



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Sindromul Klinefelter la copil

Protocol clinic național

PCN-435

Chișinău, 2024

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 30.09.2024, proces-verbal nr. 3
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1087 din 23.12.2024 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”**

CUPRINS

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE	3
SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	3
PREFAȚĂ	4
PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul Sindromului Klinefelter (SK).....	4
A.2. Codul bolii (exemple de diagnostic).....	6
A.3. Utilizatorii:.....	6
A.4. Obiectivele protocolului:	6
A.5. Elaborat: 2024.....	6
A.6. Revizuire: 2029.....	6
A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN.....	7
A.9. Definiții folosite în document:	8
A.10. Informație epidemiologică și date generale	8
A.11. Scala de evaluare pentru recomandări	9
B. PARTEA GENERALĂ	11
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	11
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic genetician, medic pediatru, medic androlog).....	11
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (municipală, republicană)	13
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	14
C.1.1. Algoritm de diagnostic clinic.....	14
C.1.2. Variații citogenetice	14
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	14
C.2.1. Clasificarea clinică A SK.....	14
C.2.2. Etiologia SK (factorii de risc)	15
C.2.3. Diagnosticul SK	15
C.2.4. Conduita copilului cu SK (obligatoriu)	16
C.2.4.1. Anamneza	16
C.2.4.2. Examen fizic	16
C.2.4.3. Investigații paraclinice de laborator, instrumentale și molecular-genetice.....	17
C.2.4.3.1. Examinări paraclinice de laborator	17
C.2.4.3.2. Instrumentale	18
C.2.4.3.3. Metode de diagnostic citogenetice	18
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	18
C.2.4.5. Prognosticul	19
C.2.3.6. Tratamentul	20
C.3. MANAGEMENTUL INTERDISCIPLINAR.....	20
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	21
D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP.....	21
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA.....	21
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMS (municipală, republicană).....	21
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	23
Fișa standardizată de audit medical	23
ANEXA 1. Ghidul părintelui și copilului cu SK.....	24

ABREVIERI ȘI NOTĂȚII CONVENȚIONALE

SK	Sindromul Klinefelter
FSH	Hormonul Foliculostimulant
LH	Hormonul Luteinizant
microTESE	Extragerea microchirurgicală de spermă
TESE	Recuperarea spermei testiculare
ICSI	Injectia intracitoplasmatică de spermatozoizi
FIV	Fertilizarea în Vitro
RM	Republica Moldova
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
G	Marcaj Giemsa

SUMARUL RECOMANDĂRIILOR

1. Sindromul Klinefelter (SK) este o patologie genetică cromozomială determinată de polisomia X la bărbat, cel mai frecvent trisomia XXY, caracterizată prin prezența suplimentară a unui (mai rar mai multor) cromozomi X la o persoană de sex masculin. Existența acestei anomalii cromozomiale determină disgenezie testiculară (formare anormală a gonadelor masculine) ceea ce induce un deficit de secreție al hormonilor sexuali masculini cu hipogonadism, respectiv absența producerii de spermatozoizi (azoospermie) cu infertilitate masculină [1, 2].
2. **SK reprezintă cea mai frecventă anomalie cromozomială** fiind estimată la 1:500 până la 1:1.000 bărbați, dar în rândul pacienților infertili frecvența este de 5-10% printre azoospermici și 2-5% la bărbații oligozoospermici. În Republica Moldova pe parcursul perioadei 2007-2016 în cadrul consultului medico-genetic de la Institutul Mamei și Copilului au fost diagnosticate 58 de cazuri de SK. Cele mai multe cazuri fiind diagnosticate în anul 2014 – 10 cazuri și 2015 – 9 cazuri, urmând 2007 și 2008 câte 7 cazuri, în 2009 și 2016 – 4 cazuri în 2007 și 2013 câte 3 cazuri. Cazurile diagnosticate nu reflectă pe deplin frecvența reală a SK în populație, deoarece multe cazuri nu sunt diagnosticate, cauzele fiind multiple. O cauză fiind diversitatea polimorfismului fenotipic, lipsa adresării pacienților la medic, lipsa îndreptării pacienților de către medici la consultul medicului genetician [3-5].
3. SK fiind și principala cauză genetică a azoospermiei, astfel, sterilitatea din SK este primară și definitivă și doar rareori la pacienții cu mozaic cromozomial fertilitatea este păstrată, existând posibilitatea apariției la descendenți [6-8]. În ultimii 10 ani, cunoștințele despre șansele de fertilitate ale pacienților cu SK s-au schimbat considerabil, în special în ceea ce privește posibilitatea tratamentului de fertilizare *in vitro* (FIV) și injectare intracitoplasmatică de spermatozoizi (ICSI) [9, 10].
4. Odată cu apariția extragerii microchirurgicale de spermă (microTESE), șansele de recuperare a spermatozoizilor la pacienții cu SK sunt de 30%, 50% și 70%, oferind posibilitatea ca bărbații Klinefelter să devină tați datorită utilizării FIV cu ICSI. Vârsta este principalul factor de prognostic pentru TESE, procentul de TESE pozitiv este mai mare la bărbații mai tineri [1, 2]. Astfel, la începutul pubertății ar putea exista un interval de timp în care spermatozoizii ar fi detectați în ejaculat sau dacă nu cel puțin în țesutul testicular. De aceea, este important să se țină seama de aceste cunoștințe pentru o consiliere cuprinzătoare începând de la vârsta de 15 ani, iar pacienții cu SK ar trebui abordați prin efectuarea unui TESE urmată de crioconservarea spermatozoizilor extrași [11]. În literatura de specialitate, au fost raportate un total de 133 de nașteri ale copiilor de la tați Klinefelter. Această procedură specifică timpuriu ar putea conduce la o mai bună acceptare a diagnosticului lor și astfel ar oferi posibilitatea de a fi curabilă infertilitatea [12-14].
5. Până în prezent se efectuează diverse studii și cercetări referitoare la pacienții cu SK. Deși au trecut mai bine de 55 de ani de la descoperirea patologiei, în pofida progresului pe care l-a făcut genetica medicală, datele literaturii denotă că până la 65% din pacienții cu SK nu sunt niciodată diagnosticați, în timp ce 10% dintre cei afectați sunt diagnosticați prenatal și doar 25% sunt diagnosticați în prepubertate și pubertate sau la vârsta adultă [15-18, 29, 30].

