

Cariótipos possíveis na síndrome de Klinefelter: uma revisão narrativa

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui¹

Disciplina de Genética do Departamento de Patologia, Genética e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais (ICBN), Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba (MG), Brasil

RESUMO

Os sinais clínicos da síndrome de Klinefelter foram observados pela primeira vez em 1942, mas sua etiologia só foi definida em 1959. Trata-se de uma condição genética na qual pelo menos um cromossomo X extra é adicionado ao cariótipo masculino normal (46,XY) e acomete cerca de 1 em cada 500 homens. É caracterizada por variabilidade fenotípica que leva a atraso ou ausência de diagnóstico, com uma estimativa de 50% a 75% de homens com Síndrome de Klinefelter nunca obterem o diagnóstico correto. Apesar de o cariótipo clássico (47,XXY) ser encontrado em 80%-90% dos pacientes e o mosaïcismo (46,XY/47,XXY) nos 10% restantes, outros cariótipos podem ser encontrados menos frequentemente. Nesse sentido, este estudo tem por finalidade descrever os possíveis cariótipos identificados nos pacientes com Síndrome de Klinefelter. Os resultados mostram que a Síndrome de Klinefelter é usualmente diagnosticada na vida adulta e caracterizada por uma heterogeneidade citogenética quanto aos cariótipos possíveis apresentados pelos pacientes afetados. A condição foi diagnosticada precocemente quando associada à anomalia dos cromossomos autossomos, excesso de cromossomos X extra ou quando foi realizado diagnóstico pré-natal por idade materna avançada. É imprescindível que os profissionais de saúde, em especial os médicos, se familiarizem mais com essa condição, pois o diagnóstico correto e precoce permite a intervenção e tratamento adequados visando melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Klinefelter, cariótipo, análise citogenética, infertilidade, trissomia

INTRODUÇÃO

Os sinais clínicos da síndrome de Klinefelter (SK) foram observados pela primeira vez por Klinefelter e colaboradores em 1942, que descreveram nove pacientes adultos com esta condição.¹ No entanto, foi apenas em 1959 que sua etiologia foi definida.²

A síndrome de Klinefelter é uma condição genética na qual pelo menos um cromossomo X extra é adicionado ao cariótipo masculino normal (46,XY) e acomete cerca de 1 em cada 500 homens.^{3,4} Ela faz parte dos distúrbios do

desenvolvimento sexual (DDS), que são classificados em três categorias de acordo com o cariótipo do paciente em: 1) DDS – 46,XY; 2) DDS – 46,XX e 3) DDS dos cromossomos sexuais, que inclui, além da síndrome de Klinefelter, a síndrome de Turner. Dois estudos relataram que as frequências de DDS dos cromossomos sexuais para síndrome de Klinefelter foi de 11,9% e 14,5%.^{5,6}

Os pacientes com síndrome de Klinefelter geralmente apresentam alta estatura, distribuição feminina de tecido adiposo, ginecomastia, pelos faciais e pubianos ausentes ou diminuídos, testículos pequenos e hialinizados, micropênis,

¹Doutora em genética e professora associada da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba (MG), Brasil.

Endereço para correspondência:

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) – Campus I, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais (ICBN), Departamento de Patologia, Genética e Evolução, Disciplina de Genética

Praça Manoel Terra, 330 — Abadia — Uberaba (MG) — CEP 38015-050

Tel. (34) 3700-6434 — E-mail: alessandra.marqui@uftm.edu.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 19 de outubro de 2020. Última modificação: 10 de dezembro de 2020. Aceite: 14 de dezembro de 2020.

dificuldades de aprendizagem, deficiência androgênica e azoospermia. As seguintes comorbidades também podem estar presentes: osteoporose, câncer de mama, prolapso da válvula mitral, diabetes *mellitus*, doenças tromboembólicas, autoimunes e reumatológicas.^{3,4} A variabilidade fenotípica, no entanto, leva a atraso ou a ausência de diagnóstico, com estimativa de 50% a 75% de homens com síndrome de Klinefelter nunca obterem o diagnóstico correto.⁴

