

Implicações da síndrome de Klinefelter na Psiquiatria Forense. A propósito de um exame médico-legal psiquiátrico

Autores:

Pedro Teixeira*, Fernando Almeida**, Víctor Mota***.

* Médico, Interno Complementar de Psiquiatria, Hospital Magalhães Lemos, Porto, Portugal, telefone: +351919028175, Direcção: Hospital de Magalhães Lemos, Rua Professor Álvaro Rodrigues, Porto, Portugal.

*** Médico Psiquiatra, Responsável da Unidade Funcional de Psiquiatria e Psicologia Forense do Hospital de Magalhães Lemos; Presidente do Conselho Científico e Professor dos cursos de Psicologia e de Criminologia do Instituto Superior da Maia (ISMAI).

*** Médico Psiquiatra, Coordenador da Psiquiatria Forense na Unidade Funcional de Psiquiatria e Psicologia Forense do Hospital Magalhães Lemos.

**Implicações da síndrome de Klinefelter na Psiquiatria Forense. A
propósito de um exame médico-legal psiquiátrico**

Pedro Teixeira*, Victor Mota**, Fernando Almeida***.

Resumo

Pretende-se rever a etiologia, a fenomenologia, a evolução longitudinal e o tratamento, assim como actualizar e discutir a informação acerca das possíveis implicações da síndrome de Klinefelter na Psiquiatria Forense.

Palavras-Chave

Síndrome de Klinefelter, Psiquiatria Forense

Abstract

The authors will review the aetiology, phenomenology, course and treatment of Klinefelter Syndrome, with its possible implications on Forensic Psychiatry.

Key-words

Klinefelter Syndrome, Forensic Psychiatry

i) Introdução

A Síndrome de Klinefelter é causada por um cromossoma X adicional em homens (47 XXY). Os achados clínicos durante a infância são inespecíficos, contudo o diagnóstico é realizado na adolescência ou idade adulta em homens com testículos pequenos, hipogonadismo hipergonadotrófico e ginecomastia. Praticamente todos os homens com Síndrome de Klinefelter são inférteis.

ii) Epidemiologia

Apenas 1 em 1000 homens, aproximadamente, nascem com um cromossoma X extra apresentando um cariótipo 47 XXY. Este cariótipo é detectado antes ou depois do nascimento em 10% dos homens afectados, sendo encontrado durante a adolescência em 25% dos homens afectados. Quase todos os homens com um cariótipo 47 XXY irão ser inférteis, sendo que a Síndrome de Klinefelter perfaz cerca de 3% da infertilidade masculina. A Síndrome de Klinefelter é comum em homens inférteis com oligospermia ou azoospermia (5 a 10%).

iii) Etiologia

A presença de cromossomas sexuais adicionais em homens com Síndrome de Klinefelter resulta de uma não-disjunção durante a meiose, com origem paterna (50-60%) ou materna (40-50%). Podem ser observados cariótipos variantes, como por exemplo XXXY ou XXXXY ou ainda XXYY, sendo que os homens com estes cariótipos apresentam fenótipos semelhantes embora mais graves quando comparados com o associado ao cariótipo XXY. As manifestações físicas da Síndrome de Klinefelter são relativamente moderadas comparadas com as trissomias

autossómicas (como a síndrome de Down), visto que na presença de um cromossoma X extra, um está predominantemente inactivado. À medida que o número de cromossomas X aumenta, a gravidade fenotípica aumenta paralelamente. O mosaicismo (células com dois ou mais cariótipos) ocorre em 15% de homens com um cromossoma X extra, resultando em alterações fenotípicas ligeiras.

iv) Apresentação Clínica

As características fenotípicas manifestas da Síndrome de Klinefelter são causadas pela deficiência em testosterona e, directa ou indirectamente, pela não supressão de hormonas folículo-estimulantes e luteinizantes. Os homens afectados tipicamente apresentam, por ordem decrescente: infertilidade, testículos pequenos, diminuição dos pêlos faciais, ginecomastia, redução dos pêlos púbicos e pénis pequeno (vide Quadro 1).

