

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM VARIANTE KLINEFELTER 49,XXXXY: UMA SÉRIE DE CASOS

JOÃO PAZ TAKEUCHI; ANA KALISE BÖTTCHER; MILENE MEROLA; RAFAELA COELHO PIRES; THAINAH CARVALHO MORAES; MAYRA TELES; DANIELLI RONDAM DA SILVA; BRUNA VENHOLD PICOLO; RAFAELLA MERGENER; PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN; CARLA GRAZIADIO; BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA

E-mail: joaopedropaztakeuchi@gmail.com

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre



Introdução

A síndrome 49,XXXXY, que tem incidência estimada de um a cada 85.000-100.000 nascidos vivos masculinos, é considerada uma variação da síndrome de Klinefelter e decorrente de não disjunção meiótica na meiose I e II. Como não há inativação completa dos genes triplicados, os pacientes podem desenvolver Transtornos Globais de Desenvolvimento (TGD), hipotonia, hipogonadismo, infertilidade e distorções faciais. Porém, dada a baixa prevalência, o quadro clínico e a história natural não são bem caracterizados [1].

Objetivo

Relatar uma série de casos com diagnóstico da variante Klinefelter 49,XXXXY confirmado por cariótipo.

Metodologia

Foi realizada uma análise retrospectiva de dados de prontuário de pacientes atendidos em um serviço público de Genética Clínica no Rio Grande do Sul, entre os anos de 1985 e 2024. Caracterizou-se as distorções (confrontando-as com aquelas descritas na plataforma Human Phenotype Ontology - HPO; Monarch Initiative), curvas de crescimento e sobreposição eventual fenotípica com a síndrome de Prader-Willi (SPW).

Resultados

Foram identificados 3 casos (Paciente A, B e C), avaliados por médicos distorfoloastas experientes, com atendimento iniciado em média aos 6,1 anos; diagnóstico com idade média aos 10,5 anos (odisseia mais longa de 18 anos). Em nenhum dos casos houve suspeita pré-natal. Todos apresentavam TGD, alteração do desenvolvimento genital (criptorquia e/ou diminuição do volume testicular e/ou hipoplasia do falo) e distorções faciais menores. Pelo menos 2 apresentavam hipotonia e deformidades ósseas apendiculares. Apesar de um dos pacientes apresentar como hipótese inicial a SPW, esta não foi confirmada por exame adicional. Quanto ao comprimento, 2 pacientes apresentavam comprimento menor que o esperado ao nascimento; ademais, todos apresentavam altura dentro da normalidade (apenas 1 recebeu tratamento hormonal) - 2 deles no percentil 90. Além disso, todos os pacientes apresentavam achados distorfológicos não descritos na plataforma HPO, escolhida para comparação do fenótipo - conforme pode ser observado na Tabela 2.

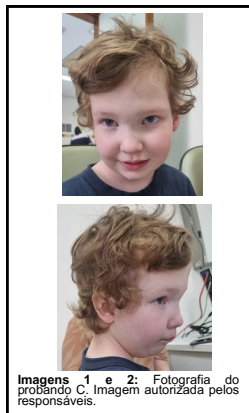
	A	B	C
Hipermobilidade articular	X		
Nariz largo		X	
Hipertelorismo	X		
Criptorquia	X		X
Diminuição do tamanho testicular	X		
Infec. respiratórias recorrentes		X	
Prognatismo mandibular	X		
Hipoplasia do pênis	X		X
Hipotonia		X	X
Pé plano	X		
Clinodactilia do 5º dedo	X	X	
TDAH		X	X
Atraso global do desenvolvimento		X	X
Deficiência de linguagem			X
Autismo		X	
Epicanato		X	X
Asma		X	X

Tabela 1. Distorções descritas na HPO para a Síndrome 49, XXXXY, encontradas nos pacientes (A-C).

	A	B	C
Dedos longos e finos	X		
Implantação alta de cabelos na nuca	X		
Implantação alta de cabelos na fronte	X	X	
Aumento da espessura da abóbada craniana de forma simétrica	X		
Fronte abaulada		X	
Boca em arco de cupido		X	
Sopro sistólico	X		
Atraso da maturação óssea	X		
Pé torto	X		X
Impressão hipertelorismo		X	
Sinofre		X	
Micrognatia			X
Hiperlordose lombar			X
Cifoescoliose cervical			X
Fraqueza muscular generalizada*			X
Hiporreflexia*			X

Tabela 2. Distorções não descritas na HPO para a Síndrome 49, XXXXY, mas encontradas nos pacientes (A-C).

*Hipotonia periferica.



Imagens 1 e 2: Fotografia do probando C. Imagem autorizada pelos responsáveis.

Discussão

Verificou-se concordância dos achados fenotípicos com parte da literatura já descrita, com destaque ao TGD e alterações gonadais (ainda que careçam recomendações sólidas para manejo destas duas). A discordância entre achados menores pode ser explicada pela baixa prevalência desta variante Klinefelter, já que predominam pequenas séries ou relatos únicos focados em avaliar aspectos singulares da condição. Desconhecemos estudos dedicados à caracterização da história natural da doença; e apenas um estudo dedicou-se a avaliação da distorção facial 3 (e este apresentou discordâncias com o HPO). Ainda, sugere-se que as distorções faciais tornem-se mais evidente com o passar do tempo 3, o que pode dificultar o diagnóstico. Além disso, sobreposição fenotípica com SPW (principalmente a hipotonia - destacada no paciente C e associada a outras alterações musculoesqueléticas) descrita é de interesse clínico, pois esta é mais incidente que a 49,XXXXY. Como a SPW é principalmente causada por anomalias na região crítica 15q, a realização análise de metilação como teste inicial pode prolongar a odisseia desses pacientes.

Conclusão

Relatamos uma série de pacientes com síndrome 49,XXXXY, caracterizados por anormalidades neurológicas, genitais e musculoesqueléticas. Apesar dos resultados ser concordantes com o disposto na literatura, frente a escassez de dados e a sobreposição fenotípica, sugerimos considerar esta variante Klinefelter como diagnóstico diferencial SPW, com a inclusão de cariótipo no fluxo de investigação.

Referências bibliográficas:

