



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ENDOCRINOLOGIA E
METABOLOGIA**



SYLVIA MÁRCIA FERNANDES DOS SANTOS LIMA

**SÍNDROME DE KLINEFELTER COM HIPOPITUITARISMO: UMA RARA
ASSOCIAÇÃO**

SALVADOR-BA

2024

SYLVIA MÁRCIA FERNANDES DOS SANTOS LIMA

**SÍNDROME DE KLINEFELTER COM HIPOPITUITARISMO: UMA RARA
ASSOCIAÇÃO**

Trabalho de conclusão de residência médica apresentado à Comissão de Residência Médica (COREME) do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do programa de residência médica em Endocrinologia e Metabologia.

Orientador: Prof. Dr. José Antônio Diniz Faria Júnior

Coorientadora: Profa. Dra. Alcina Maria Vinhaes Bittencourt

SALVADOR-BA

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA – COREME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



TERMO DE APROVAÇÃO

Parecer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia.

Aluno: Sylvia Marcia Fernandes dos Santos Lima

Professor-Orientador: Prof. Dr. José Antônio Diniz Faria Júnior

Professora Co-orientadora: Prof. Dra. Alcina Maria Vinhaes Bittencourt

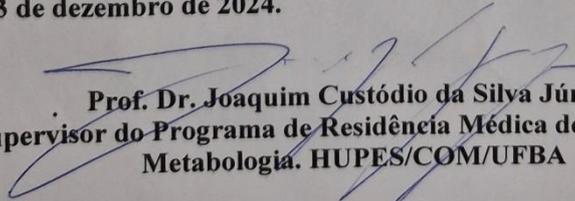
Título: SÍNDROME DE KLINEFELTER COM HIPOPITUITARISMO: UMA RARA ASSOCIAÇÃO.

Relevância: Descrição de uma rara associação de síndrome de klinefelter e hipopituitarismo combinado.

Avaliação do desempenho do(a) aluno(a): A aluna desenvolveu seu trabalho de TCC baseado em um caso muito peculiar e raro de associação de duas alterações endocrinológicas (Síndrome de Klinefelter e Hipopituitarismo combinado). O caso é de extrema relevância para a comunidade médica endocrinológica. O trabalho foi desenvolvido com afinco, em linguagem técnica adequada e com boa revisão de literatura médica atualizada.

NOTA: 10 (dez)

Salvador, 13 de dezembro de 2024.


Prof. Dr. Joaquim Custódio da Silva Júnior
Vice-Supervisor do Programa de Residência Médica de Endocrinologia e Metabologia. HUPES/COM/UFBA

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. José Antônio Diniz Faria Júnior e à minha coorientadora Dra. Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, pela paciência, pela disponibilidade, pelo carinho e estímulo na conclusão desse trabalho e ao exercício da medicina de forma humanizada e ética.

A todos os pacientes, que durante essa jornada da residência médica propiciaram o meu crescimento pessoal e profissional na endocrinologia.

Aos meus familiares, amigos e namorado pelo apoio, incentivo e compreensão nos momentos de ansiedade e de ausência, devido ao tempo dedicado à produção desse trabalho e do seu conteúdo.

Aos meus colegas de residência, Iva, Marina e Rafael pelo companheirismo.

Aos preceptores, pela disponibilidade e atenção dispensada durante os dois anos da residência médica e por terem compartilhado com maestria seus conhecimentos na área da endocrinologia e metabologia.

SÍNDROME DE KLINEFELTER COM HIPOPITUITARISMO: UMA RARA ASSOCIAÇÃO

RESUMO

Introdução: A síndrome de Klinefelter (SK) é caracterizada por hipogonadismo hipergonadotrófico, testículos pequenos, alta estatura e comprometimento neurocognitivo. Em 80% dos casos o cariótipo é 47,XXY e 20% mostram mosaicismo ou cromossomos X estruturalmente anormais. A síndrome de interrupção do pedúnculo hipofisário (PSIS) é uma doença rara relacionada ao desenvolvimento da hipófise. A tríade clássica na ressonância magnética (RNM) de hipófise envolve um pedúnculo pituitário fino ou interrompido, hipófise posterior ectópica (ou ausente) e hipoplasia (ou aplasia) da hipófise anterior, mas não são necessárias as três características para o diagnóstico. Ocorre deficiência do hormônio do crescimento (GH) isolada ou associada a pan-hipopituitarismo. Não há relatos na literatura de casos com as duas síndromes em associação. **Objetivo:** Relatar o caso de uma criança com diagnóstico de SK associada a baixa estatura e hipopituitarismo pela síndrome de interrupção da haste hipofisária. A literatura a respeito das síndromes é revisada e discutida. **Apresentação do caso clínico:** paciente masculino, 10 anos e 2 meses, apresentando atraso global do desenvolvimento, alterações comportamentais, epilepsia, dismorfismos faciais e baixa estatura, e diagnóstico de SK 47,XXY. Ao exame endocrinológico, além dos dismorfismos faciais, tinha baixa estatura (116cm; -3,53DP), testículos firmes e pequenos (2ml) e o pênis media 6,5cm, com estágio Tanner G3P2. A investigação laboratorial revelou hipopituitarismo com deficiência de TSH, ACTH e GH e a RNM da hipófise evidenciou glândula reduzida com haste afilada e neuro-hipófise ectópica ao nível do infundíbulo. O paciente iniciou terapia de reposição com levotiroxina e glicocorticoide, ainda pendente o início da somatropina. Vem clinicamente bem e com aumento na velocidade de crescimento. **Considerações finais:** SK associada a hipopituitarismo é raro e não há casos descritos na literatura de associação com PSIS. Esse caso destaca a necessidade de investigação adicional em pacientes com SK com fenótipos inesperados, devendo incitar a solicitação de exames complementares.

Palavras-chave: Síndrome de Klinefelter. Síndrome de interrupção do pedúnculo hipofisário. Hipopituitarismo. Baixa estatura.

KLINEFELTER SYNDROME WITH HYPOPITUITARISM: A RARE ASSOCIATION

ABSTRACT

Introduction: Klinefelter syndrome (KS) is characterized by hypergonadotropic hypogonadism, small testes, tall stature, and neurocognitive impairment. In 80% of cases, the karyotype is 47,XXY, and 20% show mosaicism or structurally abnormal X chromosomes. Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is a rare disease related to pituitary development. The classic triad on pituitary magnetic resonance imaging (MRI) involves a thin or interrupted pituitary stalk, ectopic (or absent) posterior pituitary, and hypoplasia (or aplasia) of the anterior pituitary, but all three features are not necessary for diagnosis. Growth hormone (GH) deficiency occurs in isolation or associated with panhypopituitarism. There are no reports in the literature of cases with both syndromes in association. **Objective:** Report the case of a child diagnosed with KS associated with short stature and hypopituitarism due to pituitary stalk interruption syndrome. The literature on the syndromes is reviewed and discussed. **Clinical case presentation:** male patient, 10 years and 2 months old, with global developmental delay, behavioral changes, epilepsy, facial dysmorphisms and short stature, and diagnosed with 47,XXY KS. On endocrinological examination, in addition to facial dysmorphisms, he had short stature (116 cm; -3.53 SD), firm and small testicles (2 ml) and a penis measuring 6.5 cm, with Tanner stage G3P2. Laboratory investigation revealed hypopituitarism with TSH, ACTH and GH deficiency, and MRI of the pituitary gland showed a reduced gland with a tapered stalk and ectopic neurohypophysis at the level of the infundibulum. The patient was started with levothyroxine and glucocorticoid replacement therapy, with somatropin still pending. He is clinically well and has increased growth velocity. **Final considerations:** KS associated with hypopituitarism is rare and there are no cases described in the literature of association with PSIS. This case highlights the need for further investigation in patients with KS with unexpected phenotypes, and should prompt the request for additional tests.

Keywords: Klinefelter syndrome. Pituitary stalk interruption syndrome. Hypopituitarism. Short stature.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Paciente masculino, com dismorfias faciais e baixa estatura. 16
- Figura 2 – Velocidade de crescimento antes e após o início da reposição com levotiroxina e glicocorticoide. 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Evolução dos exames laboratoriais hormonais do paciente.	16
Tabela 2 – Evolução da função tireoideana após início da reposição com levotiroxina.	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrecorticotrófico
CBEM	Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GH	Hormônio do Crescimento
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
LH	Hormônio Luteinizante
PSIS	Síndrome de Interrupção do Pedúnculo Hipofisário (<i>Pituitary Stalk Interruption Syndrome</i>)
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SK	Síndrome de Klinefelter
TRH	Hormônio Liberador de Tireotropina
TSH	Hormônio Tireotrófico
T4L	Tiroxina Livre

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. A SÍNDROME DE KLINEFELTER	10
1.2. A SÍNDROME DE INTERRUPÇÃO DO PEDÚNCULO HIPOFISÁRIO	12
1.3. A SÍNDROME DE KLINEFELTER E A GLÂNDULA HIPÓFISE	13
2. MÉTODOS	14
2.1. DESENHO DO ESTUDO	14
2.2. METODOLOGIA	14
2.3. ASPECTOS ÉTICOS	14
2.4. ASPECTOS ACADÊMICOS	14
3. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO	15
4. DISCUSSÃO	19
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS	22
APÊNDICE A – PÔSTER APRESENTADO NO CBEM 2024	29
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O SUJEITO DA PESQUISA	30
ANEXO B – CERTIFICADO DE TRABALHO CIENTÍFICO APRESENTADO COMO PÔSTER NO CBEM 2024	32
ANEXO C – PUBLICAÇÃO EM ANAIS DE CONGRESSO DO CBEM 2024	33

1. INTRODUÇÃO

1.1. A SÍNDROME DE KLINEFELTER

A Síndrome de Klinefelter (SK) é a aneuploidia cromossômica sexual mais frequente na população masculina, com prevalência de 1 em cada 600 nascidos vivos¹, sendo a forma mais comum de hipogonadismo primário masculino². A primeira descrição da síndrome ocorreu em 1942, por Harry F. Klinefelter, em nove pacientes com ginecomastia bilateral, testículos pequenos e firmes, túbulos seminíferos hialinizados, azoospermia, hipogonadismo e hormônio folículo-estimulante (FSH) elevado³. Em 1959, Jacobs e Strong descobriram a relação da doença com um cromossomo X extra⁴.

Em 80% dos casos, o cariótipo encontrado é 47,XXY, e os 20% restantes são mosaicismos (46,XY/47,XXY) e outras aneuploidias (48,XXXXY, 48,XXYY, 49XXXXXY)^{5,6}. Em raras situações podem haver alterações estruturais do cromossomo X (por exemplo, o isocromossomo Xq)⁷.

Os indivíduos afetados têm aparência masculina e os achados clínicos são testículos pequenos ou atróficos e firmes, distúrbios de descida testicular, infertilidade (azoospermia/oligozoospermia), ginecomastia (bastante prevalente), atraso puberal, diminuição de pelos pubianos e corporais, micropênis, alta estatura, doenças psiquiátricas e neurocognitivas (depressão, ansiedade, déficit de atenção, agressividade, atraso no desenvolvimento, dificuldade na fala, diminuição da memória, distúrbios de aprendizagem)^{8,9,10,11}.

Pacientes com mosaicismo apresentam características mais brandas relacionadas a deficiência de testosterona e produção de espermatozoides¹². Já aqueles com cópias supranumerárias do cromossomo X (48,XXXXY, 48,XXYY, 49XXXXXY) têm um fenótipo mais grave, que pode incluir distúrbio neurocognitivo, comportamental (agressividade, problemas sociais) e psiquiátrico, dismorfismos faciais e corporais (hipertelorismo, dobras epicânticas, fissuras palpebrais ascendentes, fenda palatina, clinodactilia do quinto dedo, leitos ungueais curtos, pé plano, hiperextensibilidade articular, cotovelos proeminentes com cúbito varo, sinostose radioulnar, displasia coxofemoral), problemas dentários, malformações congênitas cardíacas e renais, hérnia inguinal e criptorquidia¹³.

O diagnóstico se dá através de sinais clínicos da deficiência de testosterona, (principalmente o volume testicular reduzido), análise do cariótipo e alterações laboratoriais (aumento das gonadotrofinas, principalmente FSH em relação ao hormônio luteinizante (LH),

e redução da testosterona, devido à degeneração testicular)^{2,14}. O aconselhamento genético é sempre indicado para esses pacientes¹⁵.

A detecção no pré-natal ocorre em 10% dos casos, através de biópsia de vilosidades coriônicas, amniocentese ou teste de DNA livre de células^{16,17}, e no pós-natal, em cerca de 25% dos casos, sendo menos de 10% destes antes da puberdade (devido à escassez de características evidentes na infância)^{1,18}. Nos adultos, a maioria dos diagnósticos ocorre durante uma avaliação de fertilidade¹⁹. Os 75% restantes dos pacientes permanecem sem diagnóstico ao longo da vida e ficam, portanto, sem acesso a cuidados de saúde personalizados e terapia androgênica^{14,16}.

A SK relaciona-se com malformações congênitas, distúrbios metabólicos (diabetes mellitus tipo 2, obesidade, síndrome metabólica e dislipidemia), anemia, osteoporose, tromboembolismo, doenças autoimunes, infecções urinárias e malignidades (carcinoma de mama e pulmão, tumores de células germinativas gonadais e extra gonadais, leucemia aguda e crônica, linfoma Hodgkin e não-Hodgkin)²⁰. A expectativa de vida é 5,6 anos inferior à média geral da população masculina²¹.

Na histologia gonadal, os testículos são hipoplásicos (devido a degeneração rápida das células germinativas primordiais, restando poucas na puberdade), há ausência de espermatogênese, além de túbulos seminíferos fibrosados e hialinizados e hiperplasia das células de Leydig^{22,23}.

A terapia de reposição hormonal deve ser iniciada quando os baixos níveis séricos de testosterona se associam aos sintomas de hipogonadismo, objetivando evitar efeitos deletérios da deficiência androgênica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A ginecomastia pode necessitar de abordagem cirúrgica¹⁴. Ainda não está esclarecido se a reposição de testosterona influencia nas demais comorbidades associadas à SK²⁴.

Fertilidade espontânea é extremamente rara em indivíduos com SK¹⁴. Em alguns casos, a fertilização *in vitro* através de técnicas de biópsia testicular para recuperação de espermatozoides viáveis tem sido utilizada com algum êxito^{2,25}. Todavia, esses pacientes apresentam a probabilidade de produzir gametas com aneuploidias dos cromossomos sexuais e dos cromossomos 18 e 21, possivelmente devido ao comprometimento do ambiente testicular. Por isso, é indicado o estudo e a caracterização molecular previamente a implantação do embrião¹⁴.

