

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.002	
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2026
Forma de Administração	Novas formas de reposição de testosterona		
	Oral		
	Undecanoato de testosterona (Andriol® cápsula 40 mg) Uso: 40-80 mg, VO, a cada 8 horas. Os níveis séricos de testosterona flutuam muito e os efeitos clínicos são variáveis.		
	Transdérmica		
	Adesivo transdérmico (Androderm®: cápsula 40 mg) Uso: 40-80 mg, VO, a cada 8 horas. Os níveis séricos de testosterona flutuam muito e os efeitos clínicos são variáveis : 5 mg/adesivo). Uso: um adesivo de 5 mg, 2 vezes/semana. Causa irritação na pele e requer retirar os pelos do escroto se eles forem de aplicação escrotal.		
Implantes			
Implante subcutâneo (Testopel®: 75 mg/pellet) Uso: 3-4 pellets, a cada 4-6 meses.			
(Alves, 2019)			
Contra-indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de próstata; • Câncer de mama masculino; • Eritrocitose (hematócrito >50%); • Apneia do sono grave não tratada; • Insuficiência cardíaca não controlada. 		
Efeitos Colaterais	<ul style="list-style-type: none"> • Ganho de peso; • Acne (leve); • Apneia do sono em pacientes mais velhos e obesos; • Eritrocitose; • Hepatotoxicidade; • Diminuição da concentração de proteínas de alta densidade; • Aumento da agressividade; • Exacerbação da libido; • Priapismo; • Alopecia androgênica; • Supressão da espermatogênese; • Avanço da idade óssea nos pacientes ainda em crescimento. 		

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.002
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER		Emissão: 17/06/2024
			Próxima revisão: 17/06/2026
Monitorizar	<ul style="list-style-type: none"> • Hematócrito (se > 54%, suspender a testosterona até que este valor retorne à normalidade); • Função hepática; • Lipoproteínas periodicamente; • Idade óssea (até fechamento das epífises de crescimento); • Densitometria óssea anual; • LH/FSH/testosterona (solicitadas antes da próxima injeção). 		
Avaliação da Resposta ao Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • 3, 6, 12 meses do início do tratamento e após anualmente; • Clínica e níveis séricos de testosterona. 		
Duração do Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser continuado ao longo de toda a vida 		

Tratamento da Ginecomastia

- Cirurgia plástica conforme a necessidade estética.

Técnicas de reprodução assistida no tratamento da infertilidade

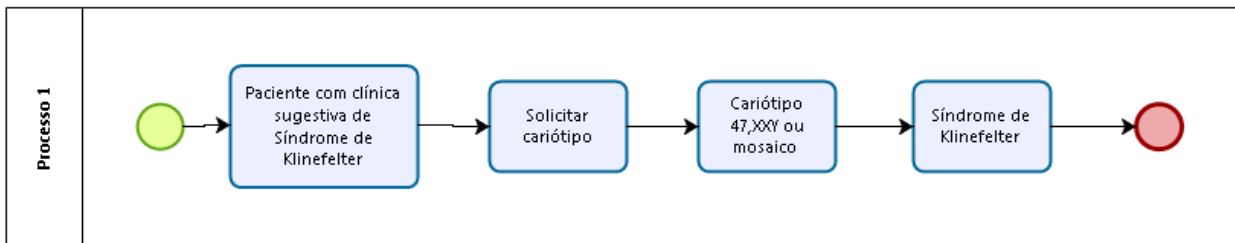
- Recomenda-se a análise do semem e criopreservação de espermatozoides de todos adultos que tem desejo a paternidade;
- Quando azoospermia presente e desejo a paternidade, indica-se biópsia testicular com extração de espermatozoides (TESE) e então criopreservação de espermatozoides;
- Injeção intracitoplasmática de espermatozoides, aspiração espermática microepididimária e extração espermática testicular;
- Cuidado: Alguns espermatozoides podem conter um cromossomo X extranumerário → necessidade de uma seleção prévia quando da utilização de técnicas de reprodução assistida;
- Deve ser precedido de aconselhamento genético.