Características Clínicas da Síndrome de Klinefelter

Infertilidade (oligospermia e azoospermia)

Testículos pequenos

Hipogonadismo hipergonadotrófico

Ginecomastia

Corpo esguio e alto, com pernas compridas

Osteoporose (em homens jovens e idade média)

Atraso ou disfunção motora

Dificuldades na linguagem e discurso

Défice de atenção

Dificuldades na aprendizagem

Dislexia ou disfunção na leitura

Problemas psicossociais ou comportamentais

Quadro 1. Características Clínicas da Síndrome de Klinefelter

Em virtude do comprimento longo das pernas, os homens com Síndrome de Klinefelter são mais altos que o previsto pela altura dos seus pais. O seu corpo pode ser mais próximo do feminino. Na infância, os efeitos do hipogonadismo (por exemplo, os testículos e genitais pequenos) podem ser subtis ou ausentes. A ausência persistente de androgénios na idade adulta pode resultar em perda de libido, diminuição do tónus muscular, diminuição da densidade óssea, tendência para o tromboembolismo e um risco acrescido de morte por complicações diabéticas e cardiovasculares.

A presença de défices cognitivos específicos na linguagem e funcionamento executivo fazem parte do fenótipo da Síndrome de Klinefelter. Apesar da maioria dos estudos descrever apenas um défice cognitivo ligeiro (no discurso e linguagem) foi identificada a Síndrome de Klinefelter em cerca de 0,4% dos casos de rapazes que necessitam de ensino especial sem um diagnóstico preciso e em 1,2% dos rapazes com atraso mental de etiologia desconhecida. As dificuldades na linguagem repercutem-se na produção e percepção da linguagem, habitualmente associadas com o hemisfério esquerdo. Os rapazes e os adultos com a Síndrome de Klinefelter terão dificuldades em compreender as palavras, encontrar palavras e expressar os seus pensamentos (que resulta num Quociente de Inteligência verbal inferior ao de execução). Presume-se que estas dificuldades na linguagem possam contribuir para a disfunção no seu funcionamento social.

A hipótese de que a da Síndrome de Klinefelter serviria de modelo genético para perturbações psicóticas é sustentada pela expressão anormal de genes do cromossoma X. A reduzida especialização hemisférica no processamento da linguagem está associada à desorganização do pensamento e linguagem, conforme o encontrado no espectro esquizofrénico.

v) Diagnóstico

Dado que as crianças com Síndrome de Klinefelter são semelhantes às crianças com um cariótipo normal, identifica-se a síndrome apenas na idade adulta, pelas apresentações mais comuns como a infertilidade ou ginecomastia. Porém, nesta altura a janela terapêutica para o tratamento na adolescência do hipogonadismo, dos défices cognitivos e factores psicossociais foi ultrapassada. A presença de uma puberdade tardia ou incompleta deve suscitar uma avaliação cuidadosa, como por exemplo através de uma ecografia testicular (para medição do tamanho testicular) bem como níveis elevados de hormonas folículo-estimulantes e luteinizantes, acompanhados de nível plasmático baixo de testosterona. Podem ser encontrados valores sub-clínicos, daí que o pedido de cariótipo com instrução de contagem de cromossomas sexuais em 50 células seja útil para o diagnóstico, especialmente em doentes com mosaicismo.

vi) Tratamento

Assim que tenha sido feito o diagnóstico da Síndrome de Klinefelter, deve-se efectuar uma avaliação neurodesenvolvimental. Na infância pressupõe uma avaliação multidisciplinar do seu desenvolvimento, a fim de determinar a necessidade de programas de estimulação ou terapia da fala. Homens com Síndrome de Klinefelter têm hipogonadismo primário (congénito), resultando numa incapacidade de produzir testosterona e conseqüente hipergonadotrofismo. Os défices de testosterona resultam em défices na densidade mineral óssea e desenvolvimento muscular. Os défices pós-pubertários de testosterona explicam a diminuída energia e libido, que melhoram com terapia hormonal, sendo acompanhadas de um aumento de confiança e sensação de bem-estar. A terapia com androgénios deve ser iniciada perante a confirmação do défice de testosterona ou presença de hipergonadotrofismo. Tal pode ocorrer por volta dos 12 aos 14 anos. As

diferenças físicas de homens com Síndrome de Klinefelter são evidentes após o início da puberdade, no entanto as alterações fenotípicas mais características (ausência de desenvolvimento das gónadas, ausência de pêlos faciais, corpo esguio e membros longos) geralmente são subtis. A formulação da Síndrome de Klinefelter como hipótese diagnóstica, com investigação através de um cariótipo, é importante, dado o benefício terapêutico com a terapia com testosterona. Dado que a ginecomastia predispõe os homens a cancro mamário (20 a 50 vezes mais provável que em homens sem Síndrome de Klinefelter) deve ser efectuado auto-exame mamário mensalmente. Se necessário e por razões cosméticas, pode realizar-se tratamento cirúrgico da ginecomastia. A infertilidade é causada pela redução de espermatozóides; se existirem espermatozóides pode-se optar pela criopreservação para futuro planeamento familiar.