O acompanhamento multidisciplinar precoce com endocrinologista, urologista, neurologista, psiquiatra, psicólogo, psicopedagogo, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional é essencial para um resultado favorável das comorbidades relacionadas à síndrome¹.

1.2. A SÍNDROME DE INTERRUPÇÃO DO PEDÚNCULO HIPOFISÁRIO

A síndrome de interrupção do pedúnculo hipofisário (*Pituitary Stalk Interruption Syndrome - PSIS*) é uma doença congênita rara, descrita pela primeira vez em 1987 por Fujisawa, em pacientes com nanismo idiopático²⁶. Sua incidência é de 0,5 por 1.000.000 de indivíduos²⁷.

A doença tem maior prevalência em homens e predomina sob a forma esporádica (somente 5% são casos familiares)²⁸. Os genes *PIT1*, *PROPI*, *HESX1*, *LHX3/LHX4*, *PROKR2*, *OTX2* e *TGIF* são associados à PSIS, devido suas relações com as vias de sinalização *Wnt*, *Notch* e *Shh* associadas ao desenvolvimento hipotálamo-hipofisário inicial^{29,30}. A lesão no pedúnculo pituitário em pacientes com PSIS é associada, em alguns estudos, ao parto pélvico e a hipoxemia perinatal^{31,32}.

A tríade clássica encontrada na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de hipófise envolve um pedúnculo hipofisário fino ou interrompido, hipófise posterior ectópica (ou ausente) e hipoplasia (ou aplasia) da hipófise anterior³³. Não são necessárias as três características para o diagnóstico e também pode se manifestar como uma hipófise posterior ectópica (um nódulo hiperintenso) na eminência mediana ou ao nível do pedúnculo pituitário³⁴.

Como sugerido pelo nome da síndrome, ocorre nesses pacientes uma interrupção da haste hipofisária, inviabilizando a regulação da hipófise realizada pelo hipotálamo, de forma parcial ou total, levando à deficiência de um ou mais hormônios produzidos pela hipófise anterior (gonadotrofinas, corticotropina e tireotropina), sendo a deficiência de hormônio do crescimento (GH) presente em 100% dos casos³¹. Hiper ou hipoprolactinemia podem estar presentes³⁵. O comprometimento dos hormônios da hipófise posterior e diabetes *insipidus* central são incomuns³³.

Ao nascimento, a apresentação clínica inclui convulsões secundárias à hipoglicemia neonatal persistente, icterícia neonatal, hipotensão, micropênis, criptorquidia, diminuição da curva de crescimento³⁶. A baixa estatura predomina na infância e a puberdade tardia é comum na adolescência e no início da idade adulta³⁷.

O diagnóstico envolve achados clínicos e laboratoriais compatíveis com hipopituitarismo somados a alteração estrutural da haste hipofisária e da hipófise, identificadas através da RNM³³.

A PSIS é propensa a complicações como dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica e hiperuricemia, levando ao aumento do risco de doenças cardio e cerebrovasculares^{38,39,40}. Pode haver associação com anomalias congênitas, principalmente

displasia séptico-óptica, polidactilia extra axial e hipoplasia médio-facial; deficiência intelectual secundária a hipoglicemia e atraso psicomotor^{33,41}.

O tratamento inclui reposição hormonal das linhagens comprometidas, visando evitar e tratar episódios de hipoglicemia e insuficiência adrenal secundária, e garantir crescimento adequado e desenvolvimento das características puberais em momento oportuno³⁹.

1.3. A SÍNDROME DE KLINEFELTER E A GLÂNDULA HIPÓFISE

A SK é caracterizada por valores elevados FSH e LH com níveis reduzidos de testosterona². Alguns estudos mostram a existência de uma disfunção tireoideana associada à síndrome, devido a possibilidade de diminuição ou alteração no ponto de ajuste do controle tireotrópico levando a um hipotireoidismo central, devido à tiroxina livre (T4L) sérica mais baixa e hormônio tireotrófico (TSH) normal⁴². Outros estudos encontraram respostas insuficientes do TSH sérico ao hormônio liberador de tireotropina (TRH)^{43,44}. Tais alterações independem da deficiência de testosterona característica da doença⁴⁵

A falência gonadal prolongada na SK pode levar a mudança morfológica hipofisária, com hiperplasia da glândula, sobretudo de células da linhagem gonadotróficas, secundária a perda do feedback negativo realizada pela inibina e pelos andrógenos testiculares^{46,47}.

Não há descrições na literatura da associação da SK com PSIS.

O objetivo do presente trabalho é relatar o caso de uma criança com uma rara associação diagnóstica de Síndrome de Klinefelter com baixa estatura e hipopituitarismo causados pela síndrome de interrupção da haste hipofisária.

2. MÉTODOS

2.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo de caráter narrativo e reflexivo no qual é relatado um caso clínico de um paciente acompanhado no serviço de Endocrinologia e Genética Médica do Ambulatório Magalhães Neto – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia.

2.2. METODOLOGIA

Foi realizada revisão de prontuário eletrônico e físico, entrevista médica com o paciente, e revisão da literatura nas bases de dados PubMed e Medline com as palavras chaves: “*Klinefelter syndrome*”, “*Klinefelter syndrome and short stature*”, “*growth hormone deficiency and klinefelter syndrome*”, “*pituitary and klinefelter syndrome*”, “*Hypopituitarism and klinefelter syndrome*”, “*Pituitary stalk interruption syndrome*” e “*Pituitary stalk interruption syndrome and Klinefelter syndrome*”.

2.3. ASPECTOS ÉTICOS

Este relato de caso respeita as Normas estabelecidas pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, referente à Ética em Pesquisa com seres humanos. Os dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem foram obtidos com autorização do paciente e/ou responsável, tendo sido explicado em sua integralidade e aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A).

2.4. ASPECTOS ACADÊMICOS

Este relato de caso foi apresentado em forma de pôster físico no Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM) em 2024 (Apêndice A), tendo sido obtido certificado de apresentação (Anexo B) e publicado nos Anais de Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia em 2024 (Anexo C). Sua estruturação aqui demonstrada seguiu as normas estabelecidas pela comissão organizadora do evento.

3. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 8 anos e 10 meses, natural e procedente de Feira de Santana – BA, foi encaminhado para o serviço de genética médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) devido quadro de atraso global do desenvolvimento, alterações comportamentais, epilepsia, dismorfismos corporais e baixa estatura (106cm; - 4,33DP) (Figura 1). Seus pais não eram consanguíneos e não havia casos familiares semelhantes. Genitora teve gestação sem intercorrências e o paciente nasceu de parto normal, prematuro tardio com 36 semanas, adequado para idade gestacional. Necessitou de reanimação cardiopulmonar em sala de parto devido a cianose, hipotonia e ausência de respiração espontânea. Genitores relataram aquisição tardia de marcos do desenvolvimento neuropsicomotor, além de episódios de convulsões tônico-clônicas desde os dois anos de idade. O paciente apresentava mau desempenho e dificuldade de socialização escolar, comprometimento cognitivo, além de irritabilidade e agressividade com familiares e colegas. Negava queixas sistêmicas. Foi realizado o cariótipo para investigação de síndrome genética, com resultado compatível com Síndrome de Klinefelter 47,XXY (exame repetido e confirmado). O paciente foi então encaminhado ao serviço de endocrinologia do mesmo hospital para investigação de baixa estatura associada ao quadro clínico descrito. À admissão na especialidade, tinha 10 anos e 2 meses. Ao exame físico, além de dismorfismos faciais (epicanto, ponte nasal larga), tinha baixa estatura (116cm; -3,53DP). Os testículos eram firmes e pequenos (2ml) e o pênis media 6,5cm, compatível com estágio de Tanner G3P2. Sua envergadura era de 127,5cm. A investigação laboratorial de baixa estatura descartou outras condições clínicas não endocrinológicas ou ambientais como possíveis causas, e revelou a presença de pan-hipopituitarismo com deficiência de TSH, hormônio adrecorticotrófico (ACTH) e GH [TSH 3,18 μ UI/mL (0,70-6,55), T4L 0,42 ng/dL (0,92-1,49), ACTH 14 pg/mL (> 46), cortisol sérico 1,4 μ g/dL (5,3-22,5), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) 60 ng/mL (68-316), pico de GH pós estímulo com clonidina de 2,7 ug/L (> 5)]. Outros exames também revelaram uma elevação do FSH de 18,5 mUI/mL (até 4), sugerindo afecção do parênquima testicular, a despeito da produção normal de testosterona total de 427 ng/dL (2,5-432) e LH de 3,3 mUI/mL (1,5-9,3). Outros testes foram normais. (Tabela 1).

Figura 1 – Paciente masculino com dismorfias faciais e baixa estatura.



Fonte: Arquivo do autor. Salvador, Bahia, 2024.

Tabela 1 – Evolução dos exames laboratoriais hormonais do paciente.

Data	TSH microUI/ mL	T4L ng/dL	FSH mUI/mL	LH mUI/mL	GH ug/L	IGF1 ng/dL	Testo total ng/dL	ACTH pg/mL	Cortisol mcg/dL
jun/22	3,18	0,42	18,5	3,3	-	-	-	-	-
jan/23	2,02	-	-	-	-	-	-	-	-
Jul/23	0,01	0,86	18,7	10,5	-	-	-	14	1,4

out/23	-	-	-	-	basal: 1,42	60	427	-	-
					30min: 1,93				
					60min: 2,7				

Fonte: Elaborado pelo autor. Salvador, Bahia, 2024.

A idade óssea estava atrasada ao diagnóstico (6 anos e 10 meses com idade cronológica de 10 anos). A RNM da hipófise evidenciou glândula reduzida com haste afilada e neuro-hipófise ectópica ao nível do infundíbulo. Diante dos achados clínicos e laboratoriais, foram iniciadas terapias de reposição com levotiroxina, em março/2023, e glicocorticoide, em outubro/2023 (tabela 2), e a aprovação para somatotropina está pendente pela secretaria da saúde do Estado da Bahia.

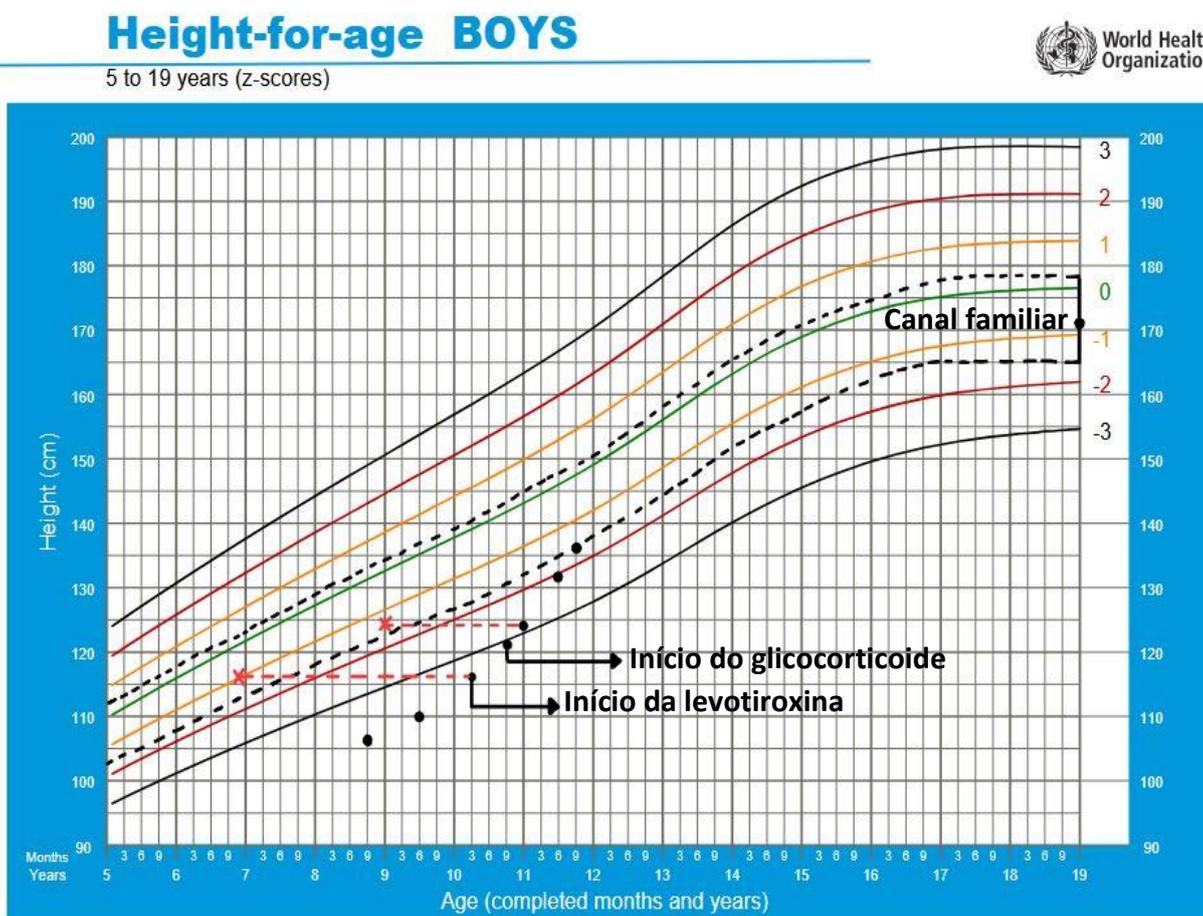
Tabela 2 – Evolução da função tireoideana antes e após início da reposição com levotiroxina.

Data	TSH microUI/mL	T4L ng/dL
12/01/2023	2,02	-
05/07/2023	0,01	0,86
14/03/2024	0,01	0,79

Fonte: Elaborado pelo autor. Salvador, Bahia, 2024.

A despeito de ainda não ter iniciado a reposição de somatotropina, o paciente vem clinicamente bem e com melhora na velocidade de crescimento após as demais reposições (Figura 2).

Figura 2 – Velocidade de crescimento antes e após o início da reposição com levotiroxina e glicocorticoide. Salvador, Bahia, 2024.



Fonte: Elaborado pelo autor. Salvador, Bahia, 2024.

