

49,XXXXY: investigação da idade no diagnóstico, apresentação clínica e tratamento: uma revisão narrativa da literatura

Gabriela Caramano de Oliveira¹, Alessandra Bernadete Trovó de Marqui^{II}

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

RESUMO

O cariótipo 49,XXXXY, uma variante rara da Síndrome de Klinefelter, acomete 1:85.000–100.000 nascidos vivos do sexo masculino e surge a partir de uma dupla não disjunção durante as duas rodadas da meiose (I e II) materna. No entanto, as pesquisas envolvendo indivíduos com essa constituição cromossômica são limitadas. Deste modo, este estudo tem como objetivo geral caracterizar a idade no diagnóstico, a apresentação clínica e o tratamento de indivíduos 49,XXXXY. Foi realizada uma revisão da literatura na base de dados PubMed utilizando os descritores *49,XXXXY and diagnosis* e *49,XXXXY*. Os critérios de inclusão foram: artigos originais e relato de caso, idioma inglês, versão completa disponível online gratuitamente e que contenham as informações que respondam integralmente ao objetivo geral. Os resultados dos 20 estudos incluídos nessa revisão mostraram que a identificação de indivíduos com cariótipo 49,XXXXY ocorre geralmente após o nascimento, sendo que o diagnóstico no pré-natal é extremamente raro. A presença de diversas anomalias congênitas pode contribuir significativamente para o diagnóstico precoce, ao contrário de pacientes com cariótipo 47,XXY, que geralmente são assintomáticos até a puberdade. Nossos achados podem contribuir para despertar a atenção dos profissionais de saúde no reconhecimento desse distúrbio genético, visto que o diagnóstico precoce dessa síndrome permite o tratamento adequado mais rapidamente, a fim de se obter menor impacto no desenvolvimento global desse indivíduo, com consequente melhora na sua qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Klinefelter, diagnóstico, sinais e sintomas, cromossomo X, cariótipo

^IAcadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, Uberaba (MG), Brasil.
 <https://orcid.org/0000-0002-3575-3534>

^{II}Doutora em Genética e Docente da Disciplina de Genética do Departamento de Patologia, Genética e Evolução da UFTM, Uberaba (MG), Brasil.
 <https://orcid.org/0000-0003-2361-5174>

Contribuição dos autores: Oliveira GC: coleta de dados, análise e interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito, aprovação da versão final submetida para possível publicação e Trovó de Marqui AB: concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito, supervisão do estudo, aprovação da versão final submetida para possível publicação.

Os resultados parciais desse trabalho foram apresentados na modalidade pôster graduação, com o título “Apresentações clínicas em indivíduos 49,XXXXY: um estudo de revisão” no Encontro Mineiro de Biomedicina que ocorreu nos dias 13, 14 e 15 de maio de 2022, em Uberaba (MG).

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

Fontes de fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) por meio de Bolsa de Iniciação Científica (Edital nº 25/2021/PROPPG/UFTM de 13 de setembro de 2021). Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 11 de agosto de 2022. Última modificação: 11 de setembro de 2022. Aceite: 20 de setembro de 2022.

INTRODUÇÃO

O cariótipo 49,XXXXY é considerado uma variante rara da Síndrome de Klinefelter (SK), essa última caracterizada por predomínio de indivíduos 47,XXY.¹⁻³ A SK exibe ampla variabilidade fenotípica e é diagnosticada tardiamente ou sub-diagnosticada.^{4,5}

Essa condição genética foi descrita pela primeira vez por Fraccaro em 1960, que observou um menino de sete anos de idade e 49 cromossomos.⁶ Ela acomete 1:85.000–100.000 nascidos vivos do sexo masculino e surge a partir de uma dupla não disjunção durante as duas rodadas da meiose (I e II) materna. O cariótipo 49,XXXXY não foi encontrado entre os 98 pacientes com SK analisados,¹ e estava presente em apenas 2 de um total de 44 indivíduos.³ Por outro lado, um estudo prévio com o objetivo de descrever a prevalência de SK diagnosticados no pré e pós-natal identificou 17 (1,8%) indivíduos com esse cariótipo, sendo 16 deles após o nascimento.⁷ Devido à raridade desta aneuploidia dos cromossomos sexuais, poucas pesquisas têm sido conduzidas nessa população.⁸ A revista “American Journal of Medical Genetics Part A” publicou uma seção especial que incluiu seis artigos que avaliaram mais de 100 meninos 49,XXXXY. Essas pesquisas foram conduzidas por uma equipe multidisciplinar de mais de 10 especialistas pediátricos que abordaram temas como alterações musculoesqueléticas,⁹ comportamentais,¹⁰ neurológicas e dismorfológicas,¹¹ endócrinas,¹² neurocognitivas,¹³ na fala e linguagem.¹⁴

Apesar da Síndrome de Fraccaro ser uma variante da SK, esses últimos tendem a ser assintomáticos até a puberdade, enquanto os pacientes 49,XXXXY podem ser diagnosticados mais cedo, por apresentarem graves anomalias devido possivelmente à presença de cromossomos X adicionais responsáveis por maiores distorções e comprometimento intelectual. Nesse sentido, o presente estudo visa responder as seguintes perguntas: Com que idade os pacientes 49,XXXXY são identificados? A Síndrome de Fraccaro pode estar associada a um quadro clínico mais grave? Após o diagnóstico, qual é o tratamento disponível para essa condição?

Considerando a expressiva carência de estudos abordando indivíduos 49,XXXXY, o presente estudo poderá contribuir para despertar a atenção dos profissionais de saúde no reconhecimento desse distúrbio genético, visto que o diagnóstico precoce dessa síndrome permite o tratamento adequado mais rapidamente, a fim de se obter menor impacto no desenvolvimento global desse indivíduo, com consequente melhora na sua qualidade de vida.

OBJETIVOS

O objetivo geral é caracterizar a idade no diagnóstico, a apresentação clínica e o tratamento de indivíduos 49,XXXXY,

a fim de aprofundar o conhecimento acerca dessa condição cromossômica e melhorar a prática clínica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foi realizada busca eletrônica na base de dados PubMed utilizando os descritores *49,XXXXY and diagnosis* (Busca 1) e *49,XXXXY* (Busca 2) e foram considerados os artigos publicados nos últimos 10 anos, visando informações atualizadas do tema. O PubMed foi escolhido por ser a principal e mais completa base de dados na área da saúde, com abrangência nacional e internacional.

Os critérios de inclusão foram: artigos da categoria original e relato de caso, publicados no idioma inglês, cuja versão completa estava disponível *online* gratuitamente e que continham informações que respondiam integralmente ao objetivo geral. A **Figura 1** sumariza as etapas da pesquisa bibliográfica.

O presente estudo não necessitou de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, por se tratar de uma revisão da literatura.

RESULTADOS

As características dos 16 estudos do tipo relato de caso em indivíduos com cariótipos 49,XXXXY em relação à idade ao diagnóstico, apresentação clínica e dados gerais com enfoque no tratamento estão sumarizados no **Quadro 1**.¹⁵⁻³⁰ O **Quadro 2**^{3,31-33} apresenta os principais resultados de dois estudos que identificaram essa condição antes do nascimento^{31,32} e no pós-natal,^{3,33} com análise de dois e oito pacientes com essa constituição cromossômica.

DISCUSSÃO

Esta revisão mostrou que houve predomínio de diagnóstico principalmente após o nascimento, com destaque para o recém-nascido ou em até 24 meses de idade (**Quadros 1 e 2**).^{3,15-33} Alguns estudos publicados na literatura relataram que a idade média ao diagnóstico foi 4 meses, com variação do período neonatal aos 16 meses, devido a características dismórficas, atraso no desenvolvimento e/ou micropênis.³⁴⁻³⁷

Quanto às características clínicas, a **Figura 2** compara a frequência delas em quatro estudos previamente publicados,^{9,11,34,36} com aqueles relatados no **Quadro 1**.¹⁵⁻³⁰ Vale destacar que dois estudos independentes mostraram uma alta prevalência de distúrbios musculoesqueléticos em pacientes 49,XXXXY,^{9,36} o que pode influenciar o desenvolvimento motor. Um deles analisou 40 indivíduos e relatou que as