vii) Relevância no âmbito da Psiquiatria

Apesar da importância primordial recair sobre os fenótipos físicos destes homens, existe um interesse crescente nas anormalidades neuro-anatómicas, cognitivas e comportamentais. Ainda está por esclarecer se a Síndrome de Klinefelter está associada a perturbações psiquiátricas, apesar de uma maior probabilidade de hospitalização por perturbação psicótica e ser mais prevalente em doentes com Esquizofrenia que na população geral.

Algumas das alterações estruturais em estudos de RM evidenciam volumes cerebrais globalmente reduzidos, alargamento ventricular e redução volumétrica do giro temporal superior, da amígdala, ínsula e cingulado.

A hipótese de que os cromossomas sexuais desempenhem um papel no desenvolvimento de Esquizofrenia é corroborada pelo facto de que esta última é mais frequente em homens e numa idade mais precoce; pela presença de uma prevalência mais elevada da Síndrome de

Klinefelter em doentes com Esquizofrenia, não obstante a maioria dos estudos recair sobre uma amostra seleccionada de doentes psiquiátricos; pelo achado de abundantes manifestações psicopatológicas do espectro esquizofrénico (traços esquizotípicos; sintomas positivos, negativos e outros) em homens com cariótipo 47 XXY. Suspeita-se de uma ligação possível entre uma anormalidade do cromossoma X e a vulnerabilidade para o desenvolvimento de Esquizofrenia.

O papel do cromossoma X pode estar associado a uma reduzida lateralização cerebral, através de uma inactivação anormal no cromossoma X que regula o desenvolvimento da assimetria cerebral. Desta forma, genes de regiões no cromossoma X escapam à inactivação, resultando na sua expressão aumentada. Foi ainda proposto que genes homólogos X-Y desempenhem um papel decisivo na perda do processamento assimétrico da linguagem. E, de facto, existe uma reduzida assimetria cerebral na Síndrome de Klinefelter.

A perda da lateralização da linguagem encontra-se dependente de uma redução da actividade hemisférica esquerda devido a uma actividade hemisférica direita aumentada. Esta redução na especialização hemisférica pode contribuir para as dificuldades na linguagem em crianças e adultos, bem como sintomas clínicos como as alucinações auditivas ou desorganização da linguagem e pensamento. Isto porque, se no hemisférico esquerdo as palavras são associadas entre si e os conceitos a pequenos contextos semânticos, no hemisfério direito existe um processamento semântico global, em que se formam relações semânticas que estão ligeiramente acopladas entre si pelo significado ou a génese de múltiplos significados das palavras e interpretação de frases, histórias ou metáforas. Assim, a actividade hemisférica direita aumentada levaria à génese de significados inverosímeis, enquanto a diminuída actividade hemisférica esquerda explicaria a perda da selecção de um significado, bem como a desorganização do pensamento.

Ainda existem dúvidas quanto ao papel do défice de androgénios ou da sua suplementação na assimetria cerebral na Síndrome de Klinefelter. Embora possam fazer parte do mecanismo subjacente ao qual as alterações do cromossoma X afectam o fenótipo neurológico e cognitivo da Síndrome de Klinefelter, provavelmente não são o único efeito exercido pelos cromossomas sexuais. Neste sentido, não foram encontradas diferenças significativas entre o funcionamento neuropsicológico e volumes cerebrais entre grupos de doentes XXY tratados, ou não, com testosterona. Em estudos longitudinais com transexuais, observou-se que a assimetria hemisférica e a lateralização da linguagem não são afectadas pelos suplementos com androgéneos.

viii) Exame Médico-Legal Psiquiátrico (resumo)

Motivo do Exame: O observando é acusado do crime de ofensas corporais que vitimaram a mãe

A metodologia subjacente ao exame médico-legal psiquiátrico consistiu na consulta das peças processuais do processo judicial, no exame psiquiátrico do examinando e nas entrevistas do pai e da irmã do observando.

O examinando, do sexo masculino, 25 anos de idade, solteiro, servente, reside actualmente com a irmã e foi acusado de crime de ofensa à integridade física qualificada.

As acusações reportam-se a agressividade física dirigida à sua mãe (por volta dos seus 22 anos de idade), tendo apenas interrompido o curso da sua violência pela constatação da presença de sangue da vítima. Apresentava a convicção de que a sua mãe lhe teria administrado hormonas sexuais feminizantes, sem o seu conhecimento, e para o prejudicar.

Não apresentava alterações relevantes no seu crescimento e/ou desenvolvimento, excepto relato pessoal de dislexia. Escolarizou-se até ao 10º ano, com relato de algumas faltas disciplinares, tendo-se ocupado desde então e de forma saltuária, em empregos diversificados com períodos de desemprego alternados. Pais separados desde os seus 20 anos de idade, sendo descrito o pai como padecendo de síndrome de dependência alcoólica, actualmente em recuperação de carcinoma da laringe; o pai salienta uma relação carinhosa e amigável entre mãe e filho, admitindo que a esposa não seria capaz de fornecer hormonas sexuais ao seu filho. O pai conta que o observado era uma criança e adolescente normal, sem alterações comportamentais dignas de referência, descrevendo-o como "poupado e trabalhador".

Por volta dos seus dezassete anos, surge a convicção no examinando de que a sua mãe lhe fornecia medicamentos anovulatórios "perguntei à minha mãe porque é que a barba não me crescia e ela disse-me que me dava comprimidos de psiquiatria e isso fazia-me esquecer... eu já andava desconfiado do que se andava a passar... ela às vezes dava-me medicação e ria-se, depois eu tinha dores de cabeça e diarreias... ela chamava-me de paneleiro e na ideia dela era isso que ela devia fazer... queria-me forçar a ser isso (e quando questionado porquê responde)... porque sim". Diz que a mãe o levou a consultas de Psiquiatria para o tentar manipular e já antes lhe dava hormonas femininas, as quais teriam prejudicado o crescimento da barba e o próprio funcionamento sexual. Exibe alguma perplexidade quanto aos motivos para o comportamento da sua mãe, não apresentando justificação convincente e dizendo "nem todas as mães querem bem aos filhos... que mãe anda a esconder que tem um namorado?". Diz que se queixou aos seus familiares mas "ninguém o ajudou, para protegerem a minha mãe". Queixava-se de sintomas como cefaleias, vómitos, diarreia e dificuldades respiratórias. Além do referido, tem ginecomastia, escroto pequeno e infertilidade apresentando relatórios médicos que confirmam o mesmo. O observado terá sido agressivo

fisicamente com a irmã apenas por uma ocasião. A irmã diz que “ele é normal mas tem os pensamentos dele, tem a mania que está tudo contra ele, que lhe fazem coisas... ele agora não fala comigo, já me disse que estava a inventar coisas e a dizer aos amigos dele... começou a dar-se mal (com a mãe) desde que começou a frequentar os psiquiatras, chegou a dizer que ela lhe punha comprimidos, diz que falam dele pelas costas... deixou de falar comigo há muito tempo”.

Um tio materno apresenta antecedentes de Demência de Alzheimer. Não foram encontrados outros antecedentes familiares psiquiátricos de relevância.

No exame do estado mental: compareceu em razoáveis condições de higiene e vestuário, de acordo com a idade, nível sócio-cultural e época do ano. Tem um boné na cabeça que mantém durante toda a entrevista. Idade aparente coincidente com a real. Orientado no espaço e no tempo, auto e alopsiquicamente. Humor ansioso, irritável e algo tenso, com desconfiança que se vai distendendo à medida que a entrevista prossegue. O discurso denota um vocabulário, semântica, sintaxe, fonética de acordo com o seu nível sócio-cultural. Efluem manifestações delirantes de tonalidade persecutória paranóide relativamente à sua mãe, convicto que esta lhe administrou hormonas femininas sem o seu conhecimento. Sem juízo crítico relativamente à actividade delirante, diz que “não tem dúvidas que a mãe o tenha feito e que se teve de defender... não acredito que seja delírio porque as provas (análises, ecografia testicular, etc.) estão aí”. Sente-se que esta convicção é potencialmente mitigável pela medicação, psicoterapia e/ou, eventualmente, demonstração de que padece de uma patologia orgânica que justifique a ginecomastia, testículos pequenos e diminuição dos pêlos faciais que efectivamente apresenta.