2007 WHO Reference

Nota: Legenda:

● – Idade cronológica

✖ – Idade óssea

4. DISCUSSÃO

Doença hipofisária concomitante à síndrome de Klinefelter é rara. Ramesh *et al.* relataram uma criança de três anos com diagnóstico de SK, micropênis e baixa estatura, com deficiência isolada de GH e hipoplasia da hipófise anterior⁴⁸. São também descritos na literatura casos de pacientes com SK e alargamento da sela túrcica ou alteração no contorno selar, sugerindo hiperplasia ou microadenoma hipofisário, em decorrência da hiperatividade das células gonadotróficas pela intensificação do estímulo hipotalâmico devido falha gonadal^{47,49}. No caso relatado neste trabalho, o volume hipofisário encontrava-se reduzido e a hipófise e sua haste apresentavam alterações compatíveis com PSIS.

Não está claro se há associações entre a anormalidades cromossômicas e hipopituitarismo na SK⁵⁰. Maisey *et al.* relataram em 1984 casos de pacientes com hipopituitarismo parcial e SK⁵¹. Já um estudo conduzido por Bjørn *et al.*, sugeriu que entre pacientes com SK 47,XXY ocorre um T4L sérico mais baixo ($P < 0,001$) e TSH normal ($P = 0,11$), aventando a possibilidade de diminuição ou alteração no ponto de ajuste do controle tireotrópico levando a um hipotireoidismo central como parte do fenótipo da síndrome⁴². Outros estudos encontraram respostas insuficientes do TSH sérico ao TRH^{43,44}. No presente trabalho, o paciente tinha deficiência de alguns hormônios hipofisários, mas não é possível afirmar se as alterações tireoideanas encontradas devem-se ao mecanismo citado, a PSIS ou até mesmo a associação de ambos.

A alta estatura para o padrão familiar é uma das características mais prevalentes em indivíduos com SK e se relaciona ao crescimento desproporcional dos membros inferiores e tronco curto, o que leva a aumento na proporção segmentos superiores/inferiores, compatível com pacientes com *habitus enucoides*^{52,53,54}. A medida da envergadura dos braços por vezes excede a estatura². O mecanismo fisiopatológico se dá pelo atraso no fechamento das epífises devido ao hipogonadismo relativo na puberdade e por interferências do gene *SHOX*^{55,56}.

A associação entre SK e baixa estatura por deficiência de GH é relatada na literatura, mas ainda não tem mecanismos fisiopatológicos definidos⁵⁷. No trabalho de Khorsandi *et al.*, foi apresentado um paciente com SK 47,XXY com déficit de crescimento e baixa estatura⁵⁸. Rossodivita e Colabucci também relataram um menino com SK de 2 anos e 9 meses com baixa estatura devido deficiência idiopática do GH, que recuperou o crescimento após ser tratado com GH recombinante⁵⁹. No relato de Doubi *et al.*, um adolescente tinha SK, crises convulsivas de ausência, baixa estatura, deficiência de GH isolada, gonadotrofinas elevadas e testosterona

normal e a RNM hipotálamo-hipofisária era normal⁵⁷. No caso aqui apresentado, o paciente foi diagnosticado com SK e também tinha gonadotrofinas elevadas e testosterona normal, convulsões e baixa estatura, porém além da deficiência de GH havia também déficit de outras linhagens hipofisárias e RNM selar alterada, compatível com PSIS.

Richer *et al.* expuseram alguns casos da síndrome de Klinefelter com baixa estatura devido à presença de um isocromossomo Xq⁶⁰. As variantes 49,XXXXY isocromossomo Xq costumam ser associadas à baixa estatura, devido à superdosagem de genes dos cromossomos sexuais^{7,13}. No caso aqui descrito, o paciente apresentava cariótipo clássico 47,XXY, não sendo possível associar alterações cromossômicas não clássicas à baixa estatura encontrada.

No caso demonstrado neste trabalho, o paciente apresentou hipóxia durante o nascimento, o que pode ter contribuído para a PSIS^{31,32}. Além disso, apresenta episódios convulsivos e atraso intelectual, que podem estar associados à SK ou à deficiência tireoideana secundária encontrada.

Relatos de associação entre SK e PSIS não foram encontrados nas pesquisas em nenhum paciente descrito na literatura. Ambas são doenças graves, com sérias complicações se o tratamento adequado não for prontamente instituído. O caso destacado neste trabalho revela a necessidade de investigação adicional em pacientes com SK que apresentam fenótipos inesperados. O tamanho pequeno em crianças ou adolescentes não deve descartar o diagnóstico de SK, devendo incitar a solicitação de cariótipo, e até mesmo exames de outras linhagens hormonais hipofisárias e avaliação imaginológica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Relatos de casos são estudos com finalidade de descrever uma situação inusitada e ampliar o conhecimento para outros estudos e/ou relatos oriundos das atividades vividas pelo pesquisador. Este caso sugere que o pan-hipopituitarismo e a baixa estatura em crianças ou adolescentes não deve afastar o diagnóstico da síndrome de Klinefelter, se outras características estiverem presentes, podendo ser útil realizar cariótipo e testes bioquímicos para deficiência de GH. Além disso, deve-se avaliar a necessidade de prosseguir com a solicitação da dosagem de outros hormônios hipofisários e de RNM da hipófise, a depender das alterações laboratoriais e clínicas encontradas. O tratamento adequado com reposição hormonal deve ser iniciado quando prudente para melhorar a qualidade de vida e evitar complicações nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome-a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):20–30. doi: 10.1210/jc.2012-2382.
2. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004 July;364:273–283. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16678-6.
3. 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 Nov;2(11):615–27. doi:10.1210/jcem-2-11-615.
4. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determinating mechanism. *Nature.* 1959 Jan 31;183(4657):302–3. doi: 10.1038/183302a0. PMID: 13632697.
5. Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010 Jun;16(6):386-95. doi: 10.1093/molehr/gaq019. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20228051.
6. Maiburg M, Repping S, Giltay J. The genetic origin of Klinefelter syndrome and its effect on spermatogenesis. *Fertil Steril.* 2012 Aug;98(2):253-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.019. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22749222.
7. Song SH, Won HJ, Yoon TK, Cha DH, Shim JY, Shim SH. A case of the rare variant of Klinefelter syndrome 47,XY,i(X)(q10). *Clin Exp Reprod Med.* 2013 Dec;40(4):174-6. doi: . 10.5653/cerm.2013.40.4.174.
8. Hernández VE, Benito MÁSB, Casieri RC. Klinefelter syndrome with long-arm X-chromosome deletion. *Adv Lab Med.* 2022 Dec 19;3(4):415-419. doi: 10.1515/almed-2022-0106. PMID: 37363433; PMCID: PMC10197677.
9. Fang H, Xu J, Wu H, Fan H, Zhong L. Combination of Klinefelter Syndrome and Acromegaly: A Rare Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(17):e3444. doi: 10.1097/MD.0000000000003444. PMID: 27124035; PMCID: PMC4998698.
10. Lee YS, Cheng AW, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Horm Res.* 2007;68(3):150-5. doi: 10.1159/000106375. Epub 2007 Jul 19. PMID: 17641549.
11. Lahlou N, Fennoy I, Ross JL, Bouvattier C, Roger M. Clinical and hormonal status of infants with nonmosaic XXY karyotype. *Acta Paediatr.* 2011 Jun;100(6):824-9. doi:

- 10.1111/j.1651-2227.2011.02280.x. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21429009; PMCID: PMC4977158.
12. Samplaski MK, Lo KC, Grober ED, Millar A, Dimitromanolakis A, Jarvi KA. Phenotypic differences in mosaic Klinefelter patients as compared with non-mosaic Klinefelter patients. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):950-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.051. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24502895.
13. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011 Jun;100(6):851-60. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02235.x. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21342258; PMCID: PMC3314712.
14. Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 May;110(20):347-53. doi: 10.3238/arztebl.2013.0347. Epub 2013 May 17. PMID: 23825486; PMCID: PMC3674537.
15. Espehana A, Tomlinson C. Klinefelter Syndrome and the Need for a Multi-Disciplinary Approach. *Front Reprod Health*. 2021 Apr 22;3:622144. doi: 10.3389/frph.2021.622144. PMID: 36303991; PMCID: PMC9580799.
16. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn*. 1997 Apr;17(4):363-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199704)17:4<363::aid-pd79>3.0.co;2-o. PMID: 9160389.
17. Pescia G, Guex N, Iseli C, Brennan L, Osteras M, Xenarios I, *et al*. Cell-free DNA testing of an extended range of chromosomal anomalies: clinical experience with 6,388 consecutive cases. *Genet Med*. 2017 Feb;19(2):169-175. doi: 10.1038/gim.2016.72. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27362910; PMCID: PMC5303761.
18. 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: 10.1210/er.2017-00212. PMID: 29438472.
19. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):622-6. doi: 10.1210/jc.2002-021491. PMID: 12574191.
20. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, *et al*. 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. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32959490.

21. Bojesen A, Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Socioeconomic trajectories affect mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):2098-104. doi: 10.1210/jc.2011-0367. Epub 2011 May 11. PMID: 21565794.
22. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec;89(12):6208-17. doi: 10.1210/jc.2004-1424. PMID: 15579779.
23. Wikström AM, Høi-Hansen CE, Dunkel L, Rajpert-De Meyts E. Immunoexpression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):714-9. doi: 10.1210/jc.2006-1892. Epub 2006 Dec 5. PMID: 17148558.
24. Calogero AE, Giagulli VA, Mongioì LM, Triggiani V, Radicioni AF, Jannini EA, *et al.* Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jul;40(7):705-712. doi: 10.1007/s40618-017-0619-9. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28258556.
25. Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM. Fertility in patients with Klinefelter syndrome (47,XXY). *Urologe A.* 2011 Jan;50(1):26-32. doi: 10.1007/s00120-010-2443-0. PMID: 21207006.
26. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S, *et al.* Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. *Radiology.* 1987 Nov;165(2):487-9. doi: 10.1148/radiology.165.2.3659371. PMID: 3659371.
27. Nawaz A, Azeemuddin M, Shahid J. Pituitary stalk interruption syndrome presenting in a euthyroid adult with short stature. *Radiol Case Rep.* 2018 Jan 5;13(2):503-506. doi: 10.1016/j.radcr.2017.12.002. PMID: 29904499; PMCID: PMC5999867.
28. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P, *et al.* Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):457-65. doi: 10.1530/EJE-10-0892. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21270112.
29. Yang Y, Guo QH, Wang BA, Dou JT, Lv ZH, Ba JM, *et al.* Pituitary stalk interruption syndrome in 58 Chinese patients: clinical features and genetic analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jul;79(1):86-92. doi: 10.1111/cen.12116. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23199197.
30. Liu Z, Chen X. A Novel Missense Mutation in Human Receptor Roundabout-1 (*ROBO1*) Gene Associated with Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *J Clin Res Pediatr*

Endocrinol. 2020 Jun 3;12(2):212-217. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0309. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31448886; PMCID: PMC7291404.

31. Pham LL, Lemaire P, Harroche A, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome in 53 postpubertal patients: factors influencing the heterogeneity of its presentation. PLoS One. 2013;8(1):e53189. doi: 10.1371/journal.pone.0053189. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23308160; PMCID: PMC3538767.

32. Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, Sampao P, Scotti G, Severi F. Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? Horm Res. 1991;35(3-4):104-8. doi: 10.1159/000181883. PMID: 1806462.

33. Choure, A, Shahla, L. Pituitary Stalk Interruption Syndrome: A Case and Literature Review. AACE Clinical Case Reports. 2024 Jan 1. doi: 10.1016/j.aace.2024.09.007

34. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Oct;82(10):3450-4. doi: 10.1210/jcem.82.10.4295. PMID: 9329385.

35. Wang W, Wang S, Jiang Y, Yan F, Su T, Zhou W, *et al.* Relationship between pituitary stalk (PS) visibility and the severity of hormone deficiencies: PS interruption syndrome revisited. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Sep;83(3):369-76. doi: 10.1111/cen.12788. Epub 2015 May 7. PMID: 25845766.

36. Zhang Q, Zang L, Li YJ, Han BY, Gu WJ, Yan WH, *et al.* Thyrotrophic status in patients with pituitary stalk interruption syndrome. Medicine (Baltimore). 2018 Jan;97(2):e9084. doi: 10.1097/MD.0000000000009084. PMID: 29480822; PMCID: PMC5943885.

37. Guo Q, Yang Y, Mu Y, Lu J, Pan C, Dou J, *et al.* Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases. PLoS One. 2013;8(1):e53579. doi: 10.1371/journal.pone.0053579. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23341953; PMCID: PMC3544917.

38. Wu ZY, Li YL, Chang B. Pituitary stalk interruption syndrome and liver changes: From clinical features to mechanisms. World J Gastroenterol. 2020 Nov 28;26(44):6909-6922. doi: 10.3748/wjg.v26.i44.6909. PMID: 33311939; PMCID: PMC7701950.

39. Zhang W, Qian F, Lu G, Wu Y, Li R, Xia L, *et al.* Pituitary stalk interruption syndrome: A rare case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2020 Dec 11;99(50):e23266. doi: 10.1097/MD.00000000000023266. PMID: 33327247; PMCID: PMC7738060.

40. Wang S, Qin Q, Jiang D, Xiao Y, Ye L, Jiang X, *et al.* Re-analysis of gene mutations found in pituitary stalk interruption syndrome and a new hypothesis on the etiology. Front

Endocrinol (Lausanne). 2024 Feb 23;15:1338781. doi: 10.3389/fendo.2024.1338781. PMID: 38464967; PMCID: PMC10920343.

41. Brauner R, Bignon-Topalovic J, Bashamboo A, McElreavey K. Pituitary stalk interruption syndrome is characterized by genetic heterogeneity. *PLoS One*. 2020 Dec 3;15(12):e0242358. doi: 10.1371/journal.pone.0242358. PMID: 33270637; PMCID: PMC7714207.

42. Bjørn AM, Bojesen A, Gravholt CH, Laurberg P. Hypothyroidism secondary to hypothalamic-pituitary dysfunction may be part of the phenotype in klinefelter syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2478-81. doi: 10.1210/jc.2009-0365. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19401367.

43. Smals AG, Kloppenborg PW, Lequin RL, Beex L, Ross A, Benraad TJ. The pituitary-thyroid axis in Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1977 Jan;84(1):72-9. doi: 10.1530/acta.0.0840072. PMID: 401552.

44. Wortsman J, Moses HW, Dufau ML. Increased incidence of thyroid disease among men with hypergonadotropic hypogonadism. *Am J Med*. 1986 Jun;80(6):1055-9. doi: 10.1016/0002-9343(86)90665-0. PMID: 3088995.

45. Balercia G, Bonomi M, Giagulli VA, Lanfranco F, Rochira V, Giambersio A, *et al*. Thyroid function in Klinefelter syndrome: a multicentre study from KING group. *J Endocrinol Invest*. 2019 Oct;42(10):1199-1204. doi: 10.1007/s40618-019-01037-2. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30912057.

