










# Infertilidade masculina e síndrome de Klinefelter: relato de caso de azoospermia associada à trissomia do cromossomo X

## Male infertility and Klinefelter Syndrome: case report of azoospermia associated with trisomy X



Fernando Augusto Pacífico<sup>1</sup>  José Elimário Cardozo da Silveira<sup>1</sup>   
Thiago José Monteiro Borges da Silva Valente<sup>1</sup>  Matheus Batista de Albuquerque<sup>1</sup>   
Mário Cruz Couto<sup>1</sup>  Francisca de Alencar Antão<sup>1</sup>   
Gabriela Barbosa do Nascimento Macêdo<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, Pernambuco, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário Maurício de Nassau. Recife, Pernambuco, Brasil.

### Resumo

A Síndrome de Klinefelter é determinada por um cariótipo masculino com um cromossomo “X” extra. Nesta, há degeneração do tecido testicular, com fibrose e hialinização dos túbulos seminíferos e hiperplasia das células de Sertoli de Leydig, as quais controlam a espermatogênese e a produção de testosterona, respectivamente. Na fase adulta ocorre deficiência de testosterona pelo aumento dos hormônios luteinizantes e folículo-estimulante, atrofia testicular e infertilidade pela azoospermia. O objetivo do estudo é relatar o caso de um homem de 32 anos, em investigação de infertilidade com azoospermia que realizou um estudo genético com análise do cariótipo cujo resultado foi 47, XXY, inv per 9[20], diagnosticando-o com Síndrome de Klinefelter. Portanto, é de suma importância a realização do espermograma e estudo genético para investigação de azoospermia. Além disso, salienta-se a importância do reconhecimento clínico mais frequente desta síndrome, visto que o tratamento e o acompanhamento em tempo hábil e adequado podem limitar as complicações físicas e os desfechos individuais e sociais dessa síndrome.

**Palavras-chave:** Síndrome de Klinefelter, Azoospermia, Infertilidade.

**Como citar:** Pacífico **FA**, Silveira **JEC**, Valente **TJMBS**, Albuquerque **MB**, Couto **MC**, Antão **FA**, *et al.* Infertilidade masculina e síndrome de klinefelter: relato de caso de azoospermia associada à trissomia do cromossomo X. An Fac Med Olinda 2025; 1(13):382. doi: <https://doi.org/10.56102/afmo.2025.382>

**Autor correspondente:**

Fernando Augusto Pacífico

E-mail: fapacifico@outlook.com

**Fonte de financiamento:**

Não se aplica

**Parecer CEP:** CAAE nº:

77973724.1.0000.8033

Recebido em: 05/05/2024

Aprovado em: 06/05/2025

## Abstract

Klinefelter syndrome is determined by a male karyotype with an extra X chromosome. This syndrome leads to the degeneration of testicular tissue, characterized by fibrosis and hyalinization of the seminiferous tubules, as well as hyperplasia of Sertoli and Leydig cells, which regulate spermatogenesis and testosterone production, respectively. In adulthood, testosterone deficiency occurs due to an increase in luteinizing and follicle-stimulating hormones, testicular atrophy, and infertility due to azoospermia. The study aims to report the case of a 32-year-old man undergoing infertility investigation with azoospermia. During a genetic study using karyotype analysis, the patient presented 47, XXY, inv per 9[20] and was diagnosed with Klinefelter syndrome. Therefore, a spermogram and a genetic study must be performed to investigate azoospermia. Furthermore, this syndrome needs to be more frequently diagnosed, as timely and appropriate treatment and follow-up may reduce the physical complications, as well as individual and social outcomes related to this syndrome.

**Key Words:** Klinefelter Syndrome, Azoospermia, Infertility.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Klinefelter (SK) é definida por um cariótipo masculino com, no mínimo, um cromossomo X extra, mais comumente o 47 XXY, com incidência em 1 a cada 500-1000 nascidos vivos<sup>1</sup>. Ainda, pelo seu fenótipo variável, é subdiagnosticada, tendo a sua hipótese construída durante a investigação causal do seu quadro clínico impactante na qualidade de vida dos pacientes<sup>2</sup>.

Tipicamente, a SK pode desencadear transtornos psiquiátricos e alterações somáticas, especialmente cardiovasculares, neurológicas, endócrino-metabólicas e respiratórias<sup>1</sup>. Comumente, os pacientes também podem apresentar deficiência de testosterona por insuficiência primária dos testículos, gônadas responsáveis pela produção deste hormônio, levando à diminuição do seu volume, azoospermia e ginecomastia<sup>3</sup>. A associação destas alterações contribui para a infertilidade desses indivíduos, impactando ainda mais a sua qualidade de vida<sup>3</sup>, além de destacar a SK como diagnóstico diferencial desta doença e a importância de ser investigada nesta situação.

Portanto, o objetivo deste estudo é relatar o caso de um homem cujo diagnóstico da SK foi estabelecido durante a investigação de azoospermia e infertilidade, de forma a ratificar a importância da associação desses achados para elucidação etiológica.

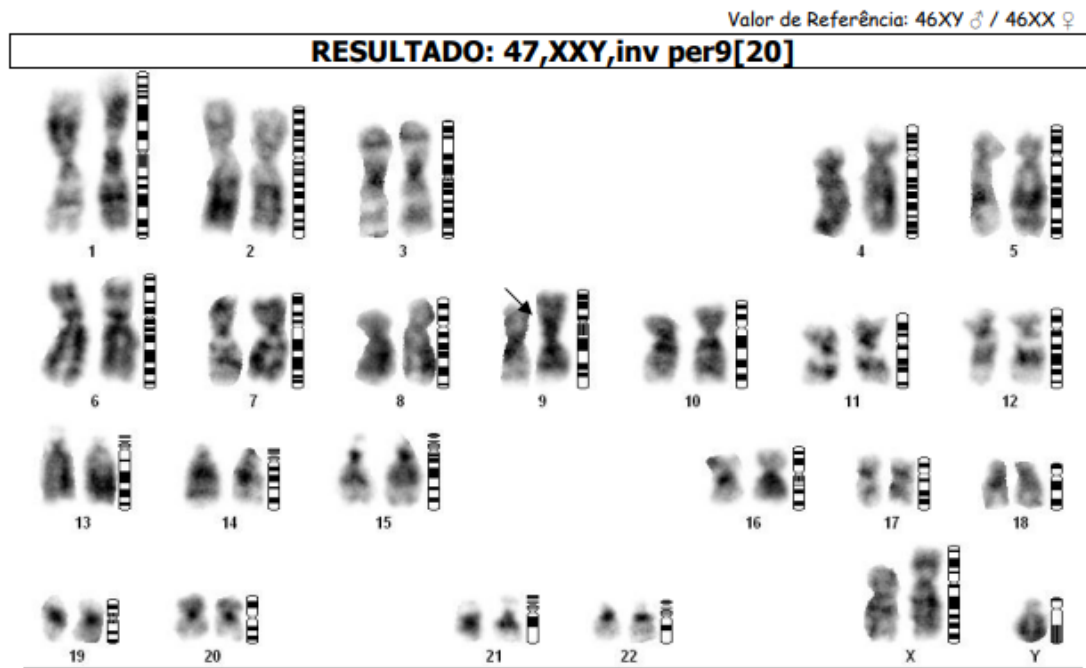
## RELATO DO CASO

Paciente, sexo masculino, 32 anos, obesidade grau I (IMC 30,12 kg/m<sup>2</sup>), com dislipidemia, relata que aos 28 anos, em investigação de infertilidade do casal, após descartadas causas

na parceira, realizou um espermograma que mostrou uma amostra com azoospermia.

Diante deste resultado, foi realizada uma pesquisa genética das microdeleções do cromossomo Y, ausentes, e análise do cariótipo que mostrou 47, XXY, com inversão pericêntrica do cromossomo 9 (Figura 1), recebendo o diagnóstico da SK.