A síndrome de Klinefelter é diagnosticada pelo exame do cariótipo, no qual a partir de uma amostra de sangue é possível determinar a constituição cromossômica do indivíduo. Trata-se de aneuploidia envolvendo o cromossomo sexual X e é uma das principais causas genéticas de infertilidade masculina. Apesar de o cariótipo clássico (47,XXY) ser encontrado em 80%-90% dos pacientes e o mosaïcismo (46,XY/47,XXY) nos 10% restantes, outros cariótipos podem ser encontrados menos frequentemente.^{3,4}

OBJETIVO

Este estudo tem por finalidade descrever os possíveis cariótipos identificados nos pacientes com Síndrome de Klinefelter.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual foi realizada uma busca na base de dados PubMed, em 28 de outubro de 2020, conforme **Quadro 1**.⁷⁻³² Houve delimitação de período, ou seja, foram considerados os artigos publicados de 2012 a 2020, visando disponibilizar ao leitor dados atualizados. O PubMed foi eleito pela sua abrangência e reconhecida relevância para a divulgação do conhecimento na área de saúde.

Foi realizada uma busca adicional nas referências dos artigos selecionados pelo PubMed e adicionados mais quatro artigos.³³⁻³⁶ Assim, um total de 30 artigos foram incluídos nessa revisão da literatura.

RESULTADOS

O **Quadro 2**⁷⁻³⁶ apresenta os cariótipos que podem ser encontrados em pacientes com síndrome de Klinefelter, identificados nos 30 estudos inclusos nessa revisão. Houve predomínio de estudos do tipo relato de caso (case report).

DISCUSSÃO

De nosso conhecimento, não há um artigo de revisão da literatura publicado sobre essa temática, o que reforça

a relevância e ineditismo do presente trabalho. Além disso, esse tipo de estudo é importante pois oferece um panorama do estado da arte do conhecimento científico e permite uma atualização sobre o tema.

Apenas cinco estudos investigaram um número maior de pacientes com síndrome de Klinefelter,^{7,10,20,22,33} com destaque para o predomínio do cariótipo 47,XXY.

Dos 15 pacientes diagnosticados com síndrome de Klinefelter no período de janeiro/1992 a dezembro/2009, 7 tiveram o diagnóstico no pré-natal devido à idade materna avançada. Os oito pacientes restantes foram diagnosticados

Quadro 1. Resultados obtidos na busca eletrônica realizada no PubMed

Estratégias de busca	Números de artigos identificados	Número de artigos selecionados para a revisão	Artigos incluídos
Klinefelter syndrome and karyotypes	309	26	Pacenza e cols. ⁷ Ros-Pérez e cols. ⁸ Shen e cols. ⁹ Tincani e cols. ¹⁰ Kim e cols. ¹¹ Shu e cols. ¹² Song e cols. ¹³ Sánchez e cols. ¹⁴ Perez-Carbajo e cols. ¹⁵ Mohd Nor e col. ¹⁶ Arditi e cols. ¹⁷ Costa e col. ¹⁸ Rodrigues e cols. ¹⁹ Akcan e cols. ²⁰ Kondo e cols. ²¹ Asirvatham e cols. ²² Lu e cols. ²³ Sasaki e cols. ²⁴ Simsek e cols. ²⁵ Wei e cols. ²⁶ Bijanazadeh e cols. ²⁷ Enatsu e cols. ²⁸ Hammami e cols. ²⁹ Pattamshetty e cols. ³⁰ Pinti e cols. ³¹ Tangshewinsirikul e cols. ³²

no pós-natal, após a investigação por atraso no desenvolvimento psicomotor, distúrbios comportamentais e/ou fenótipo sugestivo (quatro deles foram diagnosticados apenas

durante a adolescência). Esses 15 pacientes eram crianças e adolescentes que foram diagnosticados em um período de 18 anos,³³ contradizendo a literatura que descreve o

Quadro 2. Sumário dos 30 estudos publicados na literatura, em ordem cronológica de publicação, que investigaram pacientes com síndrome de Klinefelter (SK) e seus respectivos cariótipos

Estudo	Número de pacientes SK investigados ou tipo de estudo	Cariótipos presentes em pacientes com SK (número de indivíduos ou condição diagnosticada)
Costa e cols. ³³	15	47,XXY (n = 13) 47,XXY/46,XY (n = 2)
Pacenza e cols. ⁷	98	47,XXY (n = 82) 47,XXY/46,XY (n = 7) 48,XXYY (n = 3) 47,XXY/48,XXYY (n = 2) 48,XXXY (n = 1) 47,XXY[4]/48,XXXY[2]/46,XY[44] (n = 1) 49,XXXXY[44]/48,XXXY[6] (n = 1) 47,XXY[36]/48,XXXY[1]/46,XX[1]/46,XY[2] (n = 1)
Ros-Pérez e cols. ⁸	Case report	47,XXY (SK e Acondroplasia)
Shen e cols. ⁹	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Tincani e cols. ¹⁰	33	47,XXY (n = 31) 46,XY/47,XXY (n = 2)
Kim e cols. ¹¹	Case report	47,XY,+t(X;X)(p22.3;p22.3)del(X)(p11.23q11.2)
Shu e cols. ¹²	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Song e cols. ¹³	Case report	47,XY,i(X)(q10)
Sánchez e cols. ¹⁴	Case report	47,XXY (SK e síndrome de Angelman)
Perez-Carbajo e cols. ¹⁵	Case report	47,XXY (SK e Acondroplasia)
Mohd Nor e col. ¹⁶	Case report	47,XXY/46,XX
Arditi e cols. ¹⁷	Case report	47,XXY (SK e Acondroplasia)
Bozdogan e col. ³⁴	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Costa e col. ¹⁸	Case report	48,XXY,+18 (SK e síndrome de Edwards)
Rodrigues e cols. ¹⁹	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Akcan e cols. ²⁰	23	47,XXY (n = 20) 48,XXXY (n = 1) 48,XXYY (n = 1) 47,XXY/48,XXYY (n = 1)
Chen e cols. ³⁵	Case report	47,XXY (SK e síndrome de Marfan)
Kondo e cols. ²¹	Case report	47,XY,i(X)(q10)
Asirvatham e cols. ²²	44	47,XXY (n = 38) 49,XXXXY (n = 2) 48,XXYY (n = 2) 47,XXY/48,XXXY/49,XXXXY (n = 1) 49,XXXXY/48,XXXY/46,XX (n = 1)
Lu e cols. ²³	Case report	49,XXXXY (n = 2)
Sasaki e cols. ²⁴	Case report	47,XXY/48,XXXY
Simsek e cols. ²⁵	Case report	47,XY,i(X)(q10)
Wei e cols. ²⁶	Case report	49,XXXXY
Bijanzadeh e cols. ²⁷	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Enatsu e cols. ²⁸	Case report	47,XXYqs
Golin e cols. ³⁶	Case report	46,XY[14 células]/47,XXY[11 células]
Hammami e col. ²⁹	Case report	49,XXXXY
Pattamshetty e cols. ³⁰	Case report	46,XX/47,XXY
Pinti e cols. ³¹	Case report	47,XY,+21[80%]/48,XY,+i(X)(q10),+21[20%]
Tangshewinsirikul e cols. ³²	Case report	46,XX/47,XXY

diagnóstico da síndrome de Klinefelter usualmente na vida adulta, por volta dos 30 anos de idade.^{37,38}

Uma pesquisa realizada na Argentina avaliou o maior número de pacientes com síndrome de Klinefelter (n = 98) e mostrou que esses indivíduos foram diagnosticados com a condição no período de 1982 a 2008. Quanto à idade de diagnóstico, 46,8% tinham entre 11 e 20 anos e o diagnóstico pré-natal foi realizado em somente 4 casos.⁷

Em outro estudo, os pesquisadores brasileiros comentaram que o número de 33 pacientes diagnosticados com síndrome de Klinefelter em 23 anos foi baixo, tendo em vista a área de abrangência de atendimento do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).¹⁰ Os autores propõem que, ou os pacientes procuram pouco o serviço médico, ou os médicos pensam pouco nesse diagnóstico.¹⁰ O diagnóstico de síndrome de Klinefelter em pacientes com idade inferior a 10 anos de idade ocorreu devido à deficiência intelectual e/ou atraso do desenvolvimento neuromotor. Entre 10 e 20 anos de idade, as queixas para investigação diagnóstica foram hipogonadismo e ginecomastia e, na idade superior a 20 anos, a infertilidade.¹⁰ Nesse sentido, é imprescindível atenção especial para essas características por parte dos profissionais de saúde na suspeita diagnóstica. Um achado preocupante desse estudo é que o diagnóstico da síndrome de Klinefelter em nosso meio não está sendo feito com a frequência esperada e na época adequada, e as principais consequências poderão ser a falta de tratamento do déficit motor e cognitivo na idade escolar, do atraso puberal ou da puberdade incompleta na adolescência ou no adulto jovem e da infertilidade na vida adulta. É oportuno que os profissionais de saúde, em especial na faixa etária pediátrica, como pediatras em geral, neurologistas e endocrinologistas pediátricos e fonoaudiólogos, fiquem mais atentos para o diagnóstico da síndrome de Klinefelter.¹⁰ Em suma, os estudos prévios mostraram que a síndrome de Klinefelter permanece amplamente subdiagnosticada.^{10,33}

Dos 23 pacientes com síndrome de Klinefelter, a maioria (n = 15; 65,2%) foram diagnosticados no pré-natal por amniocentese devido à idade materna avançada. Trata-se de uma pesquisa retrospectiva (Janeiro/1992 a Fevereiro/2017) conduzida na Turquia.²⁰

Um estudo realizado na Índia e publicado em 2019 analisou 17 indivíduos (38,6%) do grupo pediátrico (idade < 18 anos) e 27 (61,4%) adultos.²² A idade média da população estudada foi de 20,6 anos. Seis crianças (35,3%) exibiram micropênis; entre os adultos, 16 (59,2%) exibiram hipogonadismo e, do total de participantes, 19 (43,2%) exibiram problemas comportamentais, mais frequentes no grupo pediátrico (13/17). Dos 44 indivíduos com síndrome de Klinefelter, 6 (13,6%) foram classificados como

síndrome de Klinefelter variantes, por apresentarem no cariótipo mais de um cromossomo X extra (**Quadro 2**). As formas variantes, geralmente, estão associadas à deficiência intelectual severa e dismorfismos. Elas foram observadas exclusivamente em crianças, com idade de diagnóstico mínima de 12 meses e máxima de 84 meses e frequências de aproximadamente 84% e 67% de problemas comportamentais e anomalias cardíacas, respectivamente. Nesse estudo, os autores também chamam a atenção para sinais clínicos mais frequentes em crianças e adultos que podem auxiliar no diagnóstico precoce e correto dessa condição genética.²²

O número de pacientes diagnosticados por ano nos estudos de Costa e cols.,³³ Pacenza e cols.,⁷ Tincani e cols.,¹⁰ Akcan e cols.,²⁰ e Asirvatham e cols.²² foi 0,85 (15 pacientes/18 anos), 3,65 (98 pacientes/27 anos), 1,45 (33 pacientes/23 anos), 0,88 (23 pacientes/26 anos) e 4,90 (44 pacientes/9 anos), respectivamente. Os dados anteriores evidenciam que o número mínimo de pacientes com síndrome de Klinefelter diagnosticados por ano foi aproximadamente um e o máximo foi cinco.^{7,10,20,22,33} Três desses estudos identificaram pacientes com síndrome de Klinefelter e cromossomos X adicionais.^{7,20,22} Tais indivíduos apresentam fenótipo mais grave, o que pode facilitar o diagnóstico precoce da síndrome de Klinefelter.

O cariótipo 49,XXXXY, considerado a variante mais rara da síndrome de Klinefelter, tem incidência de 1 em cada 85.000 indivíduos e também foi identificado em três estudos do tipo relato de caso.^{23,26,29} Um paciente foi identificado com a aneuploidia apenas na idade adulta (aos 19 anos de idade),²⁶ enquanto nos outros dois, o diagnóstico foi bem precoce (pré-natal e 16 meses).^{23,29}

Alguns estudos descreveram a coexistência da síndrome de Klinefelter com distúrbios monogênicos, como a Acondroplasia e síndrome de Marfan.^{8,15,17,35} O primeiro é uma displasia esquelética caracterizada por encurtamento rizomélico e o segundo, um distúrbio raro que acomete o tecido conjuntivo. A síndrome de Klinefelter foi descrita estar associada a síndromes de microdeleção, nesse caso a síndrome de Angelman.¹⁴ O cariótipo convencional identificou a síndrome de Klinefelter, que foi confirmada pela técnica de Hibridização *in situ* Fluorescente (FISH), que identificou a deleção cromossômica, ou seja, revelou o cariótipo 47,XXY,ish del(15)(q11.2q11.2). O paciente realizou análise cromossômica devido às características dismórficas e hipotonia. Foi diagnosticado com ambas as condições com 11 meses de idade.¹⁴

Seis estudos identificaram indivíduos com aneuploidias duplas, envolvendo os cromossomos autossomos 21 e 18.^{9,12,18,19,27,34} Nos cinco casos envolvendo o cromossomo 21, as crianças realizaram o exame do cariótipo por exibirem características clínicas de síndrome de Down ao nascimento, tendo idade mínima de diagnóstico de 1 dia de vida e

máxima de 4 meses de idade. A análise citogenética revelou também síndrome de Klinefelter, sendo que os sinais dessa condição tornam-se visíveis geralmente na puberdade.^{9,12,19,27,34} O outro estudo mostrou uma criança com 3 dias de vida, com trissomia do cromossomo 18 e síndrome de Klinefelter, que faleceu aos 24 dias de vida devido a cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar.¹⁸ O fenótipo do paciente foi compatível com a síndrome de Edwards e, segundo a literatura, há apenas 15 casos descritos de pacientes com essas duas síndromes cromossômicas.¹⁸

A síndrome de Klinefelter pode ser decorrente de uma alteração estrutural denominada isocromossomo (i) envolvendo o braço longo (q) do cromossomo X.^{13,21,25} Esses estudos descreveram pacientes adultos com idades de 33, 32 anos e 25 anos, com queixa de infertilidade e presença de azoospermia no espermograma. Tais pacientes não exibiram alta estatura, que é frequentemente encontrada em pacientes com fenótipo clássico da síndrome de Klinefelter. A presença da alta estatura nos pacientes com cariótipo clássico está relacionada a cópias extras do gene *SHOX*, localizado nas regiões pseudo-autossômicas do braço curto (p) dos cromossomos X e Y. Assim, a estatura normal nos pacientes com cariótipo 47,XY,i(X)(q10) pode ser atribuída ao número normal de cópias do gene *SHOX*.²⁵ Esse cariótipo corresponde a aproximadamente 0,3% de todos os casos de síndrome de Klinefelter e está associado com estatura e inteligência normais.^{13,21,25} Outras alterações cromossômicas estruturais, tais como translocação (t) e deleção (del), foram descritas em um cariótipo de um paciente com síndrome de Klinefelter, que tinha 35 anos de idade, hipogonadismo, obesidade mórbida e diabetes *mellitus*.¹¹

O cariótipo 46,XX/47,XXY é uma condição muito rara e foi relatada em três estudos.^{16,30,32} Nessa situação, é importante a investigação de presença do gene *SRY*, responsável pelo sexo masculino, bem como a análise de um número adequado de células (pelo menos 50) no exame do cariótipo para a identificação de mosaïcismo.^{16,30} Segundo Mohd Nor e col.,¹⁶ até a publicação de seu artigo científico, apenas sete indivíduos haviam sido descritos na literatura.

O cariótipo mosaico 46,XY/47,XXY foi identificado em um homem diagnosticado com síndrome de Klinefelter aos 34 anos de idade, com oligospermia severa e deleção completa da região AZFc.³⁶ O braço longo do cromossomo Y (Yq) possui fatores importantes para a espermatogênese, denominados AZFa, AZFb e AZFc, que podem sofrer deleção parcial ou completa e ocasionar infertilidade masculina. Após a síndrome de Klinefelter, as microdeleções do cromossomo Y – Y chromosome microdeletions (YCM) – envolvendo as regiões AZF, são a segunda causa genética mais comum de infertilidade masculina.³⁹ Outro cariótipo mosaico

