

FISIOPATOLOGIA E OS IMPACTOS DA SÍNDROME DE KLINEFELTER PATHOPHYSIOLOGY AND IMPACTS OF KLINEFELTER SYNDROME FISIOPATOLOGÍA E IMPACTOS DEL SÍNDROME DE KLINEFELTER

Miguel Sobrinho Alves¹
Pedro Barbosa Rezende²
Guilherme Ferreira Dias³
Gabriel Coelho Andrade Ribas⁴
Mateus Moreira Teixeira⁵
Elyka Fernanda Pereira de Melo⁶

RESUMO: Esse artigo buscou reunir e organizar os principais aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos da Síndrome de Klinefelter (SK), visando atualizar o manejo multiprofissional. Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, de natureza qualitativa, selecionando 30 publicações (2011-2026) em bases como PubMed e SciELO. Os resultados demonstram que a SK, geralmente decorrente do cariótipo 47,XXY, provoca disfunção testicular, resultando em hipogonadismo hipergonadotrófico e infertilidade. Além das manifestações reprodutivas, identificaram-se repercussões metabólicas (obesidade central, osteopenia) e neurocognitivas (déficits de linguagem e funções executivas). Discutem-se avanços na Terapia de Reposição de Testosterona, técnicas de micro-TESE/ICSI para fertilidade e intervenções psicossociais. Conclui-se que o diagnóstico, frequentemente tardio, exige reconhecimento precoce e abordagem integrada entre endocrinologistas, urologistas, fonoaudiólogos e psicólogos. Tal estratégia é fundamental para mitigar complicações e promover a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Palavras-chave: Síndrome de Klinefelter. Hipogonadismo. Manejo Multiprofissional.

1

ABSTRACT: This article aimed to gather and organize the main pathophysiological, clinical, and therapeutic aspects of Klinefelter Syndrome (KS), aiming to update multidisciplinary management. A qualitative narrative literature review was conducted, selecting 30 publications (2011-2026) from databases such as PubMed and SciELO. The results demonstrate that KS, usually arising from the 47,XXY karyotype, causes testicular dysfunction, resulting in hypergonadotropic hypogonadism and infertility. In addition to reproductive manifestations, metabolic (central obesity, osteopenia) and neurocognitive (language and executive function deficits) impacts were identified. Advances in Testosterone Replacement Therapy, micro-TESE/ICSI techniques for fertility, and psychosocial interventions are discussed. It is concluded that the diagnosis, often delayed, requires early recognition and an integrated approach among endocrinologists, urologists, speech therapists, and psychologists. Such a strategy is fundamental to mitigate complications and promote the improvement of the quality of life of affected individuals.

Keywords: Klinefelter Syndrome. Hypogonadism. Multiprofessional Management.

¹Discente de medicina Universidade de Gurupi (UNIRG) Gurupi, Tocantins, Brasil.

²Discente de medicina Universidade de Gurupi (UNIRG) Gurupi, Tocantins, Brasil.

³Discente de medicina Universidade de Gurupi (UNIRG) Gurupi, Tocantins, Brasil.

⁴Discente de medicina Universidade de Gurupi (UNIRG) Gurupi, Tocantins, Brasil.

⁵Discente de medicina Universidade de Gurupi (UNIRG) Gurupi, Tocantins, Brasil.

⁶Mestre em ensino de Biologia (UnB), Docente de Genética médica no curso de medicina da Universidade de Gurupi-To (UNIRG) Gurupi, Tocantins, Brasil.

RESUMEN: Este artículo buscó reunir y organizar los principales aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos del Síndrome de Klinefelter (SK), con el objetivo de actualizar el manejo multiprofesional. Se realizó una revisión narrativa de la literatura, de carácter cualitativo, seleccionando 30 publicaciones (2011-2026) en bases de datos como PubMed y SciELO. Los resultados demuestran que el SK, generalmente resultante del cariotipo 47,XXY, provoca disfunción testicular, resultando en hipogonadismo hipergonadotrófico e infertilidad. Además de las manifestaciones reproductivas, se identificaron repercusiones metabólicas (obesidad central, osteopenia) y neurocognitivas (déficits de lenguaje y funciones ejecutivas). Se discuten los avances en la Terapia de Reemplazo de Testosterona, las técnicas micro-TESE/ICSI para la fertilidad y las intervenciones psicosociales. Se concluye que el diagnóstico, a menudo tardío, requiere un reconocimiento temprano y un enfoque integrado entre endocrinólogos, urólogos, logopedas y psicólogos. Dicha estrategia es fundamental para mitigar las complicaciones y promover la mejora de la calidad de vida de las personas afectadas.