**Figura 1.** Resultado da análise cariotípica do paciente

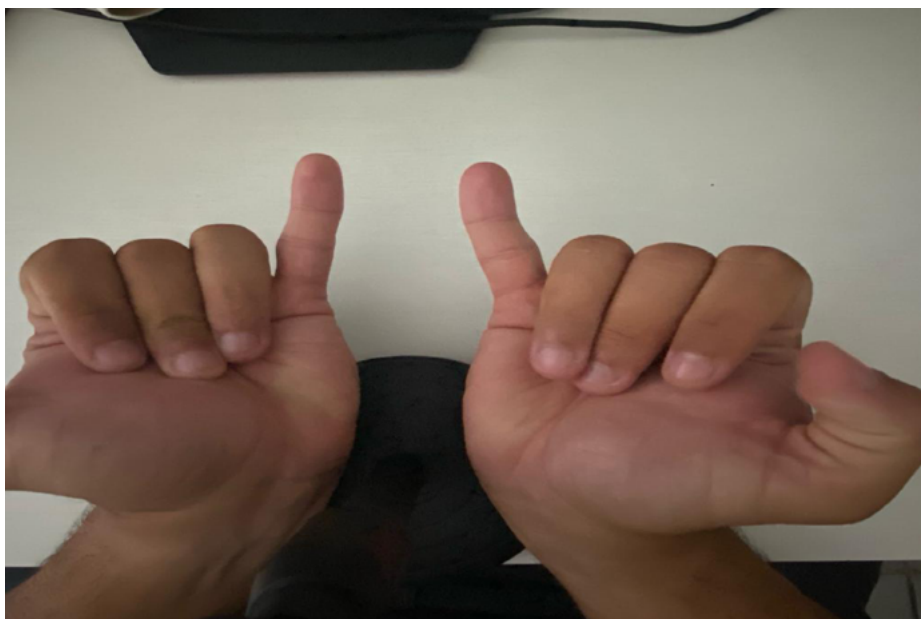


Fonte: Exame disponibilizado pelo paciente.

O paciente possui história de puberdade tardia, iniciada aos 18 anos, com pouca formação de pelos faciais e barba, alopecia frontal acentuada e atrofia testicular. Ainda, apresenta clinodactilia (Figura 2), *pectus excavatum*, alongamento ósseo, predominando em MMSS, frouxidão ligamentar, história prévia de fratura mandibular, e dificuldade de hipertrofia muscular com atividade física. Além disso, foi estabelecido o diagnóstico de TDAH. Essa clínica só foi descrita após o diagnóstico da SK.

Objetivando o aumento dos níveis séricos da testosterona, fez uso de Anastrozol 1 mg, e, depois, 2 mg por 9 meses após o tratamento. Após a otimização do tratamento, iniciou-se um quadro depressivo, edema em membros inferiores e piora da frouxidão ligamentar. Nesse contexto, optou-se por alterar para testosterona tópica com uso por 4 a 5 meses, mas não houve absorção androgênica adequada.

**Figura 2.** Clinodactilia bilateral em 5º quirodáctilos



Fonte: Imagem disponibilizada pelo paciente.

Em seguimento com urologista e andrologista, iniciou-se testosterona injetável a cada 12 a 16 semanas com dosagens semanais do hormônio, visando à possibilidade de fertilidade. No entanto, com o surgimento de lesões ulceradas em glândula peniana, o tempo entre as doses foi reduzido a 8 semanas, até atingir um nível sérico da testosterona de 600 ng/dL.

O casal decidiu interromper as tentativas de reprodução depois de orientação médica, tendo em vista o binômio risco-benefício e as possíveis consequências na arquitetura testicular após o início do tratamento androgênico, somado à azoospermia. Por fim, a possibilidade de adoção ou inseminação artificial foi proposta ao casal.

## DISCUSSÃO

Primeiramente descrita por Harry F. Klinefelter em 1942, a SK possui uma prevalência de, aproximadamente, 3% em pacientes inférteis do sexo masculino, e de 10% a 12% nos que possuem azoospermia, ou seja, total ausência de espermatozóides no líquido ejaculatório<sup>4</sup>. Somado a isso, destaca-se que, pela variedade de fenótipos desta aneuploidia, o seu diagnóstico é dificultado, fazendo com que um terço dos pacientes só o recebam ao se investigar a infertilidade, assim como ocorreu no presente caso<sup>4</sup>.