47,XXY/48,XXY foi relatado em um paciente de 56 anos de idade, que teve diagnóstico de síndrome de Klinefelter, exibia paraplegia espástica e neuropatia periférica.²⁴ Um homem adulto de 27 anos de idade com azoospermia não obstrutiva foi diagnosticado com síndrome de Klinefelter com um cromossomo Y satélite (47,XXYqs). Esse paciente também exibiu microdeleção parcial da região AZFc – Azoospermia Factor (AZF) – do cromossomo Y.²⁸

Um estudo recente descreveu um paciente com cariótipo 47,XY,+ 21[80%]/48,XY,+i(X)(q10),+21[20%] por citogenética clássica (banda G) e molecular (FISH).³¹ Trata-se de uma criança de dois meses com fenótipo evidente de síndrome de Down e ausência de sinais de síndrome de Klinefelter devido à tenra idade. A síndrome de Klinefelter nessa criança está associada com o cariótipo 47,XY,i(X)(q10), previamente descrito na literatura.^{13,21,25} Nesse estudo, de 2020, os autores referem que, incluindo o nosso paciente, 23 casos foram relatados até o momento. As aneuploidias duplas, especialmente em combinação com aberrações estruturais, são extremamente raras em nascidos vivos.³¹

A **Figura 1** sumariza brevemente o diagnóstico da síndrome de Klinefelter, nas diferentes fases do desenvolvimento humano, com destaque para as principais características clínicas utilizadas na suspeita diagnóstica dessa condição genética. Vale ainda destacar que o diagnóstico da síndrome de Klinefelter é um desafio, especialmente antes da puberdade. Segundo estudo prévio, o diagnóstico utilizando a citogenética é pouco citado e normalmente só é realizado como última opção.⁴⁰ No entanto, o exame do cariótipo é indispensável para confirmação ou exclusão da hipótese diagnóstica de síndrome de Klinefelter, principalmente pela extrema variabilidade fenotípica associada a essa cromossomopatia.

Recentemente foram publicadas as diretrizes que fornecem recomendações e sugestões para cuidar de pacientes com síndrome de Klinefelter nos diferentes momentos da vida.⁴¹

CONCLUSÃO

Os dados acima mostram que a síndrome de Klinefelter é usualmente diagnosticada na vida adulta e caracterizada por heterogeneidade citogenética quanto aos cariótipos possíveis apresentados pelos pacientes afetados. A condição foi diagnosticada precocemente quando associada à anomalia dos cromossomos autossomos, excesso de cromossomos X extra ou quando foi realizado diagnóstico pré-natal por idade materna avançada. É imprescindível que os profissionais de saúde, em especial os médicos, se familiarizem mais com essa condição, pois o diagnóstico correto e precoce permite a intervenção e o tratamento adequados visando melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

- Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol.* 1942;2(11):615-27. <https://doi.org/10.1210/jcem-2-11-615>.
- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature.* 1959;183(4657):302-3. PMID: 13632697; <https://doi.org/10.1038/183302a0>.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(2):123-34. PMID: 27644703; <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>.
- Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, et al. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2018;39(4):389-423. PMID: 29438472; <https://doi.org/10.1210/er.2017-00212>.
- Yabiku RS, Guaragna MS, de Sousa LM, et al. A Search for Disorders of Sex Development among Infertile Men. *Sex Dev.* 2018. PMID: 30372699; <https://doi.org/10.1159/000493877>.
- Kohva E, Miettinen PJ, Taskinen S, et al. Disorders of sex development: timing of diagnosis and management in a single large tertiary center. *Endocr Connect.* 2018;7(4):595-603. PMID: 29581155; <https://doi.org/10.1530/EC-18-0070>.
- Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, et al. Clinical Presentation of Klinefelter's Syndrome: Differences According to Age. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:324835. PMID: 22291701; <https://doi.org/10.1155/2012/324835>.
- Ros-Pérez P, Regidor FJ, Colino E, et al. Achondroplasia with 47,XXY karyotype: a case report of the neonatal diagnosis of an extremely unusual association. *BMC Pediatr.* 2012;12:88. PMID: 22747519; <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-88>.
- Shen Z, Zou CC, Shang SQ, Jiang KW. Down-Klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a child with congenital heart disease: case report and literature review. *Intern Med.* 2012;51(11):1371-4. PMID: 22687844; <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7097>.
- Tincani BJ, Mascagni BR, Pinto RDP, et al. Síndrome de Klinefelter: diagnóstico raro na faixa etária pediátrica. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2012;88(4):323-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jped/v88n4/a08v88n4.pdf>. Accessed in 2020 (Oct 22).
- Kim Y, Kim WJ, Huh JH, et al. A 47,X,+t(X;X)(p22.3;p22.3) del(X)(p11.23q11.2),Y Klinefelter variant with morbid obesity. *Yonsei Med J.* 2013;54(2):538-40. PMID: 23364994; <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.2.538>.
- Shu X, Zou C, Shen Z. Double Aneuploidy 48,XXY,+21 Associated with a Congenital Heart Defect in a Neonate. *Balkan J Med Genet.* 2013;16(2):85-90. PMID: 24778570; <https://doi.org/10.2478/bjmg-2013-0038>.
- Song SH, Won HJ, Yoon TK, et al. A case of the rare variant of Klinefelter syndrome 47,XY,i(X)(q10). *Clin Exp Reprod Med.* 2013;40(4):174-6. PMID: 24505564; <https://doi.org/10.5653/cerm.2013.40.4.174>.
- Sánchez J, Peciña A, Alonso-Luengo O, et al. Atypical Association of Angelman Syndrome and Klinefelter Syndrome in a Boy with 47,XXY Karyotype and Deletion 15q11.2-q13. *Case Rep Genet.* 2014;2014:517091. PMID: 25379297; <https://doi.org/10.1155/2014/517091>.
- Perez-Carbajo E, Zapardiel I, Sanfrutos-Llorente L, et al. Prenatal diagnosis of concurrent achondroplasia and klinefelter syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:980749. doi: 10.1155/2015/980749. Retraction in: *Case Reports In Obstetrics And Gynecology.* *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:4363897. PMID: 25789188.
- Mohd Nor NS, Jalaludin MY. A rare 47 XXY/46 XX mosaicism with clinical features of Klinefelter syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:11. PMID: 27257411; <https://doi.org/10.1186/s13633-016-0029-3>.
- Arditi JD, Thomaidis L, Frysira H, et al. Long-term follow-up of a child with Klinefelter syndrome and achondroplasia from infancy to 16 years. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(7):797-803. PMID: 28672740; <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0362>.
- Costa M, Ávila S. Doble aneuploidía: síndromes de Klinefelter y Edwards (48,XXY,+18). Reporte de caso [Double aneuploidy: Klinefelter and Edwards syndromes (48,XXY,+18). Case report]. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):e282-6. PMID: 28895703; <https://doi.org/10.5546/aap.2017.e282>.
- Rodrigues MA, Morgade LF, Dias LFA, et al. Down-Klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a neonate associated with congenital heart disease. *Genet Mol Res.* 2017;16(3). PMID: 28973759; <https://doi.org/10.4238/gmr16039780>.
- Akcan N, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter Syndrome in Childhood: Variability in Clinical and Molecular Findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(2):100-7. PMID: 29022558; <https://doi.org/10.4274/jcrpe.5121>.
- Kondo T, Kuroda S, Usui K, et al. A case of a rare variant of Klinefelter syndrome, 47,XY,i(X)(q10). *Andrologia.* 2018;50(7):e13024. PMID: 29665107; <https://doi.org/10.1111/and.13024>.
- Asirvatham AR, Pavithran PV, Pankaj A, et al. Klinefelter Syndrome: Clinical Spectrum Based on 44 Consecutive Cases from a South Indian Tertiary Care Center. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(2):263-6. PMID: 31161115; https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_582_18.
- Lu YC, Huang LY, Yang YD, Li DZ. Early prenatal diagnosis of 49,XXXXY: two case reports. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(2):275-7. PMID: 29884094; <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1454414>.
- Sasaki R, Ohta Y, Takahashi Y, et al. A Rare Case of Klinefelter Syndrome Accompanied by Spastic Paraplegia and Peripheral Neuropathy. *Intern Med.* 2019;58(3):437-40. PMID: 30210107; <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1048-18>.
- Simsek L, Zamani AG, Taskapu HH, Yildirim MS. A rare case in literature: Isochromosome Xq in Klinefelter syndrome. *Andrologia.* 2019;51(5):e13253. PMID: 30746732; <https://doi.org/10.1111/and.13253>.
- Wei L, Liu Y, Sun S, et al. Case report of 49,XXXXY syndrome with cleft palate, diabetes, hypothyroidism, and cataracts. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(39):e17342. PMID: 31574874; <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017342>.
- Bijanzadeh M, Rajaei Behbahani S. Double Trisomy 48,XXY,+21 in a Neonate with Congenital Heart Disease. *Arch Iran Med.* 2020;23(5):356-8. PMID: 32383621; <https://doi.org/10.34172/aim.2020.26>.