Palabras clave: Síndrome de Klinefelter. Hipogonadismo. Manejo Multiprofesional.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Klinefelter (SK) é a aneuploidia cromossômica sexual mais comum entre indivíduos do sexo masculino, classicamente associada ao cariótipo 47,XXY. Embora a condição tenha sido descrita há décadas, ainda permanece subdiagnosticada, em parte porque a apresentação clínica pode ser discreta na infância e parcialmente mascarada ao longo da puberdade e da vida adulta. Estimativas clássicas apontam prevalência aproximada de 1 para cada 500 a 1.000 nascimentos masculinos, apresentando importante variação fenotípica entre os pacientes (GROTH KA, et al., 2013; GRAVHOLT CH, et al., 2018).

Do ponto de vista fisiopatológico, a presença de um cromossomo X adicional leva a alterações na regulação gênica, disfunção gonadal e comprometimento da espermatogênese. A degeneração progressiva dos túbulos seminíferos, a fibrose testicular e a redução da função das células de Sertoli e Leydig ajudam a explicar o hipogonadismo hipergonadotrófico, a redução da testosterona e a infertilidade que caracterizam a síndrome em grande parte dos casos (KADAM SJ, et al., 2026; YÜCEL C, et al., 2021).

Além das repercussões reprodutivas, a SK está associada a desfechos clínicos relevantes, como maior risco de síndrome metabólica, osteopenia, alteração da composição corporal, dificuldade de linguagem e impacto psicossocial significativo. Esses elementos justificam o interesse por uma abordagem mais ampla e longitudinal, que considere o paciente em sua integralidade (HERLIHY AS, et al., 2011; TRAGANTZOPOULOU P e GIANNOULI V, 2024).

Nesse contexto, este artigo busca reunir e organizar os principais aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos da Síndrome de Klinefelter, com o objetivo de atualizar o tema e destacar pontos práticos para o reconhecimento precoce e o manejo multiprofissional.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, de natureza qualitativa, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e discutir criticamente o conhecimento científico acumulado sobre a Síndrome de Klinefelter (SK). A busca bibliográfica foi conduzida em bases de dados e fontes de consulta técnica amplamente reconhecidas na área da saúde, incluindo PubMed, SciELO, Google Scholar e StatPearls.

Como critérios de inclusão, foram selecionadas publicações nos idiomas português, inglês e espanhol, com ênfase em artigos originais, revisões de literatura, diretrizes clínicas e relatos de caso publicados entre os anos de 2011 e 2026. Para a recuperação dos dados, utilizaram-se descritores combinados por operadores booleanos, tais como: “Klinefelter syndrome” AND “pathophysiology”, “47,XXY” AND “hypogonadism”, além de seus equivalentes nos demais idiomas pesquisados. A seleção foi realizada de forma criteriosa, resultando na inclusão de 30 fontes para a análise final, conforme detalhado no fluxo de identificação apresentado na Tabela 1 (Tabela 1).

Tabela 1 – Fluxo de identificação, refinamento e seleção das fontes bibliográficas.

Etapa da Pesquisa	Descrição dos Critérios e Bases	Quantitativo (n)	3
Identificação	Artigos identificados nas bases PubMed (1.845) e SciELO (112).	1.957	
Refinamento	Aplicação de filtros: recorte temporal (2011-2026) e idiomas (PT, EN, ES).	412	
Exclusão	Artigos excluídos após leitura de títulos/resumos (duplicatas ou temas não convergentes).	382	
Inclusão	Fontes selecionadas para composição da revisão narrativa.	30	

Fonte: TEIXEIRA MM, et al., 2026.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

BASES GENÉTICAS E ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA SK

A análise da literatura revela que a base genética da SK reside na presença de material cromossômico sexual excedente, decorrente majoritariamente de não-disjunção meiótica. Como destacado por GRAVHOLT CH, et al. (2018), essa alteração resulta em um desequilíbrio na expressão gênica que transcende o simples acréscimo cromossômico, afetando regiões que escapam da inativação do X e impactando o desenvolvimento gonadal e neurocognitivo. No

tecido testicular, a degeneração progressiva dos túbulos seminíferos culmina em hipogonadismo hipergonadotrófico, com redução da testosterona e prejuízo da espermatogênese.