Do ponto de vista histopatológico, é comum a degeneração do tecido testicular, com fibrose e hialinização dos seus túbulos seminíferos e a hiperplasia das células de Sertoli e das células de Leydig<sup>5,6</sup>. Quanto a essas alterações gonadais, acredita-se que se iniciem durante o período intra-uterino, acelerando durante a puberdade<sup>7</sup>. Em decorrência disso, surgem altera-

ções clínico-laboratoriais como deficiência de testosterona, hipogonadismo hipergonadotrófico, pelo consequente aumento dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), atrofia testicular e a infertilidade, comumente pela azoospermia<sup>5,7</sup>.

Em alguns pacientes, o aumento do hormônio LH proporciona uma maior expressão da enzima aromatase e uma maior conversão da testosterona periférica, gerando um estado de hiperestrogenismo que, associado ao aumento da gordura abdominal, predispõe ao surgimento de ginecomastia, o que não aconteceu no presente caso, mas que é presente em 10% a 12% dos pacientes com azoospermia<sup>8</sup>.

Na investigação da infertilidade do casal, o diagnóstico da SK é feito pela análise do cariótipo, cuja acurácia pode ser elevada ao se adicionar a técnica de hibridização fluorescente *in situ* (FISH), ou pelo teste de microarranjo cromossômico, da mesma forma que foi realizado com o primeiro exame neste presente caso<sup>9</sup>.

Diante do fenótipo clássico da SK, em especial dos sintomas físicos, destacando-se o hipogonadismo, pode ser realizado um tratamento com suplementação da testosterona, assim como foi feito neste caso, principalmente quando o diagnóstico é firmado precocemente, a fim de prevenir outras alterações físicas, atenuar a ginecomastia quando presente, e, como também foi comprovado, trazer benefícios relacionados à cognição e ao comportamento<sup>9</sup>.

Quanto à azoospermia, é considerada a forma mais grave de infertilidade em homens, especialmente quando, por meio da sua investigação causal, diagnostica-se a SK, afetando não só esse grupo, mas o casal<sup>10</sup>. Logo, pelo impacto que a infertilidade causa no dia a dia dos casais, é necessária alguma forma terapêutica que possa atenuar essa situação ou, de outra maneira, proporcionar a paternidade.

Atualmente, as opções terapêuticas que podem proporcionar concepção para casais nos quais existe um portador de SK e azoospermia são tecnologias de reprodução assistida, em especial a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) e a extração de esperma testicular por microdissecção (mTESE), sendo a taxa de sucesso desse último relacionada a menores idades<sup>4</sup>. Logo, um desafio no manejo da infertilidade nesse grupo é o subdiagnóstico da SK, visto que essa aneuploidia vem sendo comumente confirmada em idades mais avançadas na avaliação da fertilidade desses pacientes, dificultando a eficácia de procedimentos como a mTESE<sup>5</sup>.

Outrossim, ainda é válido salientar a importância de, durante a investigação desses pacientes, considerar outros diagnósticos diferenciais da SK, como acromegalia, tumores adrenogenitais e gonadais secretores, síndrome do X frágil, hiperprolactinemia, outras causas de azoospermia e hipogonadismo e a síndrome de Marfan<sup>9</sup>.

Portanto, apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos relacionados à SK, são necessárias investigações mais aprofundadas e precoces, se possível, ainda no período pré-natal ou

após o nascimento, a partir da suspeita clínica, de forma a proporcionar uma maior eficácia nos métodos de tratamento, objetivando, especialmente, garantir a fertilidade desses indivíduos com os métodos da ICSI e mTESE, ou ainda com outros procedimentos que possam vir a surgir.