Outras terapias

- Cerca de 2/3 necessitarão de terapias de fala e linguagem ou apoio ao desenvolvimento: fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicologia, psicopedagogia;
- Reposição com vitamina D.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.002
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER		Emissão: 17/06/2024
			Versão: 2
		Próxima revisão:	17/06/2026

9. FLUXOGRAMA



10. MONITORAMENTO

Infância (0-2 anos)	Aos três meses de vida: dosagens de testosterona, LH, FSH, inibina B e hormônio anti-mülleriano;
Pré- escolar/Escolar (3-10 anos)	Estatura, peso, altura sentado, envergadura, CA, IMC, PA anualmente;
	Idade óssea anualmente;
	Densitometria óssea (1-2 vezes se paciente colaborar).
Puberdade	<ul style="list-style-type: none"> • Medir anualmente a altura e altura sentado, envergadura, CA, IMC, PA; • Densitometria óssea (a cada 2-3 anos); • Idade óssea anual; • Dosagem de LH, FSH, TT.

Podem ser realizadas também conforme a necessidade:

- Investigação de SM – perfil lipídico, glicemia, hba1c;
- Avaliação da função tireoidiana.

11. REFERÊNCIAS

1. ALVES, C.A.C. Síndrome de Turner. Endocrinologia Pediátrica. 1.ed. São Paulo: Manole, 2020. cap 14, p. 124-139.
2. ALVES, C.A.C. Puberdade Atrasada. Endocrinologia Pediátrica. 1.ed. São Paulo: Manole, 2020. cap 14, p. 68-87.
3. BONOMI, M.; ROCHIRA, V.; PASQUALI, D.; BALERCIA, G.; JANNINI, E. A.; FERLIN, A.. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. : genetics, clinical phenotype and hypogonadism. Journal Of Endocrinological Investigation, [s.l.], v. 40, n. 2, p. 123-134, 19 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.002
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER		Emissão: 17/06/2024
			Versão: 2
			Próxima revisão: 17/06/2026

4. Butler G, Srirangalingam U, Faithfull J, Sangster P, Senniappan S, Mitchell R. Klinefelter syndrome: going beyond the diagnosis. Arch Dis Child. 2023 Mar;108(3):166-171. doi: 10.1136/archdischild-2020-320831.
5. GUERRA, A.T.C. Síndrome de Turner. Menino ou Menina? Os distúrbios da diferenciação de sexo. 3.ed. Curitiba: Appris, 2019.
6. GUERRA, Andrea T. Maciel. Síndromes de Turner e Klinefelter. Campinas: Departamento de Genética Médica, 2018. Color.
7. KUIRI-HÄNNINEN, Tanja; SANKILAMPI, Ulla; DUNKEL, Leo. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. Hormone Research In Paediatrics, [s.l.], v. 82, n. 2, p. 73-80, 2014. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000362414>.
8. Matsumoto AM. Clinical features, diagnosis, and management of Klinefelter syndrome. Snyder PJ, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>
9. Ronsoni MF, d'Acampora AC, Pilletti K. Uso de medicamentos alternativos para tratamento de hipogonadismo masculino. In: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Carvalho GA, Czepielewski MA. PROENDOCRINO Programa de atualização em endocrinologia e Metabologia: Ciclo 14. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2022. P 123-156
10. Snyder PJ. Testosterone treatment of male hypogonadism. Matsumoto AD, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>
11. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. Andrology. 2021 Jan;9(1):145-167. doi: 10.1111/andr.12909.

12. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO
1	29/10/2020	
2	29/05/2024	Antigo PRO.PED.009

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.002	
Título do Documento	SÍNDROME DE KLINEFELTER	Emissão: 17/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	17/06/2026

ELABORAÇÃO	
Ludimila Bezerra de Vasconcelos Camila Sousa Gonçalves Mayara Teixeira Alexandrino Sales Milena Silva Sousa Luciana Felipe Férrer Aragão Ana Paula Dias Rangel Montenegro Annelise Barreto de Carvalho	
VALIDAÇÃO	
Maria de Fátima Bastos Nóbrega de Almeida Enfermeiro/Unidade de Gestão da Qualidade	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.
APROVAÇÃO	
Daniel Willian Lustosa de Sousa Chefe da Unidade da Criança e Adolescente do HUWC	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.
Geísa Maria Evangelista Leal Chefe da Divisão de Gestão do Cuidado do HUWC	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. 2023, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados www.ebserh.gov.br