6. Un management bun pentru diagnosticul pacienților cu SK necesită contribuția mai multor specialiști în domeniul sănătății. Oricare persoană cu un diagnostic de SK trebuie să fie trimisă la medicii specialiști în boli genetice și cu alte specialități relevante. Acestea pot include specialiști în andrologie, endocrinologie, pediatrie, neurologie, nutriție (gastroenterologie și dietetică), reabilitare (fizioterapeuți – FT) [19-22, 31-35].
7. Stabilirea diagnosticului cât mai timpuriu al subiecților cu SK permite inițierea tratamentului adecvat și, respectiv, prevenirea complicațiilor posibile cât și minimalizarea impactului negativ psiho-social.
8. Mediatizarea subiectului dat în rândul medicilor de familie și pediatri ar spori vigilența acestora vis-a-vis de SK.
9. Cuplul cu infertilitate, necesită investigații amănunțite inclusiv și cariotipul, în vederea excluderii anomaliilor cromozomiale, SK.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat și revizuit de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS), constituit din reprezentanți ai Comisiilor de specialitate ale MS, angajați ai Departamentului Pediatrie și Catedrei de Biologie Moleculară și Genetică Umană al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ai Agenției Naționale pentru Sănătate Publică și specialiști ai IMSP IMC. Protocolul este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind SK la copii și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul Sindromului Klinefelter (SK)

Diagnosticarea subiecților cu SK poate fi efectuată cunoscând particularitățile manifestărilor clinice în dependență de perioada de dezvoltare ontogenetică.

Prezența trisomiei XXY este confirmată de analiza citogenetică. Principalele anomalii identificate sunt:

1. trisomie XXY omogenă – 47,XXY (80% din cazuri), figura 1
2. trisomie XXY în mozaic – 46,XY/47,XXY (~20% din cazuri)
3. mozaicuri complexe de tipul 46,XY/47,XXY/48,XXXY sau 47,XXY/48,XXXY; respectiv polisomii XY omogene sau în mozaic de tipul: 48,XXXY sau 49,XXXXY [9, 10, 14, 15, 19].

Beneficiul identificării prenatale a SK constă în principal în posibilitatea de a pregăti părinții pentru nașterea unui copil cu asemenea afecțiune și la recomandări, întreruperea sarcinii și planificarea unei sarcini ulterioare pentru nașterea unui copil sănătos.

În cazul diagnosticării prenatale a SK, părinții vor avea posibilitatea de a:

- iniția copilului bolnav cu SK terapia necesară, în timp optimal și cât mai curând posibil, în vederea optimizării dezvoltării educaționale și ameliorării comportamentului și dezvoltării cognitiv-verbale
- a promova activitatea fizică în scopul ameliorării funcției motorii
- a monitoriza dezvoltarea pubertară, conlucrând cu alți specialiști pentru tratamentul endocrinologic și neurologic.
- a planifica împreună cu un psiholog perioada optimală de informare a pacientului despre problema de sănătate pe care o are sau în situația când cuplul decide să întrerupă sarcina, acordarea unui suport psihoemoțional.

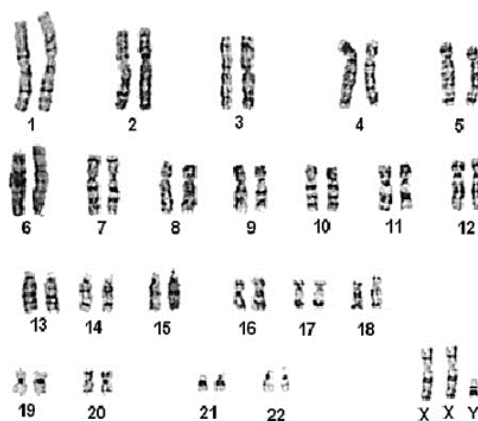


Figura 1. Varianta citogenetică clasică 47,XXY a SK

Cu toate acestea, unele aspecte ale diagnosticului prenatal rămân a fi controversate din cauza că circa 70% dintre sarcinile cu SK diagnosticate prenatal se finalizează cu întreruperea sarcinii după indicații medicale. În situațiile când diagnosticul SK nu se face prenatal se micșorează procentul diagnosticării acestuia postnatal, sau în primii 10 ani de viață. Circa 75% dintre persoanele de sex masculin cu SK nu vor fi diagnosticate în perioada prepubertară [23].

Diagnosticarea SK în copilărie oferă avantaje:

- inițierea precoce a psiho-corecției și dezvoltării limbajului
- prevenirea tulburărilor de comportament și izolării sociale
- monitorizarea copilului și susținerea lui în perioada peripubertală
- o mai bună gestionare a acestor pacienți în timpul pubertății, conservarea fertilității
- inițierea tratamentului de substituție cu androgeni înaintea apariției simptomelor de hipogonadism

Diagnosticul în pubertate are următoarele avantaje:

- prevenirea consecințelor pe termen lung a insuficienței gonadice
- ameliorarea tulburărilor de comportament și dezvoltării cognitiv-verbale
- dezvoltarea identității psihologice și sexuale
- prevenirea infertilității, dacă este posibil, prin crioconservare de țesut testicular la pubertate precoce și cât mai curând a probelor de material seminal ce conține un număr foarte redus de spermatozoizi
- prevenirea semnelor și simptomelor sindromului metabolic [24]

În perioada adolescenței se poate suspecta un SK când un băiat are dificultăți în privința limbajului, cititului sau a scrisului, sau pacienții care:

- sunt mult mai înalți decât bărbații din familie sau au membrele inferioare mult mai lungi
- au testicule mici, care nu cresc în dimensiuni la pubertate
- au o hipertrofie a glandelor mamare (ginecomastie) mai mult de doi ani
- au probleme în îndeplinirea sarcinilor școlare sau sociale (au foarte puțină încredere în sine, pot fi timizi, imaturi sau dependenți de cei din jurul lor)
- au retard mintal: unu la suta dintre cei cu retard mintal au și SK.