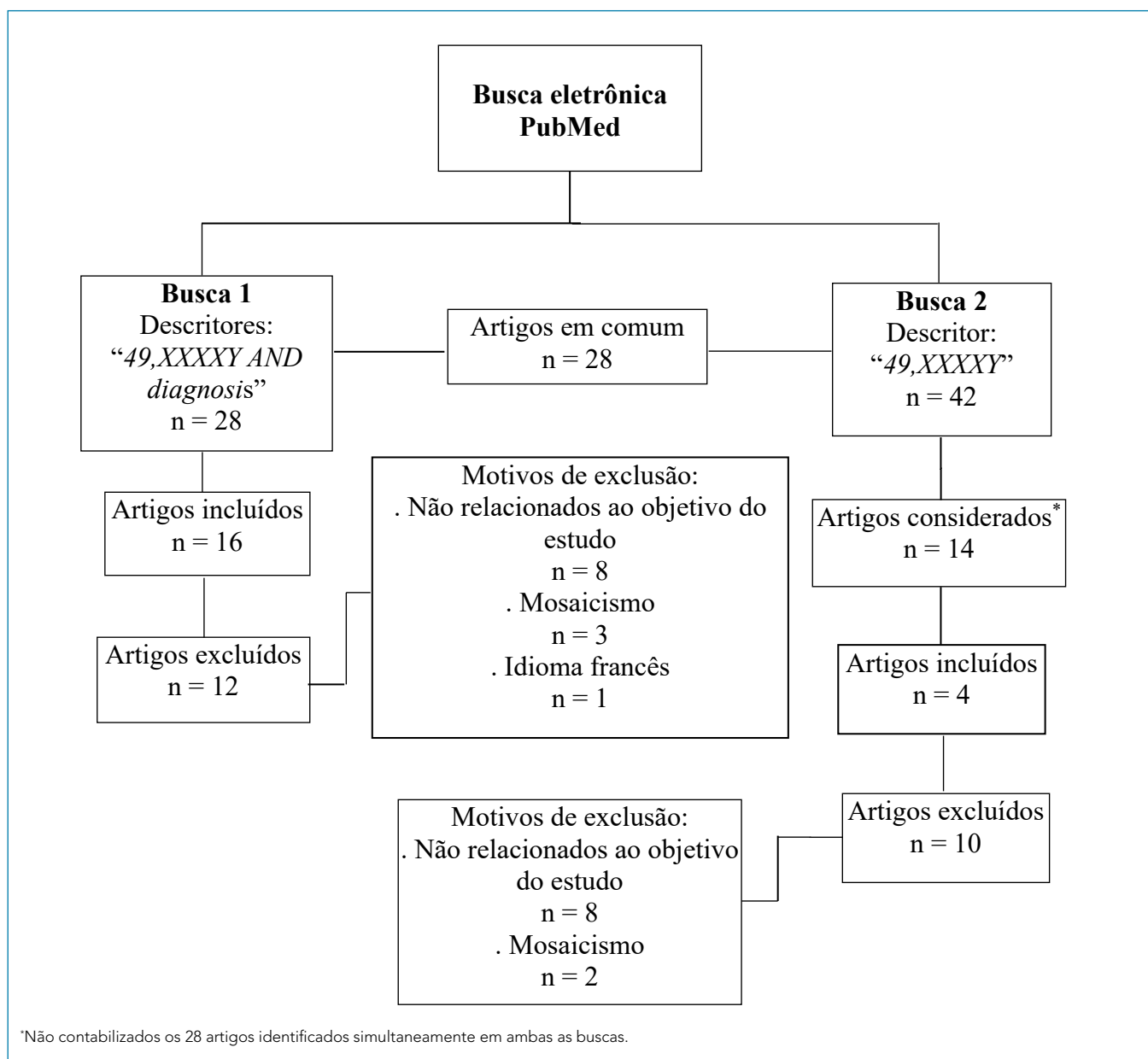


Figura 1. Representação esquemática da busca eletrônica.

frequências de alterações esqueléticas variaram de 2,5–85%.³⁶ O outro incluiu pacientes 49,XXXXY de diversos países, inclusive do Brasil, e a porcentagem variou de 2,9–67,6%.⁹ Em ambos, a sinostose radioulnar, hipotonia, clinodactilia, pés planos e geno valgo foram bem mais frequentes quando comparadas à nossa casuística (**Figura 2**), mas a incidência e a gravidade das anomalias esqueléticas podem aumentar com a idade.^{9,36}

Ainda em relação ao quadro clínico, uma pesquisa realizada em 20 meninos 49,XXXXY com idades entre um e oito anos descreveu 100% de frequência das seguintes características:

hipotonia, atrasos severos na fala, aparência facial dismórfica e sinostose radioulnar.³⁴ Outro estudo recente mostrou que as características dismorfológicas em meninos 49,XXXXY, variaram de 29,17–100% e foi conduzida avaliação neurológica em 16 deles.¹¹ Deste modo, é notável uma apresentação clínica variável em indivíduos 49,XXXXY, mas é evidente uma série de anomalias dismórficas, que provavelmente contribuem para o diagnóstico precoce dessa condição cromossômica. Nesse sentido, é imprescindível a intervenção multidisciplinar que pode melhorar substancialmente a qualidade de vida dos pacientes e os desfechos.³⁰

Quadro 1. Caracterização dos 16 estudos do tipo relato de caso, com descrição de paciente único, que foi identificado no período pós-natal com destaque para idade ao diagnóstico, características clínicas e acompanhamento/tratamento

Estudo	Idade ao diagnóstico	Características clínicas	Outras informações relevantes, com enfoque no acompanhamento/tratamento
Tabarki e cols. ¹⁵	Provavelmente aos 30 meses	Baixo peso, cardiopatia congênita (defeito do septo atrial), estrabismo, genitália pouco desenvolvida, microcefalia, características dismórficas, hipotonia, atraso global no desenvolvimento e comprometimento cerebral	
Kidszun e cols. ¹⁶	Recém-nascido	Anomalia cardíaca (persistência do canal arterial), clinodactilia do quinto dedo, sinostose radioulnar, hipertelorismo, fissuras palpebrais inclinadas, face redonda e achatada, braquicefalia, ponte nasal larga, pregas epicânticas, estrabismo, orelhas giradas dorsalmente e de implantação baixa, retrognatismo	
Patacchiola e cols. ¹⁷	Recém-nascido	Pé torto congênito bilateral, genitália ambígua, micropênis, escrotalização peniana, rosto redondo, fissuras palpebrais inclinadas, orelhas de implantação baixa, pescoço curto, ventriculomegalia, anomalias cardíacas (persistência do canal arterial), atraso no desenvolvimento físico e deficiência intelectual com comprometimento significativo na linguagem	Cirurgia para correção do pé torto congênito Programa de reabilitação iniciado e em andamento (para melhora dos três últimos sinais clínicos)
Sumathipala e cols. ¹⁸	14 anos	Dismorfismo facial (prognatismo, hipertelorismo, pregas epicânticas, fissuras palpebrais inclinadas e ponte nasal larga), hipogonadismo hipergonadotrófico, criptorquidismo direito, geno valgo, agenesia renal, hidronefrose, hidroureter, defeito cardíaco congênito (persistência do canal arterial) e atraso no desenvolvimento motor e da fala	Múltiplas correções cirúrgicas - geno valgo Mãe com diabetes gestacional e paciente com macrosomia fetal
Hadipour e cols. ¹⁹	Aproximadamente entre os 30–35 anos de idade	Deficiência intelectual e infertilidade	Idade atual: 45 anos Controle da infertilidade por técnicas de reprodução artificial Possui 2 descendentes Diagnóstico há mais de 10 anos Presença na mesma família de outro paciente com síndrome de Fraccaro (uma criança de 10 meses de idade e cariótipo mosaico - 49,XXXXY[44]/48,XXXY[6])
Etemadi e cols. ²⁰	2 meses	Restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascimento, taquipneia transitória do recém-nascido, hipotonia, atraso no desenvolvimento, hipertelorismo ocular, dismorfismo facial, clinodactilia bilateral dos dedos dos pés, choro baixo, micropênis e criptorquidismo direito	
Maqdasly e cols. ²¹	Recém-nascido	Dismorfismos faciais (microcefalia, hipertelorismo, inclinação das fissuras palpebrais, nariz pequeno de base larga, microretrognatia), clinodactilia do quinto dedo, anomalia cardíaca, hipogonadismo hipergonadotrófico, deficiência intelectual, atrasos no desenvolvimento, comprometimento nas habilidades de linguagem, puberdade tardia, ectopia testicular bilateral, hipoplasia da genitália externa, hipotonia, escoliose, sinostose radioulnar bilateral, morfologia eunucóide e tumor benigno de células de Leydig	Paciente adulto jovem de 22 anos com pentassomia cromossômica confirmada desde a infância 15 anos: iniciou terapia de testosterona (permitiu virilizar a genitália externa) 22 anos: orquiectomia bilateral
Dhakar e cols. ²²	Recém-nascido	Características dismórficas (hipertelorismo, pregas epicânticas, hipoplasia malar e retrognatia), defeitos cardíacos, criptorquidia, comprometimento de linguagem (afasia expressiva) e desenvolvimento cerebral anormal	Idade atual: 2 anos