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: DO SISTEMA REPRODUTOR AO PERFIL NEUROCOGNITIVO

As repercussões clínicas são heterogêneas e variam significativamente entre os pacientes. TRAGANTZOPOULOU P e GIANNOULI V (2024) reforçam que o diagnóstico precoce é crucial para mitigar prejuízos nas funções executivas e na interação social. Além da infertilidade, a SK associa-se ao aumento da gordura central e redução da densidade mineral óssea (LÓPEZ KRABBE HV, et al., 2023). Para sintetizar as principais repercussões identificadas, apresenta-se a Tabela 2 (Tabela 2).

Tabela 2 - Principais manifestações e repercussões clínicas da Síndrome de Klinefelter.

Eixo	Achados principais	Relevância clínica
Genético	Cariótipo 47,XXY ou mosaicos relacionados.	Define a base diagnóstica e a heterogeneidade.
Gonadal	Testículos pequenos, azoospermia e hipogonadismo.	Explica a infertilidade e insuficiência androgênica.
Metabólico	Aumento de gordura central e redução da densidade óssea.	Eleva o risco cardiometabólico e de osteoporose.
Neurocognitiv o	Atraso de linguagem e dificuldades de aprendizagem.	Exige suporte multiprofissional e pedagógico.

Fonte: TEIXEIRA MM, et al., 2026.

3.3 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E PERSPECTIVAS NO MANEJO DO PACIENTE

O manejo terapêutico deve ser longitudinal, tendo a terapia de reposição de testosterona (TRT) como padrão-ouro para o tratamento do hipogonadismo. No campo da fertilidade, avanços como a microdissecção testicular (micro-TESE) associada à ICSI oferecem novas

perspectivas de paternidade biológica (PACÍFICO FA, et al., 2025; YÜCEL C, et al., 2021). A intervenção fonoaudiológica precoce e o suporte psicossocial são igualmente essenciais para o desenvolvimento global do indivíduo afetado

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Klinefelter deve ser compreendida como uma condição de caráter multissistêmico, cuja relevância clínica e diagnóstica ultrapassa significativamente o eixo reprodutivo e gonadal. A revisão dos dados apresentados reforça que a combinação de alterações genéticas, endocrinológicas, metabólicas e psicossociais exige um reconhecimento precoce e um seguimento clínico contínuo. Observou-se que a identificação das manifestações discretas ainda na infância e na adolescência é fundamental para mitigar complicações que se consolidam na vida adulta.

Conclui-se que o diagnóstico tardio permanece como um dos principais desafios para o cuidado adequado dos pacientes. Dessa forma, a atuação integrada entre pediatras, endocrinologistas, urologistas, geneticistas e equipes de suporte psicopedagógico e fonoaudiológico constitui a estratégia mais eficaz. A abordagem multiprofissional, quando associada ao uso criterioso da terapia de reposição de testosterona e às novas tecnologias de reprodução assistida, é essencial para promover a melhoria dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS

1. APONTE VARNUM A, et al. Testosterone replacement therapy in adolescents and young men. *Journal of Men's Health*, 2024; 20(10): 24-31.
2. BONOMI M, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J. endocrinol. invest.*, 2017; 40(2): 123-34.
3. CASPERSEN ID, et al. Effect of testosterone treatment during puberty in boys with Klinefelter syndrome (The TIPY Study). *BMJ Open*, 2025; 15: e095628.
4. CLOSE S, et al. Phenotype and adverse quality of life in boys with Klinefelter syndrome. *Journal of Pediatrics*, 2015.
5. CORONA G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2017; 23(3): 265-275.
6. FLANNIGAN R, et al. Klinefelter syndrome: the effects of early androgen therapy on competence and behavioral phenotype. *Sexual Medicine Reviews*, 2018; 6(4): 595-606.