## CONCLUSÃO

Nesse contexto, sabendo que a SK altera tanto características físicas quanto hormonais do paciente, é imprescindível o diagnóstico precoce. Assim, é de suma importância a realização do espermograma e estudo genético para investigação de azoospermia, quando presente. Além disso, salienta-se que os profissionais de saúde reconheçam o quadro clínico mais frequente da SK, visto que o tratamento e o acompanhamento em tempo hábil e adequado podem limitar as complicações físicas intrínsecas ao seu espectro, reduzir desfechos e traumas sociais e proporcionar a concepção aos casais a desejarem.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Não houve financiamento para este estudo.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**FAP:** Conceptualização, Curadoria de dados, Metodologia, Administração do projeto, Recursos, Supervisão, Redação – redação original, Redação – revisão e edição; **JECS:** Conceptualização, Curadoria de dados, Metodologia, Administração do projeto, Recursos, Supervisão, Redação – redação original, Redação – revisão e edição; **TJMBSV:** Redação – redação original, Redação – revisão e edição; **MBA:** Redação – redação original, Redação – revisão e edição; **MCC:** Redação – redação original, Redação – revisão e edição; **FAA:** Redação – redação original, Redação – revisão e edição; **GBNM:** Redação – redação original, Redação – revisão e edição. Todos os autores leram e aprovaram a versão publicada do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Kang C, Punjani N, Kashanian JA, Schlegel PN. Age, Sperm Retrieval, and Testicular Histology in Klinefelter Syndrome. *J Urol*. 2024 Jan;211(1):163-169. DOI: <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000003737>
2. Franik S, Fleischer K, Kortmann B, Stikkelbroeck NM, D'Hauwers K, Bouvattier C, Slowikowska-Hilczer J, Grunenwald S, van de Griff T, Cartault A, Richter-Unruh A, Reisch N, Thyen U, Int'Hout J, Claahsen-van der Grinten HL. Quality of life in men with Klinefelter syndrome: a multicentre study. *Endocr Connect*. 2023 Sep 19;12(10):e230111. DOI: <https://doi.org/10.1530/ec-23-0111>

3. Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, Braat DD, Nelen WL, Smeets D, Claahsen-van der Grinten HL, Ramos L, Fleischer K. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2016 Sep;31(9):1952-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew179>
4. Liu H, Zhang Z, Gao Y, Lin H, Zhu Z, Zheng H, Ye W, Luo Z, Qing Z, Xiao X, Hu L, Zhou Y, Zhang X. Leydig cell metabolic disorder act as a new mechanism affecting for focal spermatogenesis in Klinefelter syndrome patients: a real world cross-sectional study base on the age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Nov 1;14:1266730. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1266730>
5. Juul A, Gravholt CH, De Vos M, Koledova E, Cools M. Individuals with numerical and structural variations of sex chromosomes: interdisciplinary management with focus on fertility potential. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 May 5;14:1160884. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1160884>
6. Pozza C, Sesti F, Tenuta M, Spaziani M, Tarantino C, Carlomagno F, Minnetti M, Pofi R, Paparella R, Lenzi A, Radicioni A, Isidori AM, Tarani L, Gianfrilli D. Testicular Dysfunction in 47,XXY Boys: When It All Begins. A Semilongitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18;108(10):2486-2499. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad205>
7. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2018 Aug 1;39(4):389-423. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00212>
8. Krenz H, Sansone A, Fujarski M, Krallmann C, Zitzmann M, Dugas M, Kliesch S, Varghese J, Tüttelmann F, Gromoll J. Machine learning based prediction models in male reproductive health: Development of a proof-of-concept model for Klinefelter Syndrome in azoospermic patients. *Andrology.* 2022 Mar;10(3):534-544. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.13141>
9. Los E, Leslie SW, Ford GA. Klinefelter Syndrome. 2023 Nov 12. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29493939. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482314/>
10. Rochdi C, Bellajdel I, El Moudane A, El Assri S, Mamri S, Taheri H, Saadi H, Barki A, Mimouni A, Choukri M. Hormonal, clínica, and genetic profile of infertile patients with azoospermia in Morocco. *Pan Afr Med J.* 2023 Jul 10;45:119. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2023.45.119.38249>