Continua...

Quadro 1. Continuação

Estudo	Idade ao diagnóstico	Características clínicas	Outras informações relevantes, com enfoque no acompanhamento/tratamento
Mazzilli e cols. ²³	19 anos	Dismorfismos faciais (hipertelorismo e estrabismo), malformações cardíacas, anomalias musculoesqueléticas (cifose cervicodorsal, pés planos bilaterais e hálux valgo), deficiência intelectual, obesidade, puberdade atrasada, micropênis, hipoplasia testicular bilateral, hipogonadismo hipergonadotrófico, epidídimo não palpável, infecções respiratórias recorrentes, resistência à insulina, atrasos na fala, dificuldades de aprendizagem e deficiência de vitamina D	Reposição com normalização nos níveis de testosterona, aumento de pelos pubianos, do volume testicular e tamanho do pênis, perda de peso, normalização dos níveis de vitamina D e maior interação social
Sahin & Ozcan ²⁴	Paciente com 12 anos de idade e cariótipo 49,XXXXY mas não está claro sua idade ao diagnóstico	Retardo de crescimento intrauterino, dismorfias faciais (testa ampla, inclinação das fissuras palpebrais, raiz nasal ampla e proeminente, micrognatia, orelhas pequenas), estrutura corporal eunucoide, obesidade, alterações nos dedos das mãos/pés e patela, hipogonadismo hipergonadotrófico, micropênis e deficiência intelectual	Sua irmã possui síndrome de Turner (45,X)
Stover e cols. ²⁵	Recém-nascido	Genitália ambígua, restrição de crescimento intrauterino, características dismórficas (hipoplasia da face média, nariz curto, filtro longo e telecanto), testículos pequenos, anomalias cardíacas (persistência do canal arterial) e perda auditiva bilateral	Anomalias suspeitas no pré-natal, mas gestante recusou testes invasivos para confirmação da suspeita diagnóstica 49,XXXXY – identificado por Hibridização <i>in situ</i> fluorescente e confirmado por exame do cariótipo
Hajrasouliha e cols. ²⁶	Descreve paciente com 3 anos de idade e cariótipo 49,XXXXY mas não está claro sua idade ao diagnóstico	Baixa estatura, hipertelorismo, camptodactilia, clinodactilia, maculopatia bilateral, orelhas grandes, malformação de Arnold Chiari Tipo I, atraso no desenvolvimento e ectasia dural bilateral do nervo óptico	
Wei e cols. ²⁷	19 anos	Desenvolvimento mental e habilidade motora atrasados, hipotireoidismo, osteoporose, desenvolvimento sexual tardio, diabetes, dismorfismos faciais (fenda palatina, prognatismo, ponte nasal alargada e estrabismo), testículos atróficos com micropênis e catarata em ambos os olhos	6 anos: reparo da fenda palatina Paciente de 19 anos admitido no hospital para tratamento de hiperglicemia, catarata e nessa idade não tinha desenvolvido as características sexuais secundárias Terapia com insulina, cálcio e vitamina D, além de reposição de testosterona e hormônio tireoidiano
Dhangar e cols. ²⁸	4 anos	Convulsões tônico-clônicas generalizadas, atrasos no desenvolvimento, características faciais dismórficas (leve inclinação dos olhos para baixo com dobras epicânticas, hipertelorismo, orelhas grandes, de baixa implantação e ponte nasal achatada), pobre desenvolvimento motor, anomalias nos membros (geno valgo e hiperfrouxidão do membro superior), desenvolvimento cerebral anormal, hipotonia, hipogonadismo hipergonadotrófico, sinostose radioulnar, luxação congênita do cotovelo, pés planos, transtorno convulsivo, estrabismo, otite recorrente	Ganho de região cromossômica (Yp11.2) que engloba cinco genes – ZFY, ZFY-AS1, LINC00278, TGIF2LY, PCDH11Y. Esse último é parálogo do PCDH11X com importante papel no desenvolvimento cerebral
Fadil Iturralde e cols. ²⁹	Diagnóstico provável entre 8-10 meses de vida	Genitália atípica, clinodactilia do quinto dedo, alterações faciais (inclinação das fissuras palpebrais, hipertelorismo ocular, ponte nasal plana), atraso global do desenvolvimento (principalmente na linguagem)	Realiza fonoaudiologia 2 cirurgias para reconstrução da genitália
Hammami & Elkhapery ³⁰	16 meses	Pés tortos, criptorquidismo bilateral, micropênis, características dismórficas múltiplas de face (microftalmia, hipertelorismo, ponte nasal plana, dobras epicânticas), hipotonia, atraso global no desenvolvimento (motor, linguagem e social), achados sugestivos de refluxo vesicoureteral	40 dias: cirurgia corretiva para pés tortos Idade atual: 26 meses Realiza fisioterapia e fonoaudiologia