46. Grigorie D, Buslei R, Sucaliuc A, Fahlbusch R. Gonadotroph adenoma with increased serumgonadotropin levels in a patient with longstanding Klinefelter syndrome. *Acta Endocrinologica* 2014; 10(1):121–127. doi: 10.4183/aeb.2014.121

47. Scheithauer BW, Moschopoulos M, Kovacs K, Jhaveri BS, Percek T, Lloyd RV. The pituitary in klinefelter syndrome. *Endocr Pathol*. 2005 Summer;16(2):133-8. doi: 10.1385/ep:16:2:133. PMID: 16199898.

48. Ramesh J, Nagasatyavani M, Venkateswarlu J, Nagender J. An unusual combination of Klinefelter syndrome and growth hormone deficiency in a prepubertal child. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Sep;6(3):187-9. doi: 10.4274/Jcrpe.1225. PMID: 25241616; PMCID: PMC4293651.

49. Samaan NA, Stepanas AV, Danziger J, Trujillo J. Reactive pituitary abnormalities in patients with Klinefelter's and Turner's syndromes. *Arch Intern Med*. 1979 Feb;139(2):198-201. PMID: 434974.

50. Rehman, SH, Ahluwalia, R. A rare case of primary hypogonadism and partial hypopituitarism in klinefelter syndrome. *Endocrine Abstracts*. 2018;**59**;EP90. doi: 10.1530/endoabs.59.EP90
51. Maisey DN, Mills IH, Middleton H, Williams IG. A case of Klinefelter's syndrome with acquired hypopituitarism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984 Jan;105(1):126-9. doi: 10.1530/acta.0.1050126. PMID: 6695538.
52. Carrasquinho, JE, Coelho, MF, Lourenço, M, Graça, B. Síndrome de Klinefelter – Caso Clínico e Revisão da Literatura. *Acta Urol*. 2006;23(3):71-74.
53. Schibler D, Brook CG, Kind HP, Zachmann M, Prader A. Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. *Helv Paediatr Acta*. 1974 Oct;29(4):325-33. PMID: 4372201.
54. 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: 10.1210/er.2017-00212. PMID: 29438472.
55. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, *et al*. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A*. 2010 May;152A(5):1206-12. doi: 10.1002/ajmg.a.33334. PMID: 20425825; PMCID: PMC5454803.
56. Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, *et al*. Anthropometry in Klinefelter syndrome--multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):E508-17. doi: 10.1210/jc.2014-2834. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25514102.
57. Doubi S, Amrani Z, Ouahabi HE, Boujraf S, Ajdi F. Exceptional Association Between Klinefelter Syndrome and Growth Hormone Deficiency. *Genome Integr*. 2015 Sep 16;6:3. doi: 10.4103/2041-9414.165531. PMID: 27330737; PMCID: PMC4911902.
58. Khorsandi, M, Alexander, DS, Bryans, AM, Haust, MD. Failure to thrive and short stature associated with xxy-chromosomal pattern. *Pediatrics*. 1964 Jun;33:904-11. PMID: 14169635.
59. Rossodivita A, Colabucci F. Short stature in a patient with Klinefelter syndrome and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet*. 1994 Jan 15;49(2):244-6. doi: 10.1002/ajmg.1320490217. PMID: 8116677.
60. Richer CL, Bleau G, Chapdelaine A, Murer-Orlando M, Lemieux N, Cadotte M. A man with isochromosome Xq Klinefelter syndrome with lack of height increase and normal

androgenization. *Am J Med Genet.* 1989 Jan;32(1):42-4. doi: 10.1002/ajmg.1320320110.
PMID: 2705482.

APÊNDICE A

PÔSTER APRESENTADO NO CBEM 2024



SÍNDROME DE KLINEFELTER COM HIPOPITUITARISMO: UMA RARA ASSOCIAÇÃO

Autores: Sylvania Márcia Fernandes dos Santos Lima¹; Luciana Mattos Barros Oliveira¹; Alcina Maria Vinhaes Bittencourt¹; Iva Caroline Chaves da Silva Jacobina¹; Marina Cedro Platon Bezerra¹; Rafael Jonas Sardá¹; Filipe Quadros Costa¹; Rodrigo Maciel de Oliveira Costa¹; José Antônio Diniz Faria Junior¹.

¹ Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Hupes) - UFBA, Salvador - BA, Brasil.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Sexo masculino, 10 anos, apresentando atraso global do desenvolvimento, epilepsia, dismorfismos corporais e baixa estatura (116cm; -3,85DP). Pais não consanguíneos. Nasceu prematuro tardio com 36 semanas, adequado para idade gestacional, gestação sem intercorrências e sem casos familiares semelhantes. Necessitou de reanimação em sala de parto devido à cianose, hipotonia e ausência de respiração espontânea. O cariótipo para investigação de síndrome genética foi compatível com Síndrome de Klinefelter 47,XXY (SK) (repetido e confirmado). Encaminhado para investigação de baixa estatura (não compatível com SK) com endocrinologia. Ao exame endocrinológico, além dos dismorfismos faciais, o paciente tinha baixa estatura (116cm; -3,85DP), estágio Tanner G3P2, testículos pequenos (2ml) e pênis púbere (6,5cm). A investigação laboratorial revelou hipopituitarismo com deficiência de TSH, ACTH e GH (TSH 3,28 μ UI/mL (0,70-6,55), T4L 0,36 ng/dL (0,92-1,49), ACTH 14 pg/mL (> 46), cortisol sérico 1,4 μ g/dL (5,3-22,5), IGF-1 60 ng/mL (68-316), FSH 18,5 mUI/mL (até 0,9), LH 3,3 mUI/mL (1,5-9,3), testosterona total 427 ng/dL, teste de estimulação de GH com clonidina com pico de 2,7 ug/L e idade óssea atrasada (7 anos com idade cronológica de 10 anos). Outros testes foram normais. Ressonância magnética da hipófise evidenciou glândula reduzida com haste afilada e neuro-hipófise ectópica ao nível do infundíbulo. Terapia de reposição com glicocorticoide e levotiroxina foi iniciada após o diagnóstico, e a aprovação para somatropina está pendente pela secretaria da saúde. Vem clinicamente bem e com aumento na velocidade de crescimento.



Figura 1: Paciente com baixa estatura e dismorfismos.

DISCUSSÃO

SK é caracterizada por hipogonadismo hipergonadotrófico, testículos pequenos, alta estatura e comprometimento neurocognitivo. Em 80% dos casos o cariótipo é 47,XXY e 20% mostram mosaïcismo ou cromossomos X estruturalmente anormais. O tamanho e o peso da hipófise podem aumentar em alguns relatos, possivelmente devido a células gonadotróficas hiperplásicas, mas no caso apresentado a glândula estava reduzida. Existem poucas descrições de baixa estatura e SK, possivelmente associadas a um isocromossomo Xq, no entanto, não encontramos uma associação entre SK e hipopituitarismo na literatura.

COMENTÁRIOS FINAIS

Síndrome de Klinefelter associada a hipopituitarismo é extremamente raro. Este caso destaca a necessidade de investigação adicional em pacientes com SK que apresentam fenótipos inesperados (por exemplo, baixa estatura), com o hipopituitarismo sendo potencialmente uma das causas enigmáticas de baixa estatura nesses pacientes.