Examinările ce se pot face în această perioadă prin o anamneză amănunțită, un examen fizic și efectuarea cariotipului [14, 22].

Sindromul poate fi descoperit în perioada de adult tânăr când se caută cauza infertilității la un tânăr aflat la vârsta procreării. Aproape 3% dintre tinerii infertili au SK [25-27]. La această vârstă se face un examen fizic complet și o anamneză riguroasă. Ca și teste de laborator se face testul Barr, cariotipul, o analiză a spermei și dozările hormonale.

Confirmarea diagnosticului este realizată pe baza analizelor citogenetice și a testărilor hormonale [11, 13, 15].

Investigațiile citogenetice necesare sunt: testul cromatinei sexuale și analiza cromozomică.

A.2. Codul bolii (exemple de diagnostic)

Q98 Alte anomalii sexuale cromozomiale, fenotip masculin, neclasificate altundeva.

- Q98.0 Sindromul Klinefelter, kariotip 47, XXY
- Q98.1 Sindromul Klinefelter, masculin, cu mai mult de doi cromozomi X
- Q98.2 Sindromul Klinefelter, masculin, cu kariotip 46, XX
- Q98.3 Alt bărbat, cu kariotip 46, XX
- Q98.4 Sindromul Klinefelter, nespecificat
- Q98.5 Kariotip 47, XYY
- Q98.6 Bărbat cu cromozom sexual anormal structurat
- Q98.7 Bărbat cu mozaicism cu cromozomi sexuali
- Q98.8 Alte anomalii specificate de cromozomi sexuali, fenotip masculin
- Q98.9 Anomalii ale cromozomilor sexuali, fenotip masculin, nespecificate

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medicii de familie, asistenți medicali, etc.)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulatoriu (medici neurologi, medici pediatri, medici geneticieni, medici andrologi, medici reproductologi, asistenți medicali)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală spitalicească: secțiile de pediatrie, urologie, etc.
- Subdiviziunile de neuropediatrie și genetică medicală
- Administratorii și finanțatorii care gestionează și furnizează îngrijiri pentru pacienții cu SK

NOTĂ: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști, implicați în asistența medicală acordată copiilor cu SK și complicațiile acestora.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A spori depistarea precoce a cazurilor de SK printre copii
2. A îmbunătăți calitatea asistenței medicale, a examinării clinice și paraclinice a copiilor cu SK
3. A spori calitatea examinării, tratamentului și supravegherii copiilor cu SK (caz confirmat)
4. A reduce rata infertilității la adulți, complicații și tulburările de reproducere (caz confirmat)
5. A ameliora măsurile de profilaxie ale SK prin scăderea numărului de teste diagnostice neinformative și eficientizarea diagnosticului diferențial, testare prenatală și consilierea familiilor cu risc crescut pentru SK.

A.5. Elaborat: 2024

A.6. Revizuire: 2029

A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN

Numele	Funcția
<i>Sprincean Mariana</i>	dr. hab. șt. med., conf. univ., Catedra de Biologie Moleculară și Genetică Umană; cercetător științific superior, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele grupului de autori
<i>Hadjiu Svetlana</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Neurologie Pediatrică Departamentul Pediatrie, cercetător științific principal, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Revenco Ninel</i>	dr. hab. șt. med., prof.univ., șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Racoviță Stela</i>	dr. șt. med., asistent universitar, Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Capcelea Svetlana</i>	dr. șt. med., conf. univ., Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Călcîi Cornelia</i>	dr. șt. med., conf. univ., Clinica Neurologie pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție neurologie vârstă fragedă, IMSP IMC
<i>Tihai Olga</i>	doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Moșin Veaceslav</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., Departamentul Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

<i>Ciuntu Angela</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Crivcianscaia Larisa</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Denumirea	Numele și semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., șef catedră
Catedra de Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	<i>Valentin Mustea</i> , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definiții folosite în document:

- Nou-născut prematur: copil născut înainte de vârsta gestațională de 37 de săptămâni.
- Perioada neonatală: intervalul de timp cuprins între momentul nașterii și vârsta de 44 de săptămâni postmenstruale.
- Perioada de pubertate de tranziție de la copilărie la adolescență, definită prin dezvoltarea caracterelor sexuale și printr-o accelerare a creșterii staturii, conducând la dobândirea funcțiilor de reproducere.
- Întârzierea pubertară absența semnelor pubertății dincolo de vârsta de 13-14 ani la fete, de 15-16 ani la băieți.
- Tulburările de personalitate reprezintă o serie de tipare dezadaptative de personalitate care afectează funcționarea individului. Aceste tulburări sunt caracterizate de modul în care o persoană reacționează în fața unui eveniment sau acțiunii unui om, manifestate prin modificări de gândire, limbaj, comportament, afectivitate.
- Tulburările de limbaj reprezintă rezultatul disfuncțiilor intervenite în recepționarea, înțelegerea, elaborarea și realizarea comunicării scrise și orale din cauza unor afecțiuni de natură organică, funcțională, psihologică sau educațională, care acționează asupra copilului mic în perioada apariției și dezvoltării limbajului.
- Azoospermia este definită ca absența completă a spermatozoizilor în ejaculat.
- Cariotipul unei specii, termen introdus de Levitsky în 1924, reprezintă numărul de cromozomi prezenți în nucleul celulelor somatice. Cariotipul uman este alcătuit 46 cromozomi, organizați în 23 perechi; prin analiza citogenetică, cromozomii pot fi identificați ca entități structurale discrete, fiecare celulă umană conținând 22 perechi de autozomi, precum și o pereche de cromozomi sexuali.