Quadro 2. Caracterização de estudos que identificaram pacientes 49,XXXXY no período pré-natal^{31,32} e após o nascimento^{3,33}

Estudo – tipo de estudo	Principais resultados
Asirvatham e cols. ^{3*} – artigo original	2 pacientes com cariótipo 49,XXXXY Idade ao diagnóstico – Características 12 meses – Problemas comportamentais, anomalia cardíaca (defeito do septo atrial) com hipertensão da artéria pulmonar 18 meses – Problemas comportamentais, anomalia cardíaca (defeito do septo ventricular) e dismorfismo
Putra e cols. ³¹ – relato de caso	1 caso de indivíduo 49,XXXXY, confirmado por amniocentese, houve interrupção da gravidez e não foi realizada a necropsia Múltiplas anomalias congênicas observadas no ultrassom: pés tortos bilaterais, clinodactilia do quinto dedo esquerdo, micropênis, intestino ecogênico e restrição de crescimento fetal
Lu e cols. ³² – relato de caso	2 casos de indivíduos 49,XXXXY diagnosticados no pré-natal (amniocentese e coleta de vilosidade coriônica), os pais optaram pela interrupção da gravidez e recusaram a necropsia caso 1 – defeito do septo ventricular caso 2 – higroma cístico (é um marcador precoce de aneuploidia dos cromossomos sexuais, principalmente síndrome de Turner)
Burgemeister e cols. ³³ – artigo original	8 pacientes com cariótipo 49,XXXXY Idade atual 3 a 8 anos: 3 10 a 14 anos: 3 20 a 24 anos: 2 Idade ao diagnóstico (idade média ao diagnóstico: 10 meses) Recém-nascido: 2 4 a 6 meses: 2 13 a 24 meses: 4 Características clínicas: Idade atual 3 a 8 anos: 3 10 a 14 anos: 3 20 a 24 anos: 2 Idade ao diagnóstico (idade média ao diagnóstico: 10 meses) Recém-nascido: 2 4 a 6 meses: 2 13 a 24 meses: 4 Características clínicas: Atraso no desenvolvimento: 8/8 (100%) Hipotonia muscular: 8/8 (100%) Dismorfismo facial: 8/8 (100%) Anomalias genitais: 8/8 (100%) Outras anomalias ortopédicas: 8/8 (100%) Clinodactilia: 8/8 (100%) Anomalias dentárias: 8/8 (100%) Infecções respiratórias recorrentes (> 6 por ano) no início da infância: 8/8 (100%) Sinostose radioulnar: 7/8 (87,5%) Anomalias cardíacas: 5/8 (62,5%) Restrição de crescimento intrauterino: 2/8 (25%) Ginecomastia: 2/8 (25%) Atualmente: 3 pacientes em terapia de testosterona

*Investigados 44 pacientes com Síndrome de Klinefelter (SK), sendo 38 indivíduos 47,XXY (grupo SK clássico) e 6 com cariótipo SK variante (possuem mais que um cromossomo X extra).

Nossos resultados mostraram que pacientes com cariótipo 49,XXXXY exibiram retardo de crescimento intrauterino,^{20,24,25,31,33} o que corrobora com dados de pesquisa recente.¹² Essa última evidenciou que esses meninos podem ter risco elevado de restrição de crescimento intrauterino e deficiência de hormônio de

crescimento (GHD), mas os autores sugerem estudos adicionais para confirmar esses achados clínicos.¹² Nesse estudo, avaliação antropométrica foi realizada em 84 meninos 49,XXXXY e 45% deles estavam abaixo do terceiro percentil em altura e aproximadamente 7% em tratamento para GHD.¹²