ix) Discussão

O examinando apresenta uma actividade delirante de que a mãe é o alvo principal, sem consciência mórbida ou adequado juízo crítico relativamente a estas acusações de perseguição centradas na mãe. Destaca-se a ausência de história familiar de perturbações psicóticas, a aparente ausência de alterações pré-morbidas ou prodrómicas e a ausência de consumos de álcool ou tóxicos. Não existe alteração significativa no seu afecto, na conação, na psicomotricidade, na forma do pensamento e senso-percepção. Apenas se salienta no seu conteúdo do pensamento a ideação paranóide persecutória (inicialmente em cunha, actualmente a infiltração a estender-se em rede), cuja convicção parece algo acessível à argumentação, daí a possibilidade de se tratar de um desenvolvimento paranóide. No entanto, o desenvolvimento assenta num facto real, enquanto o processo radica no humor delirante, que fica progressivamente mais tenso, forçando o pensamento a organizar-se em ocorrências, interpretações e intuições delirantes, para escapar a esse sofrimento. A hipótese de se tratar de uma Esquizofrenia não preenche requisitos habitualmente tidos como necessários como, por exemplo, uma spaltung (dissociação), com os correspondentes autismo ou ambivalência. Conforme anteriormente referido, na síndrome de Klinefelter existe risco aumentado de perturbações psicóticas. No caso do observando, o impacto da ideação paranóide é agravado pela redução da auto-estima associada a uma imagem corporal depreciada, pelas características fenotípicas da doença (a lembrar o desenvolvimento paranóide do delírio sensitivo de Kretschmer ou de relação, pese embora o sensitivo se apresente passivo, sendo um delírio à distância), bem como de um comportamento da mãe que reforçou suspeitas de um instalado estado paranóide (fornecendo medicação psiquiátrica não aceite pelo sujeito). O comportamento de que é acusado no presente processo judicial foi determinado por uma anomalia psíquica grave (ideação delirante de tipo paranóide), a qual potencia a perigosidade social do sujeito.

x) Conclusões

As implicações psiquiátrico-forenses da Síndrome de Klinefelter podem ser relevantes.

O examinando evidencia um processo psicótico sendo equacionável que padeça de um Síndrome de Klinefelter. Todavia, a confirmação desta patologia exigirá a realização de um cariótipo.

O crime de que é acusado no presente processo judicial foi perpetrado como consequência da anomalia psíquica grave (ideação delirante de tipo paranóide) de que padece, estando preenchidas as condições exigidas pelo Artigo 20.º do Código Penal para poder ser considerado inimputável.

A sua perigosidade social não pode ser excluída, nomeadamente, se não for adequadamente tratado. Sendo indispensável, conseqüentemente, que o sujeito mantenha terapêutica psiquiátrica adequada.

xi) Bibliografia

Crow, T. J. (2002). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry: relevance of protocadherin XY to hominid speciation and the aetiology of psychosis: point of view. *British Journal of Psychiatry*, 181, 295-297.

Crow, T.J. (2004). Cerebral asymmetry and the lateralization of language: Core deficits in schizophrenia as pointers to the gene. *Curr. Opin. Psychiatry* 17 (2), 97-106.

DeLisi, L. E., Maurizio, A.M., Svetina, C., et al (2005). Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 135, 15-23.

Marquis P. Vawter, Philip D. Harvey, and Lynn E. DeLisi (2007). Dysregulation of X-Linked Gene Expression in Klinefelter's Syndrome and Association With Verbal Cognition *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 September 5; 144(6): 728-734.

Netley, C. & Rovet, J. (1982). Verbal deficits in children with 47,XXY and 47,XXX karyotypes: a descriptive and experimental study. *Brain and Language*, 17, 8-72.

Lishman, W. A. (1998). Endocrine diseases and metabolic disorders. In *Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorder* (ed. W. A. Lishman), pp. 526-527. Blackwell Science.

Rossi, A. & Daneluzzo, E. (2002). Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples. *Schizophrenia Research*, 54, 67-75.

Van Rijn, S., Aleman, A., Swaab,H., et al (2006). Klinefelter's syndrome (karyotype 47,XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *British Journal of Psychiatry*, 189, 459-460.

Van Rijn, S., Aleman, A., Swaab,H., et al (2008). Effects of an extra X chromosome on language lateralization: An fMRI study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophrenia Research* 101 17–25