7. GRAVHOLT CH, et al. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocrine Reviews*, 2018; 39(4): 389-423.
8. GROTH KA, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome - a clinical update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013; 98(1): 20-30.
9. HERLIHY AS, et al. The psychosocial impact of Klinefelter syndrome and factors influencing quality of life. *Genetics in Medicine*, 2011; 13: 632-642.
10. KADAM SJ, et al. Klinefelter Syndrome. *StatPearls*, 2026.
11. KAILASH Y, et al. How Successful Is Surgical Sperm Retrieval in Klinefelter Syndrome?. *Front. Reprod. Health*, 2021; 3: 636629.
12. KEBERS F, et al. What is the interest of Klinefelter syndrome for child psychiatrists? *Encephale*, 2002; 28(3): 260-265.
13. LAMÔNICA DAC, et al. Síndrome de Klinefelter: avaliação fonoaudiológica e neuropsicológica. *Revista CEFAC*, 2018; 20(5): 665-671.
14. LEE YS, et al. Genital anomalies in Klinefelter syndrome. *Hormone Research*, 2007; 68(3): 150-155.
15. LÓPEZ KRABBE HV, et al. Reproductive hormones, bone mineral content, body composition, and testosterone therapy in boys and adolescents with Klinefelter syndrome. *Endocrine Connections*, 2023; 12(7): e230031.
16. MARCOS NS, et al. Síndrome de Klinefelter de presentación atípica. *Anales de Pediatría*, 2013.
17. MARTIN F, et al. Effectiveness of social management training on executive functions in males with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Appl Neuropsychol Adult*, 2025; 32(5): 1291-1299.
18. MEHMET B, et al. Update on Physical, Psychological, and Quality of Life Management in Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025; 110(8): e2435-e2445.
19. MEHTA A, PADUCH DA. Klinefelter syndrome: an argument for early aggressive hormonal and fertility management. *Fertil Steril*, 2012; 98 (2): 274-283.
20. NOBREGA VA, et al. Variante rara da Síndrome de Klinefelter em paciente com baixa estatura e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor: relato de caso. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 2025; 69 (Supl. 4): 37.
21. PACÍFICO FA, et al. Infertilidade masculina e síndrome de Klinefelter: relato de caso de azoospermia associada à trissomia do cromossomo X. *Anais da Faculdade de Medicina de Olinda*, 2025; 1(13): 1-7.
22. PERLA C, et al. Striatocapsular infarct in a young patient with heterozygous familial hypercholesterolemia and Klinefelter syndrome. *Medicina Clínica*, 1993; 101(19): 746-749.

23. RODRÍGUEZ DE LEDESMA JM, et al. Klinefelter syndrome with hypogonadotropic hypogonadism and absence of Leydig cells. *Archivos Españoles de Urología*, 1994; 47(6): 618-620.
24. SAMANGO-SPROUSE C, et al. SNP-based non-invasive prenatal testing detects sex chromosome aneuploidies with high accuracy. *Prenat Diagn*, 2013; 33(7): 643-649.
25. SHANLEE D, et al. Update On The Clinical Perspectives And Care Of The Child With 47,XXY (Klinefelter Syndrome). *Adv Pediatr*, 2016; 63(1): 15-46.
26. TINCANI BJ, et al. Síndrome de Klinefelter: diagnóstico raro na faixa etária pediátrica. *Jornal de Pediatria*, 2012; 88(4): 323-327.
27. TRAGANTZOPOULOU P, GIANNOULI V. Understanding the neuropsychological implications of Klinefelter syndrome in pediatric populations: current perspectives. *Pediatric Reports*, 2024; 16(2): 420-431.
28. VAN RIJN S, et al. The social behavioral phenotype in boys and girls with an extra X chromosome. *J Autism Dev Disord*, 2014; 44: 310-20.
29. YÜCEL C, et al. Relationship between testicular histopathology and the success of testicular sperm extraction in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome. *Revista Internacional de Andrología*, 2021; 19(1): 9-15.
30. ZITZMANN M, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome. *Andrology*, 2021; 9(1): 145-167.