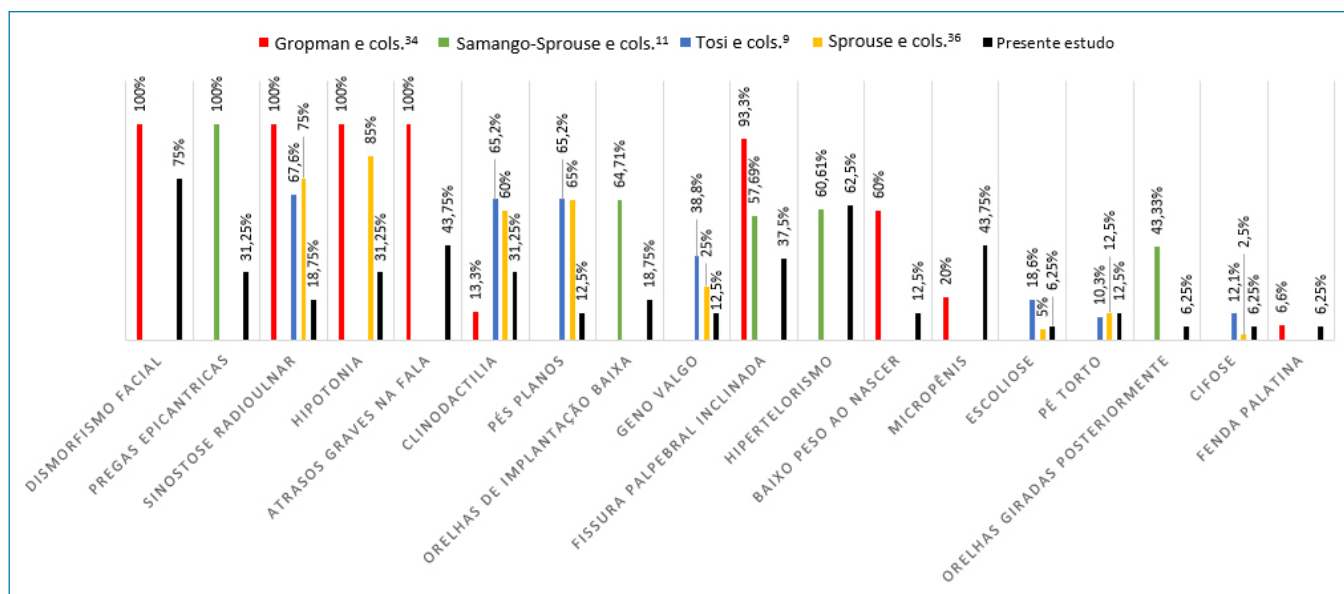


Figura 2. Distribuição dos sinais clínicos mais frequentes apresentados pelos indivíduos 49,XXXXY.

Os dados do **Quadro 1** revelaram alguns pacientes com deficiência intelectual,^{17,19,21,23,24} e outros em tratamento com testosterona.^{21,23,27,33} Nessa perspectiva, pesquisa recente mostrou benefícios do tratamento com testosterona nos domínios neurocognitivos em pacientes 49,XXXXY.¹³ Outro estudo relatou que, embora tardio, o tratamento de reposição de testosterona induziu efeitos positivos sobre o desenvolvimento do sistema reprodutivo, a regulação do perfil metabólico e promoveu interação com o meio social. No entanto, sua implementação precoce provavelmente poderia ter melhorado a qualidade de vida do paciente e da sua família.²³

No presente estudo, há relatos de vários pacientes 49,XXXXY com problemas comportamentais^{3,30} e na linguagem.^{17,18,21-23,29,30} Estudos recentes analisaram essas duas variáveis em um número expressivo de indivíduos e mostraram a necessidade de pesquisas adicionais sobre o impacto da testosterona no tratamento desses pacientes.^{10,11} Um deles revelou aumento de incidência de Apraxia de Fala na Infância (91,8%), que não havia sido descrita anteriormente, associada a essa condição genética.¹¹ Entretanto, estudo prévio analisou 22 indivíduos 49,XXXXY submetidos a terapia de reposição de testosterona com melhora expressiva em várias funções, incluindo a fala, linguagem, comunicação gestual e vocabulário.³⁵

Os indivíduos 49,XXXXY também exibiram uma série de anomalias no desenvolvimento genital (**Quadro 1**),¹⁵⁻³⁰ como micropênis (43,8%), hipogonadismo hipergonadotrófico (31,3%), criptorquidia (31,3%) e hipoplasia/atrofia testicular (18,8%). Estudo prévio mostrou que a frequência de micropênis foi 20% e, segundo os autores, esse sinal fez com que os pais desses pacientes buscassem ajuda profissional,

resultando no diagnóstico dessa condição ainda na primeira infância.³⁴ Outra pesquisa recente relatou 100% de anomalias genitais nos pacientes analisados.³³ A literatura relata que as malformações genitais, em especial micropênis e hipogonadismo, foram os principais achados que levaram ao diagnóstico precoce dessa pentassomia na infância.^{17,30}

Apenas dois estudos diagnosticaram pacientes 49,XXXXY antes do nascimento (**Quadro 2**),^{31,32} com destaque para presença de higroma cístico, pé torto e restrição de crescimento intrauterino no ultrassom. Nessa direção, uma revisão sistemática da literatura que incluiu 12 artigos mostrou que o cariótipo 49,XXXXY raramente é identificado antes do nascimento e, geralmente, ocorre de modo ocasional.³⁸ Os principais achados ultrassonográficos foram higroma cístico (cinco casos), pé torto (quatro casos) e restrição de crescimento intrauterino (dois casos),³⁸ corroborando nossos dados. Vale ressaltar que vários pacientes diagnosticados no pós-natal (**Quadro 1**) exibiram retardo de crescimento intrauterino.^{20,24,25,31,33} Ainda em relação ao diagnóstico, dos 17 indivíduos 49,XXXXY apenas um deles teve o diagnóstico no pré-natal.⁷

No estudo de Asirvatham e colaboradores, a idade de manifestação no grupo SK variante foi inferior a sete anos e os problemas comportamentais e anomalias cardíacas exibiram frequências de 83,3% e 66,6%, respectivamente.³ Em outra pesquisa, a frequência de anomalias cardíacas foi de 62,5%.³³ Os dados dos **Quadros 1**¹⁵⁻³⁰ e **2**^{31,33} mostraram que em 55% (n = 11) dos estudos os pacientes exibiram anomalias cardíacas congênitas, principalmente persistência do canal arterial e menos frequentemente defeito do septo atrial ou ventricular.