28. Enatsu N, Enatsu Y, Okada K, et al. Sperm retrieval from a male with the rare 47, XXYq variant of Klinefelter syndrome for intracytoplasmic sperm injection: A case report. *Andrologia*. 2020;52(1):e13489. PMID: 31777105; <https://doi.org/10.1111/and.13489>.
29. Hammami MB, Elkhapery A. Sexual and developmental aspects of 49, XXXXY Syndrome: A case report. *Andrologia*. 2020:e13771. PMID: 32725928; <https://doi.org/10.1111/and.13771>.
30. Pattamshetty P, Mantri H, Mohan V. Rare Disorder of Sexual Differentiation with a Mosaic 46,XX/47,XXY in a Klinefelter Syndrome Individual. *J Reprod Infertil*. 2020;21(3):222-4. PMID: 32685420.
31. Pinti E, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. What should we consider in the case of combined Down- and 47,XY,+i(X)(q10) Klinefelter syndromes? The unique case of a male newborn and review of the literature. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):17. PMID: 31931754; <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1905-9>.
32. Tangshewinsirikul C, Dulyaphat W, Tim-Aroon T, et al. Klinefelter Syndrome Mosaicism 46,XX/47,XXY: A New Case and Literature Review. *J Pediatr Genet*. 2020;9(4):221-6. PMID: 32733741; <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713002>.
33. Costa C, Caldeira F, Pereira C, Sampaio L. Klinefelter's Syndrome: 18 years' experience of a pediatric endocrinology unit. *Sci Med*. 2011;21(4):162-5. Available from: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/9138/7234>. Accessed in 2020 (Oct 22).
34. Bozdogan ST, Bisgin A. A Rare Double Aneuploidy Case (Down-Klinefelter). *J Pediatr Genet*. 2017;6(4):241-3. PMID: 29142768; <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604098>.
35. Chen CP, Lin SP, Chern SR, et al. A 17-year-old boy with Klinefelter syndrome presenting Marfan syndrome-like clinical features of tall stature, scoliosis, arachnodactyly and subluxation of bilateral elbow joints. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(4):608-10. PMID: 30122589; <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.025>.
36. Golin AP, Neil S, Flannigan R. Case - Severely oligozoospermic patient with both mosaic Klinefelter syndrome and a complete azoospermia factor c (AZFc) Y chromosome microdeletion. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(5):E224-6. PMID: 31793865; <https://doi.org/10.5489/cuaj.6255>.
37. Zhang M, Fan HT, Zheng HS, et al. Clinical characteristics of men with non-mosaic Klinefelter syndrome in northeastern China: implications for genetic counseling. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):10897-904. PMID: 26400317; <https://doi.org/10.4238/2015.September.9.27>.
38. Beg MA, Nieschlag E, Abdel-Meguid TA, et al. Genetic investigations on causes of male infertility in Western Saudi Arabia. *Andrologia*. 2019;51(6):e13272. PMID: 30907014; <https://doi.org/10.1111/and.13272>.
39. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;44:26-37. PMID: 28601348; <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.05.002>.
40. Curado RMOF, Sestari SJ, Gamba BF, et al. Síndrome de Klinefelter, uma condição subdiagnosticada: revisão de literatura. *RRS-FESGO*. 2020;3(1):68-75. Disponível em: <http://periodicos.estacio.br/index.php/rrsfesgo/article/viewFile/8084/47966660>. Acessado em 2020 (11 dez).
41. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome: Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020. PMID: 32959490; <https://doi.org/10.1111/andr.12909>.