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O SUJEITO DA PESQUISA

Título do Estudo: Síndrome de Klinefelter com hipopituitarismo: Uma rara associação

Pesquisador Responsável: Alcina Maria Vinhaes Bittencourt

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor JONATAS MIGUEL GONZAGA COSTA está sendo convidado a participar de um RELATO DE CASO. Esse tipo de pesquisa é importante porque destaca alguma situação incomum e/ou fato inusitado do comportamento de uma doença e/ou outra condição clínica. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o relato de caso e solicitar a sua permissão para que o mesmo seja publicado em meios científicos como revistas, congressos e/ou reuniões científicas de profissionais da saúde ou afins.

O objetivo desta pesquisa é relatar um caso de Síndrome de Klinefelter apresentando-se com uma manifestação atípica de associação com hipopituitarismo e baixa estatura.

Se o Sr. aceitar esse relato de caso, os procedimentos envolvidos em sua participação são: consulta de informações em prontuário e realização de entrevista caso ocorram dúvidas sobre dados relevantes.

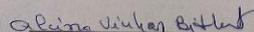
A descrição do relato de caso envolve o risco de quebra de confidencialidade (algum dado que possa identificar o Sr. ser exposto publicamente). Para minimizar esse risco, NENHUM DADO QUE POSSA IDENTIFICAR O SR. COMO NOME, CODINOME, INICIAIS, REGISTROS INDIVIDUAIS, INFORMAÇÕES POSTAIS, NÚMEROS DE TELEFONES, ENDEREÇOS ELETRÔNICOS, FOTOGRAFIAS, FIGURAS, CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS (partes do corpo), entre outros serão utilizadas sem sua autorização. Fotos, figuras ou outras características morfológicas que venham a ser utilizadas estarão devidamente cuidadas (camufladas, escondidas) para não identificar o Sr.

Contudo, este relato de caso também pode trazer benefícios. Os possíveis benefícios resultantes da participação na pesquisa incluem ampliar a divulgação em meio médico da importância de investigar a síndrome de Klinefelter com manifestações atípicas. Evitar o atraso do diagnóstico permite a instituição do tratamento apropriado de forma precoce, resultando em menos complicações da doença à longo prazo. A participação na pesquisa não trará benefícios diretos ao paciente participante, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto e poderá beneficiar futuros pacientes.

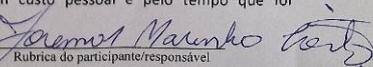
Sua participação neste relato de caso é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o Sr. decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento durante a realização do relato de caso, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação neste relato de caso e o Sr. não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá receber por despesas decorrentes de sua participação (ex: despesas de transporte e alimentação). O reembolso será feito através de transferência bancária. Essas despesas serão pagas pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra algum problema ou dano com o Sr., resultante deste relato de caso, o Sr. receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal e pelo tempo que for


Rubrica do pesquisador

Página 1 de 2


Rubrica do participante/responsável

necessário. Garantimos indenização diante de eventuais fatos comprovados, com nexos causal com o relato de caso, conforme especifica a Carta Circular nº 166/2018 da CONEP.

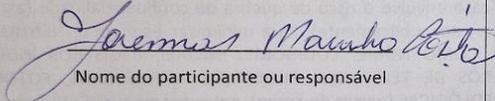
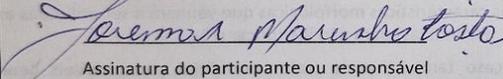
É garantido ao Sr. o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o relato de caso e suas consequências, enfim, tudo o que o Sr. queira saber antes, durante e depois da sua participação.

Caso o Sr. tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, pelo e-mail alcinavinhaes@gmail.com, ou com o pesquisador Sílvia Márcia Fernandes dos Santos Lima, pelo e-mail sylviamarcialima@hotmail.com, e/ou endereço Rua Padre Feijó, 240 - Canela, Salvador - BA, das 7h às 17h de segunda a sexta-feira; ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA. Endereço: Rua Dr. Augusto Viana, S/n - Canela, SALVADOR- BA - CEP: 4011060; FONE: (71) 3283-8043 / E-MAIL: cep.hupes@gmail.com).

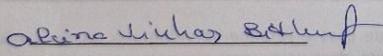
Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma do Sr. JONATAS MIGUEL GONZAGA COSTA e a outra para os pesquisadores.

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado: **Síndrome de Klinefelter com hipopituitarismo: Uma rara associação**

 Nome do participante ou responsável	
 Assinatura do participante ou responsável	Data: <u>13/12/2024</u>

Eu, Sílvia Márcia Fernandes dos Santos Lima, declaro cumprir as exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4, da Resolução nº 466/2012 MS.

 Assinatura e carimbo do investigador	Data: <u>22/11/2024</u>
Dra. Alcina Vinhaes Bittencourt CRM-BA 3246 RQE: 6886 Endocrinologia	

ANEXO B
CERTIFICADO DE TRABALHO CIENTÍFICO APRESENTADO COMO PÔSTER NO
CBEM 2024



cbem2024
11 A 15 DE OUTUBRO

36º CONGRESSO BRASILEIRO DE
ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA
ENDORECIFE24
 CENTRO DE CONVENÇÕES DE PERNAMBUCO - RECIFE/OLINDA

Sociedade Brasileira de
 Endocrinologia e Metabologia

Sociedade Brasileira de
 Endocrinologia e Metabologia
 Regional Pernambuco

A endocrinologia e seu protagonismo nos ciclos da vida

CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

SYLVIA MARCIA FERNANDES DOS SANTOS LIMA; JOSÉ ANTONIO DINIZ FARIA JUNIOR; LUCIANA MATTOS BARROS OLIVEIRA; ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT; IVA CAROLINE CHAVES DA SILVA JACOBINA; MARINA CEDRO PLATON BEZERRA; RAFAEL JONAS SARDÁ; FILIPE QUADROS COSTA; RODRIGO MACIEL DE OLIVEIRA COSTA

Participaram do **36º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia - CBEM 2024**, realizado no período de 11 a 15 de outubro de 2024, no Centro de Convenções de Pernambuco, como **AUTORES** do Trabalho: **KLINFELTER SYNDROME WITH HYPOPITUITARISM: A RARE ASSOCIATION.**

Recife / Olinda, 15 de outubro de 2024

Para validar este certificado, acesse:
<https://congresso.sbem.itarget.com.br/certificado/auth/validar> - Código de validação: J28ixG2CjJ


Paulo Miranda
 Presidente da SBEM
 2023-2024


Newton Dornelas Gomes
 Presidente da Comissão
 Científica CBEM 2024


Fábio Moura
 Presidente do
 CBEM 2024

ANEXO C
PUBLICAÇÃO EM ANAIS DE CONGRESSO DO CBEM 2024

Archives of Endocrinology and Metabolism

ISSN 2446-5321

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

Vol. 68 – Supplement 02 – October – 2024

ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

1843

KLINEFELTER SYNDROME WITH HYPOPITUITARISM: A RARE ASSOCIATION..... S139

SYLVIA MARCIA FERNANDES DOS SANTOS LIMA; JOSÉ ANTONIO DINIZ FARIA JUNIOR; LUCIANA MATTOS BARROS OLIVEIRA; ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT; IVA CAROLINE CHAVES DA SILVA JACOBINA; MARINA CEDRO PLATON BEZERRA; RAFAEL JONAS SARDÁ; FILIPE QUADROS COSTA; RODRIGO MACIEL DE OLIVEIRA COSTA