Os defeitos cardíacos compreendem as malformações congênitas mais comuns e estão associados à alta morbidade e mortalidade.³⁹ No entanto, os expressivos avanços no diagnóstico e manejo das anomalias cardíacas congênitas ocorrido nas últimas décadas têm influenciado substancialmente as duas variáveis citadas previamente.⁴⁰ Nesse sentido, nossos dados sugerem que é oportuna uma investigação para presença de anomalias cardíacas em pacientes 49,XXXXY.

O cariótipo 49,XXXXY é uma variante extremamente rara da SK e, diante dos dados apresentados previamente, as pesquisas envolvendo indivíduos com essa constituição cromossômica são limitadas. Ela está associada a quadro clínico mais grave, o que pode contribuir para um diagnóstico precoce. Diferenças na apresentação clínica dessa condição podem ser devidas a desvios da inativação do cromossomo X,³⁴ em virtude de que os cromossomos X adicionais podem exercer impacto nos múltiplos sistemas de desenvolvimento dessas crianças.¹¹ Outros autores sugerem que esses cromossomos sexuais em excesso causam overdose de genes com

consequente superexpressão proteica, o que afeta o desenvolvimento normal do fenótipo.²⁸

CONCLUSÃO

A identificação de indivíduos com cariótipo 49,XXXXY ocorre geralmente após o nascimento, sendo que o diagnóstico no pré-natal é extremamente raro. A presença de diversas anomalias congênitas pode contribuir significativamente para o diagnóstico precoce, ao contrário de pacientes com cariótipo 47,XXY, que geralmente são assintomáticos até a puberdade. Quanto à apresentação clínica de pacientes 49,XXXXY foi observada uma variabilidade bastante expressiva de manifestações, no entanto ficou evidente um quadro clínico mais grave associado ao excesso de cromossomo X nesses meninos. O tratamento usualmente utilizado é a administração especialmente de testosterona, mas é indicado também um acompanhamento multidisciplinar visando melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. 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>.
2. Tincani BJ, Mascagni BR, Pinto RD, et al. Klinefelter syndrome: an unusual diagnosis in pediatric patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(4):323-7. PMID: 22915094; <https://doi.org/10.2223/JPED.2208>.
3. 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.
4. Trovó de Marqui AB. Cariótipos possíveis na síndrome de Klinefelter: uma revisão narrativa. *Diagn Tratamento*. 2021;26(1):4-11.
5. Trovó de Marqui AB. Síndrome de Klinefelter: uma condição genética com diagnóstico tardio e sub-diagnosticada. *Rev Med (São Paulo)*. 2021;100(5):i-iv. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i5pi-iv>.
6. Fraccaro M, Kaijser K, Lindsten J. A child with 49 chromosomes. *Lancet*. 1960;2(7156):899-902. PMID: 13701146; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(60\)91963-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(60)91963-2).
7. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):622-6. PMID: 12574191; <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021491>.
8. Samango-Sprouse CA, Gropman AL. Introduction: Comprehensive investigation into an international cohort of boys with 49,XXXXY. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3554-6. PMID: 32656873; <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61739>.
9. Tosi L, Mitchell F, Porter GF, et al. Musculoskeletal abnormalities in a large international cohort of boys with 49,XXXXY. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3531-40. PMID: 32243688; <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61578>.
10. Lasutschinkow PC, Gropman AL, Porter GF, Sadeghin T, Samango-Sprouse CA. Behavioral phenotype of 49,XXXXY syndrome: Presence of anxiety-related symptoms and intact social awareness. *Am J Med Genet A*. 2020;182(5):974-86. PMID: 32083381; <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61507>.
11. Samango-Sprouse C, Lasutschinkow PC, Mitchell F, et al. 49,XXXXY syndrome: A study of neurological function in this uncommon X and Y chromosomal disorder. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3557-66. PMID: 32656941; <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61742>.
12. Counts DR, Yu C, Lasutschinkow PC et al. Evidence of intrauterine growth restriction and growth hormone deficiency in 49,XXXXY syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3547-53. PMID: 32618131; <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61738>.
13. Gropman AL, Porter GF, Lasutschinkow PC, et al. Neurocognitive development and capabilities in boys with 49,XXXXY syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3541-6. PMID: 32662248; <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61736>.
14. Samango-Sprouse CA, Lasutschinkow PC, McLeod M et al. Speech and language development in children with 49,XXXXY syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3567-75. PMID: 32725750; <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61767>.
15. Tabarki B, Shafi SA, Adwani NA, Shahwan SA. Further magnetic resonance imaging (MRI) brain delineation of 49,XXXXY syndrome. *J Child Neurol*. 2012;27(5):650-3. PMID: 22156792; <https://doi.org/10.1177/0883073811424797>.