A.10. Informație epidemiologică și date generale

Aneuploidia 47,XXY este cea mai frecventă anomalie cromozomială, având o incidență care variază de la 1:500 până la 1:1 000. Formele 48,XXXXY și 48,XXYY fiind prezentă în 1 la 17.000 la 1 la 50.000 nașteri de sex masculin. Incidența 49,XXXXXY este de 1 per 85.000 la 100.000 de nașteri de sex masculin [16, 17, 19].

Datele statistice internaționale relevă la ora actuală că circa 0,2% din populația de sex masculin este afectată de SK [19, 20].

Boala este cea mai frecventă anomalie gonozomală la sexul masculin, afectând aproximativ 1/1000 din nou-născuții de sex masculin. Maladia prezintă o incidență egală la indivizii de rase diferite [12].

SK a fost descris pentru prima dată de Harry Klinefelter în 1942 ca o afecțiune caracterizată prin ginecomastie, hipogonadism și un nivel ridicat de FSH (Follicle-Stimulating Hormone). În anul 1959 Jacobs Strong a constatat prezența cromozomului X suplimentar (22 perechi de autozomi, doi cromozomi X și un cromozom Y) în cariotipul pacienților și a descris setul de cromozomi al SK. Ulterior, în 1965 Jacobs și Townes au cercetat și au descris diferite variante de modificări ale cromozomilor sexuali în cazul manifestărilor clinice a acestei patologii [13, 14, 17].

SK prezintă heterogenitate atât citogenetică cât și fenotipică. Semnele și apariția simptomelor depind și de vârsta pacienților. În plus, fenotipul tinde să se înrăutățească cu vârsta înaintată. Studiarea particularităților fenotipice în diferite perioade ontogenetice de dezvoltare, prepubertară, pubertară permit identificarea semnelor sugestive pentru diagnosticarea SK [15, 16].

Doar un procentaj mic al fetoșilor cu SK sunt diagnosticați prenatal, diagnosticarea fiind posibilă doar după examenul citogenetic a cariotipului fetal în urma amniocentezei datorită vârstei avansate a mamei. Până în prezent, semne ecografice sau markeri serici nu sunt sugestivi pentru SK, ceea ce înseamnă că nu există un mod eficient de a examina populația prenatal, în afară de analiza cariotipului [14].

În copilărie SK poate fi suspectat datorită unor aspecte clinice, taliei înalte, aspectului gracil, prezenței micropenisului, întârzierii vorbirii, dificultății de adaptare și de învățare la școală. Copiii cu cariotipul 47,XXY pot prezenta un hipogonadism, iar reducerea creșterii penisului în copilăria timpurie poate indica deficitul de androgeni.

La începutul pubertății la băieții cu SK, testicule cresc inițial la aproximativ 4 ml în volum și după aceea se micșorează la dimensiunea patologică a adulților mai mică de 4 ml. Nivelurile de FSH, LH și testosteron sunt în normă în timpul perioadei prepubertare la băieții cu SK, dar prezintă o creștere a FSH și LH și o scădere a testosteronului după debutul pubertății [24]. Diagnosticarea sindromului în această perioadă este importantă pentru conservarea fertilității și inițierea înlocuirii de androgeni. Deoarece la începutul pubertății există posibilitatea recuperării spermatozoizilor din ejaculat sau din țesutul testicular, prin TESE. În etapa intermediară de pubertate apar modificări progresive tubulare, cum ar fi apoptoza celulelor germinative și scleroza, de asemenea hialinizarea tubilor seminiferi [25, 27].

În perioada postpubertară principalele semne clinice ale SK în forma sa clasică, sunt infertilitate, hipogonadism hipergonadotrofic și ginecomastie. Înlocuirea celulelor testiculare cu țesut fibros, determină: absența secreției de testosteron, azoospermie, hipoplazie testiculară. Azoospermia în SK este consecința degenerării celulelor germinale progresive începând de la mijlocul pubertății, perioadă critică în care funcționează și celulele Sertoli în asociere cu o fibroză extensivă și hialinizarea tubilor seminiferi și a hiperplaziei interstițiului și Celulele Leydig. Cauza infertilității fiind motivul principal al adresării pacienților la clinicele de reproducere asistată. Cele mai multe cazuri sunt diagnosticate postpubertar datorită azoospermiei și infertilității [28, 30, 31, 32].

A.11. Scala de evaluare pentru recomandări

- | | |
|-----------------------------|---|
| 1 Recomandat | Grupul de lucru a concluzionat că intervenirea este o abordare necesară pentru tratamentul acelor pacienți, cărora li se atribuie problema în cauză. Acest nivel este, în general, bazat pe dovezi cu valori cuprinse între moderat și înalt. Concluzia este puțin probabil să fie schimbată în urma cercetărilor ulterioare. De asemenea, amploarea impactului este suficientă pentru a justifica recomandarea. Noțiunea de Recomandat a fost, de asemenea, utilizată pentru a descrie intervențiile care sunt probabile de a avea un efect semnificativ asupra evoluției pacientului, chiar dacă sunt bazate pe dovezi cu valoare joasă. |
| 2 Puțin recomandat | Grupul de lucru a concluzionat că intervenirea este o abordare rațională pentru tratamentul pacienților. Totuși, nu toți pacienții și clinicienii ar dori să urmeze în mod necesar recomandarea. Decizia de a nu urma recomandarea este puțin probabil să ducă la o evoluție nefavorabilă majoră. Acest nivel a fost, în general, bazat pe dovezi cu valori cuprinse între jos și moderat. Amploarea efectului tratamentului, precum și direcția acestuia pot fi schimbate în urma cercetărilor ulterioare. |
| 3 Nu este recomandat | Dovezile au fost considerate inadecvate sau prea contradictorii pentru a ajunge la o oarecare concluzie semnificativă. |

Recomandări:

1. Un diagnostic prenatal de SK să fie confirmat de analiza cromozomială a sângelui periferic postnatal (recomandare puternică).
2. Cariotiparea convențională pe celulele sanguine periferice pentru diagnosticul SK (recomandare puternică).
3. Pacienții cu SK și/sau părinții lor să li se ofere consiliere genetică; consilierea prenatală trebuie să fie nondirectivă (recomandare puternică).
4. Analiza cariotipului pentru detectarea SK la bărbații cu azoospermie non-obstructivă sau oligozoospermie (severă) (recomandare puternică).
5. Analiza cariotipului pentru detectarea SK la bărbații cu hipogonadism primar (niveluri serice scăzute de testosteron) și niveluri serice crescute de gonadotropine (LH și FSH) combinate cu volume testiculare mici (<5 ml per testicul) (recomandare puternică).
6. Sugerăm analiza cariotipului pentru depistarea SK la băieții născuți cu criptorhidie, în special formele bilaterale, care nu experimentează coborârea spontană a testiculelor în primul an (recomandare moderată).
7. Recomandăm tratarea criptorhidiei la copiii cu SK în conformitate cu ghidurile actuale de tratament la copiii fără SK (recomandare puternică).
3. Recomandăm examinări fizice generale la copiii prepubertali cu SK, inclusiv o evaluare testiculară. Acestea ar trebui să fie efectuate de două ori sau după cum se consideră necesar. Deficitele neurologice sau psihiatrice suspectate trebuie examinate de către specialiștii respectivi (recomandare puternică).
4. Sugerăm determinarea LH și a testosteronului în primele 2-3 luni după naștere la copiii cu diagnostic prenatal de SK atunci când ar putea avea o consecință terapeutică (adică diagnosticul de micropenis) (recomandare slabă).
5. Recomandăm crioconservarea țesutului testicular sau a celulelor stem spermatogoniale prelevate de la copiii prepubertali cu SK (recomandare puternică).
6. Recomandăm contra suplimentarea cu testosteron în timpul copilăriei timpurii la toți pacienții cu SK, cu excepția cazurilor de micropenis (recomandare puternică).
7. Sugerăm măsurarea înălțimii în funcție de scorurile centile sau deviația standard (SDS), precum și proporțiile corpului și determinările vârstei osoase la copiii pre-pubertali cu SK, în funcție de modelele individuale de creștere (recomandare slabă).
8. Sugerăm determinarea nivelurilor sanguine de vitamina D și suplimentarea adecvată cu vitamina D și calciu la copiii prepubertali cu SK (recomandare slabă).
9. Recomandăm controlul și terapia logopedului, monitorizarea dificultăților de învățare, pregătirea socială și sprijinul psihologic, la copiii prepubertali cu SK dacă este necesar (recomandare puternică).
10. Recomandăm ca informațiile privind problemele de fertilitate să fie furnizate pacienților adolescenți cu SK și, dacă se consideră adecvat, părinților săi (Declarație de bună practică clinică).
11. Sugerăm evaluarea cu ultrasunete dezvoltarea testiculară în perioada pubertății pacienților cu SK și în mod regulat la vizitele de urmărire (recomandare slabă).
12. Sugerăm recoltarea materialului seminal la adolescenții cu SK după informarea atentă și evaluarea dorinței pacientului și crio-conservarea dacă sunt prezenți spermatozoizi mobili (recomandare moderată).
13. Sugerăm că adolescenții cu SK ar putea fi supuși unei biopsii testiculare pentru extracția testiculară a spermei (TESE) fie prin microdisecție-TESE (mTESE) și, în consecință, crioconservarea spermei în cazuri selectate care necesită consiliere specifică, cu condiția ca maturitatea lor fizică și mentală să fie adecvată pentru această decizie (recomandare moderată).

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară	- Riscul SK sporește progresiv în familiile cu vârstă înaintată. O vârstă maternă avansată a fost raportată un factor de risc pentru SK. O creștere de 4 ori a prevalenței cazurilor de SK a fost arătată la mamele cu vârstă > 40 de ani, comparativ cu mamele cu vârstă <24 - Efectuarea examinărilor citogenetice este esențială, de aceea conlucrarea cu medicii geneticieni este importantă - Recunoașterea semnelor clinice precocă ale SK este importantă pentru inițierea promptă a tratamentului	Standard/Obligatori: • Aprecierea factorilor de risc pentru SK • Colectarea anamnezei (<i>Caseta 4</i>) • Referirea gravidei la consultul medicul genetician pentru stabilirea diagnosticului de SK prenatal prin efectuarea amniocentezei (puncție transabdominală, efectuată la gravida în scopul recoltării de lichid amniotic pentru studiul citogenetic) sau prin biopsia vilozităților corionice pentru studierea cariotipului <i>Notă:</i> Amniocenteza și biopsia de vilozități corionice nu sunt teste prenatale de rutină. De obicei acestea se recomandă, atunci când există un istoric familial al unor afecțiuni genetice (cum este SK) sau când vârsta mamei depășește 35 de ani.
2. Referirea la consultația specialiștilor și/sau la spitalizare	Diagnosticarea timpurie a formelor clinice ale SK permite inițierea precoce a tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a bolii. Conlucrarea cu specialiștii: neuropediatri, pediatri, geneticieni ar gestiona complicațiile posibile ulterioare.	Standard/Obligatori: • Identificarea copiilor de vârstă fragedă cu SK (<i>Tabelul 2</i>) • Estimarea necesității consultului medicului genetician, etc. • Estimarea indicațiilor pentru consultul altor specialiști: pediatru, neurolog pediatru, endocrinolog, etc.
3. Monitorizarea tratamentului în condiții de ambulatoriu	Monitorizarea se va efectua obligatoriu sub controlul stării generale, investigațiilor clinice și paraclinice.	Standard/Obligatori: Tratamentul de substituție (hormonal), după inițierea medicului endocrinolog. (<i>Caseta 10</i>)
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic genetician, medic pediatru, medic androlog)		
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnostic		
1. Suspectarea SK	Evidențierea cât mai precoce a	Standard/Obligatori:

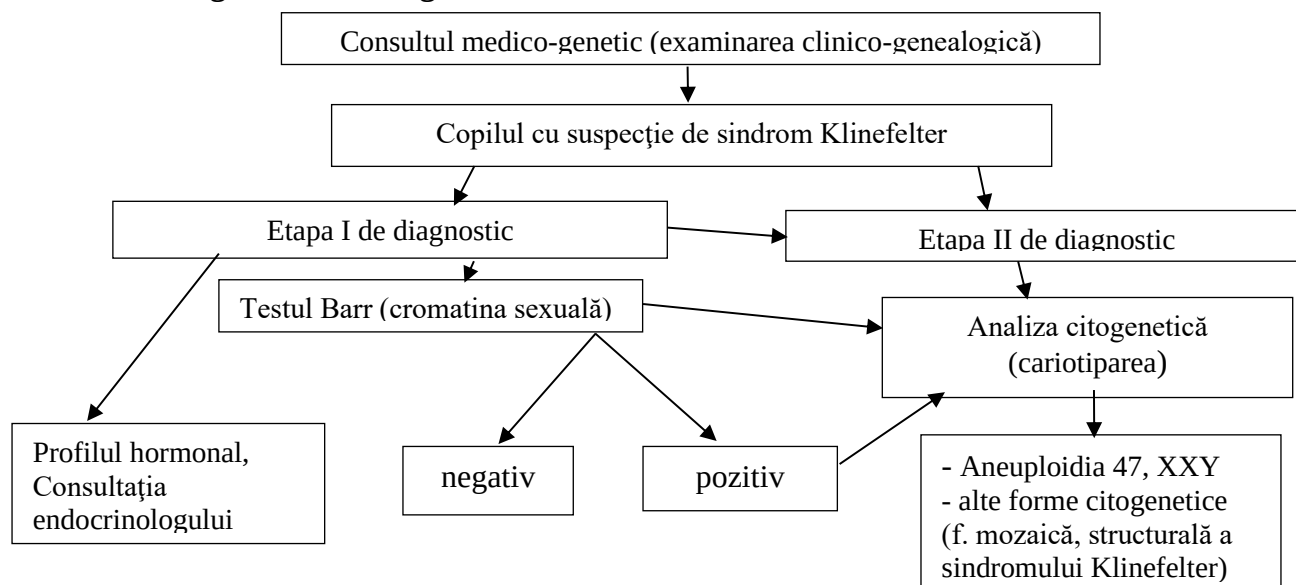
	semnelor clinice specifice acestei maladii și efectuarea examinărilor paraclinice și genetice pentru diagnosticul final	Conform programelor existente de diagnostic și tratament specializat (C1.1, C.1.2. Casetele 5, 6, 7) • Anamneza • Examenul fizic Recomandabil: • Investigații hormonale, testul Barr Trimitere la testarea genetică, (Figura 3)
2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului	Direcționare la instituții specializate (Institutul Mamei și Copilului) pentru evaluare inițială (spitalizare primară) și inițiere a tratamentului specific	• Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil • Evaluarea criteriilor de spitalizare • Referirea pacientului pentru internare în secțiile specializate
3. Tratamentul	• Tratamentul se aplică în majoritatea cazurilor postpubertar și constă în administrare de hormoni sexuali masculini, cu scopul de inducere a dezvoltării caracterelor sexuale secundare masculine. • În general, ginecomastia nu răspunde la tratament hormonal, ci necesită tratament chirurgical, întrucât se însoțește de creșterea riscului de cancer mamar. • Hipogonadismul, libido scăzut și probleme psihosociale pot fi ajutate de tratamentul cu testosteronum.	• Tratamentul este de substituție (hormonal) Tratamentul cu testosteronum trebuie început de la vârsta normală de debut a pubertății (12-13 ani la băieți) și continuat, sub îndrumarea endocrinologului pe tot parcursul vieții active. În general terapia cu androgeni crește masa musculară, determină îngroșarea vocii și apariția pilozității masculine, dar nu modifică aspectul și funcția testiculelor (Casetă 10) • Tratamentul tulburărilor psihiatrice, asigurat prin conlucrarea medicului psihiatru și psihologului. Totodată sprijinul familiei permite ameliorarea integrării sociale și crește confortul psihic al pacientului. • Pacienții cu SK prezintă tulburări de reproducere, infertilitate: ➤ la pacienții cu oligozoospermie: FIV + ICSI ➤ la pacienții cu azoospermie până la vârsta de 35 ani: micro TESE+ ICSI ➤ la pacienții diagnosticați prepubertar la 12-14 ani, perioada pubertară: consilierea genetică, privind crioconservarea spermatozoizilor.