16. Kidszun A, Fuchs AJ, Russo A, et al. Skeletal abnormalities of the upper limbs--neonatal diagnosis of 49,XXXXY syndrome. *Gene*. 2012;508(1):117-20. PMID: 22980072; <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.07.053>.
17. Patacchiola F, Sciarra A, Di Fonso A, D'Alfonso A, Carta G. 49, XXXXY syndrome: an Italian child. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):165-6. PMID: 22570969; <https://doi.org/10.1515/jpem-2011-0468>.
18. Sumathipala D, Gamage T, Wijesiriwardena B, Jayasekara RW, Dissanayake VH. An infant born to a mother with gestational diabetes presenting with 49,XXXXY syndrome and renal agenesis-a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(4):223-5. PMID: 23032147; <https://doi.org/10.4274/jcrpe.764>.
19. Hadipour F, Shafeghati Y, Bagherizadeh E, Behjati F, Hadipour Z. Fraccaro syndrome: report of two Iranian cases: an infant and an adult in a family. *Acta Med Iran*. 2013;51(12):907-9. PMID: 24442548.
20. Etemadi K, Basir B, Ghahremani S. Neonatal diagnosis of 49, XXXXY syndrome. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(3):181-4. PMID: 26000009.
21. Maqdasy S, Bogenmann L, Batisse-Lignier M, et al. Leydig cell tumor in a patient with 49,XXXXY karyotype: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:72. PMID: 26160035; <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0071-7>.
22. Dhakar MB, Ilyas M, Jeong JW, Behen ME, Chugani HT. Frontal Aslant Tract Abnormality on Diffusion Tensor Imaging in an Aphasic Patient With 49, XXXXY Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2016;55:64-7. PMID: 26706051; <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.020>.
23. Mazzilli R, Delfino M, Elia J et al. Testosterone replacement in 49,XXXXY syndrome: andrological, metabolic and neurological aspects. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:150114. PMID: 26767114; <https://doi.org/10.1530/EDM-15-0114>.
24. Şahin Y, Özcan A. First Report of Two Rare Entities in a Family: 49,XXXXY and 45,X. *J Pediatr Genet*. 2017;6(3):174-6. PMID: 28794910; <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598027>.
25. Stover MW, Cowan J, Cross L, Hoffman J, Craig SD. Prenatal presentation of 49,XXXXY syndrome. *Prenat Diagn*. 2017;37(11):1176-8. PMID: 28940214; <https://doi.org/10.1002/pd.5153>.
26. Hajrasouliha AR, Moss HE, Maralani PJ, Kaufman L, Grassi MA. Macular detachment associated with anomalous optic nerves and dural ectasia in 49, XXXXY syndrome. *Retin Cases Brief Rep*. 2018;12(1):39-41. PMID: 27617393; <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000409>.
27. 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>.
28. Dhangar S, Ghatanatti J, Vundinti BR. array-CGH revealed gain of Yp11.2 in 49,XXXXY and gain of Xp22.33 in 48,XXYY karyotypes of two rare klinefelter variants. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(3):145-50. PMID: 32844071; <https://doi.org/10.5582/iridr.2020.01026>.
29. Fadil Iturralde JL, Marani J, Lahoz García M, et al. Genital malformation: Trigger of the diagnosis of severe variants of Klinefelter syndrome. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(1):111-5. PMID: 32730421; <https://doi.org/10.32641/rchped.v91i2.1260>.
30. Hammami MB, Elkhapery A. Sexual and developmental aspects of 49, XXXXY Syndrome: A case report. *Andrologia*. 2020;52(10):e13771. PMID: 32725928; <https://doi.org/10.1111/and.13771>.
31. Putra M, Hicks MA, Abramowicz JS. False Low-Risk Single Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Screening in Pentasomy 49,XXXXY. *AJP Rep*. 2018;8(1):e4-e6. PMID: 29362687; <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621722>.
32. 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>.
33. Burgemeister AL, Daumiller E, du Bois G, et al. Clinical report of 8 patients with 49,XXXXY syndrome: Delineation of the facial gestalt and depiction of the clinical spectrum. *Eur J Med Genet*. 2019;62(3):210-6. PMID: 30031153; <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.07.016>.
34. Gropman AL, Rogol A, Fennoy I, et al. Clinical variability and novel neurodevelopmental findings in 49, XXXXY syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(6):1523-30. PMID: 20503329; <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33307>.
35. Samango-Sprouse CA, Gropman AL, Sadeghin T, et al. Effects of short-course androgen therapy on the neurodevelopmental profile of infants and children with 49,XXXXY syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):861-5. PMID: 21362043; <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02252.x>.
36. Sprouse C, Tosi L, Stapleton E, et al. Musculoskeletal anomalies in a large cohort of boys with 49, XXXXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C(1):44-9. PMID: 23359596; <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31354>.
37. Girón Del Río R, Jeronimo Dos Santos T, Travieso-Suárez L, Muñoz Calvo MT, Argente J. Cariotipo 48,XXXY/49,XXXXY y sinóstosis radioulnar proximal [Karyotype 48,XXXY/49,XXXXY and proximal radioulnar synostosis]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88(5):282-4. PMID: 28750730; <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.008>.
38. Peitsidis P, Manolakos E, Peitsidou A, et al. Pentasomy 49,XXXXY diagnosed in utero: case report and systematic review of antenatal findings. *Fetal Diagn Ther*. 2009;26(1):1-5. PMID: 19816022; <https://doi.org/10.1159/000236351>.
39. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(2):e149-61. PMID: 32199055; <https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e149>.
40. Scott M, Neal AE. Congenital Heart Disease. *Prim Care*. 2021;48(3):351-66. PMID: 34311844; <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.005>.