B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (municipală, republicană)		
Descriere	Motive	Pași
3.1. Diagnostic		
1. Spitalizarea copiilor cu suspecție sau diagnostic confirmat de SK	Elaborarea programelor terapeutic-diagnostice în conformitate cu particularitățile clinico-evolutive ale formelor nozologice de SK	Standard/Obligatoriu: Spitalizarea în secțiile de pediatrie specializate, neuropediatrie conform criteriilor de spitalizare planificată (Caseta 11)
2. Stabilirea diagnosticului SK la copiii primar spitalizați și confirmarea acestui diagnostic la copiii suspecti	• Diagnosticul precoce și inițierea tratamentului etiopatogenetic de la etapele precoce poate condiționa evoluția bolii și micșora incidența complicațiilor grave de infertilitate la perioada de adult. • Monitorizarea reacțiilor adverse posibile în cadrul tratamentului va minimaliza complicațiile posibile din partea organelor și sistemelor de organe.	• Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil (Casetele 2, 3, 4, 5) • Se recomandă aprecierea factorilor de risc pentru boală Eroare! Fără sursă de referință. • Colectarea anamnezei • Examenul fizic • Estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor: medic genetician, neurolog, endocrinolog, cardiolog, ortoped, etc. • Stabilirea diagnosticului • Efectuarea diagnosticului diferențial
3.1 Tratamentul medicamentos simptomatic	Scopul tratamentului este includerea în veriga etiopatogenetică a SK (tratamentul de substituție (hormonal)) și controlul complicațiilor maladiilor asociate și ameliorarea funcției reproductive.	• Tratamentul de substituție (hormonal) (Caseta 10)
3.2. Tratamentul nemedicamentos	Scopul tratamentului este controlul și ameliorarea funcției reproductive.	La indicații: • Tratamentul nonfarmacologic (crioconservarea spermatozoizilor, micro TESE+ ICSI)
4. Externarea	Recomandări privind gestionarea cazului și respectarea indicațiilor	Extrasul obligatoriu va conține: • Diagnosticul confirmat detaliat • Rezultatele investigațiilor efectuate • Recomandările pentru medicul de familie Recomandările explicite

		pentru pacient privitor la alimentație, etc.
--	--	--

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de diagnostic clinic



C.1.2. Variații citogenetice

Variații citogenetice
- 47,XXY: - 47,XXY/46,XY - 48,XXXYY,rob(13;14) - 48,XXYY - 49,XXXXXY [14, 15]

C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea clinică A SK

În funcție de vârsta de debut, speranța de viață, distribuția hipotoniei musculare și dezvoltarea motorie pe etape a pacienților, au fost descrise mai multe fenotipuri ale SK.

Tabelul 1. Tipuri de SK

Tip	Varianta genetică	Manifestări clinice
SK, forma omogenă	47,XXY	retard mental ușor spre moderat, tulburări de limbaj cu retard cognitiv-verbal, dezvoltarea motorie lentă, dereglări de coordonare, comportament imatur, statura normală, dismorfism cranio-facial (epicant, hipertelorism, buze proeminente), hipogonadism, ginecomastie (33-50%), micropenis, clinodactilie și sinostoza radioulnară
SK, forma mozaică	47,XXY/46,XY	retard mental ușor spre moderat, tulburări ale comportamentului socio-afectiv, statură înaltă, trăsături faciale dismorfice, ginecomastie și hipogonadism
SK cu translocatie robertsoniană	48,XXXYY,rob(13;14)	retard mental moderat, caractere sexuale secundare deficitare, statură joasă, trăsături faciale dismorfice cu microcefalie, ușor prognatism, anomalii osoase:

		brahidactilie, clinodactilia degetului V la mâini bilateral, cifoasă toracică, scolioză, deficit de atenție și tulburări de comportament
SK cu disomia Y	48,XXYY	retard mental moderat, talie înaltă, aspect eunucoid, păr rar, ginecomastie, picioare lungi, subțiri, hipogonadism hipergonadotropic și testicule mici
SK cu polisomia X	49,XXXXY	se caracteriza prin triada clasică: retard mental moderat spre sever, sinostoza radioulună și hipogonadism hipergonadotropic. Alte caracteristici clinice includ retardul cognitiv-verbal sever, problemele de comportament, masa corporală scăzută la naștere, statură joasă, dismorfisme faciale (facies grosier, hipertelorism, epicant, prognatism), ginecomastie, malformații congenitale de cord, anomalii scheletale (genu valgus, pes cavus, clinodactilia degetului mic), hipotonie musculară, hiperextensibilitatea articulară, anomalii ale organelor genitale, criptorhidism, testicule mici în formă de „bob de mazăre”, micropenis, infantilismul caracteristicilor sexuale secundare.

C.2.2. Etiologia SK (factorii de risc)

C.2.2.1. Factorii de risc (la necesitate) [25]

Caseta 1. Factorii de risc pentru SK

- **Erori de meioză și mitoză**
 - Nondisjunție cromozomială;
 - Întârziere anafazică
- **risc de apariție a complicațiilor pentru pacienții cu SK**

Există câțiva factori și obiceiuri ale stilului de viață care ar putea face mai probabilă apariția complicațiilor din cauza afecțiunii. Factorii stilului de viață care pot predispuce pe cineva cu SK la complicații sau alte probleme de sănătate includ:

- **Lipsa tratamentului.** Cu cât mai devreme este început tratamentul, cu atât scade riscul apariției complicațiilor din partea sistemului endocrin și reproductiv.

C.2.3. Diagnosticul SK

C.2.2.2. Screeningul SK (la necesitate)

Caseta 2. Screeningul prin diagnosticul prenatal (DP) al SK (la necesitate)

Diagnosticul prenatal este o formă de profilaxie a SK.

Este efectuat în caz de:

- Prezența sau posibilitatea existenței riscului unei anomalii cromozomiale în familie (gradul de risc 6-7%)
- Vârsta avansată a părinților
- Efectul unor posibili teratogeni (mutageni) până la sau în timpul primelor 3 luni de sarcină
- Abateri semnificative ale rezultatelor screeningului biochimic
- Prezența markerilor ecografici ale bolilor cromozomiale sau malformațiilor congenitale

Are ca obiective:

- Furnizarea părinților a informațiilor privind sănătatea fătului și nivelul riscului de a se naște un copil cu SK
- În cazul unui risc crescut – prezentarea informației privind posibilitatea de a întrerupe sarcina și consecințele/urmările deciziei luate de către părinți

- Asigurarea diagnosticului timpuriu al patologiilor intrauterine și tactica optimă de coordonare a sarcinii - Determinarea prognozei sănătății viitorilor copii.
Caseta 3. Screening pentru diagnosticul neonatal al SK - o formă de profilaxie a SK - o diagnosticul pre-simptomatic la nou-născuți permite aprecierea evoluției maladiei - o cunoașterea unui rezultat din primele săptămâni de viață oferă șansa de a elucida cat mai devreme simptomele caracteristice maladiei - o diagnosticul neonatal prin testul cromatinei sexuale (testul Barr) este esențial din perspectiva posibilității includerii pacienților diagnosticați (pre-simptomatic și simptomatic) în studii clinice cu obținerea tratamentului cât mai curând posibil - o Nu există un screening neonatal validat și aprobat pentru SK - o <i>Criterii de includere:</i> • Nou-născuții părinților cu vârstă avansată • Nou-născuții din familiile cu istoric de tulburări de reproducere • Vârsta până la 3 luni • Genul: masculin și feminin • Copii născuți în IMSP IMȘIC • Consimțământul informat semnat de către părinte sau reprezentantul legal - o <i>Criterii de exclude:</i> • Copii ai căror părinți sau reprezentant legal care nu au semnat Consimțământul și Acordul informat • Copii ai căror reprezentanți legali refuză participarea • Nou-născuții cu boală acută sau anomalii congenitale în unitatea de terapie intensivă neonatală • Se recomandă consultul specialistului neurolog, pediatru, genetician.

C.2.4. Conduita copilului cu SK (obligatoriu)

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Repere în aprecierea anamnesticalui - Generale: mișcare fetală slabă, markeri pentru aberații cromozomiale în timpul sarcinii - Fenotipul SK specific - Anamneza urmărește de asemenea elucidarea caracterului congenital al acestei maladii (prezența în familie a unor cazuri sporadice de SK) - expunerea mamei la factori teratogeni în perioadă preconcepțională: infecție HIV, TORCH, expunerea la toxine, medicamente, droguri - se recomandă consultul specialistului neurolog, pediatru, genetician.

C.2.4.2. Examen fizic

Caseta 5. Examen fizic (prezentare) - Fenotip caracteristic: retard cognitiv-verbal, dezvoltare motorie lentă, dereglări de coordonare, comportament imatur, statura normală, dismorfism cranio-facial (epicant, hipertelorism, buze proeminente), hipogonadism, ginecomastie, micropenis, clinodactilie și sinostoza radioulnară [27].

Tabelul 2 Manifestările clinice ale Sindromului Klinefelter în diferite perioade ontogenetice

Perioada	Manifestările clinice ale Sindromului Klinefelter	
Post-natal	Fizice	De comportament
	• Micropenis • Criptorhidie • Hipospadias • Pliul simian palmar (Notă: majoritatea persoanelor cu SK nu vor prezenta caracteristici fizice în timpul perioadei postnatale.)	• Anxios • Se supără ușor • Tip de personalitate introvertită (timid, pasiv) • Se obosesc ușor
Copilărie	• Tonus muscular scăzut • Înălțime relativă crescută ± brațe și picioare lungi • Etape de dezvoltare întârziate	• IQ scăzut și întârzieri în atingerea etapelor timpurii ale limbajului • Probleme de limbaj și de învățare, inclusiv dificultăți de citire; întârzierea vorbirii • Dificultate de socializare cu ceilalți, mai puțini prieteni decât alți copii
Pubertate	• Talia depășește înălțimea medie normală • Dismorfism cranio-facial – brahicefalie; părul jos inserat la ceafă • Urechi: ușor deformate • Trunchiul: centura pelviană lătită, țesutul adipos cu repartizare caracteristică feminină • Membrele superioare și inferioare: lungi, disproporționate cu trunchiul, hipotrofie musculară • Pilozițiile faciale și pubiene cu repartizare feminină, vocea infantilă • Organele genitale: hipoplazia testiculelor și a penisului	• Probleme de imagine corporală • Stare depresivă
Postpubertate	• Ginecomastie • Hipogonadism • Infertilitate • Osteoporoză • Sindromul Metabolic, etc.	• Este posibilă agravarea unui număr de caracteristici expuși mai sus

C.2.4.3. Investigații paraclinice de laborator, instrumentale și molecular-genetice**C.2.4.3.1. Examinări paraclinice de laborator****Caseta 6. Investigațiile paraclinice**

- Analizele hormonale utile în diagnosticul SK sunt:
 - testosteron – nivel scăzut,
 - gonadotropine hipofizare (FSH și LH) - nivel crescut.
- Spermograma denotă lipsa spermatozoizilor în ejaculat - azoospermia.
- Analize de laborator pentru determinarea cromatinei sexuale (X). Testul Barr, această metodă este sugestivă pentru diagnosticul de SK când valorile sunt pozitive (prezența corpusculului Barr – echivalentul unui cromozom X inactivat genetic). În cazul polisomiilor XY pot fi identificați 2 sau chiar 3 corpusculi Barr.
- Cariotiparea cu studiul cariotipului uman este cea mai relevantă examinare.

C.2.4.3.2. Instrumentale

Caseta 7. Investigațiile instrumentale

- Examenul radiologic pentru aprecierea osteoporozei și stării zonelor de închidere osoasă (o dată la 3 ani).
- ECG.
- Ecocardiografia Doppler în caz de suspectare a patologiei aortei.
- Angiografia chiar și în cazul ecografiei normale (disecția aortei).
- Ultrasonografia abdominală (steatoză hepatică).
- Ultrasonografia renală (rinichi în formă de potcoavă, dilatarea sistemului colector).
- Ultrasonografia glandei tiroide (hipotiroidie).
- Biopsie testiculară - prezența sau lipsa spermatozoizilor.

C.2.4.3.3. Metode de diagnostic citogenetic

Caseta 8. Diagnosticul cito-genetic

Cariotiparea este metoda de elecție pentru diagnosticul SK și permite diagnosticarea exactă a formelor citogenetice în SK.

Cariotipul poate relevă: trisomie XXY omogenă, trisomie XXY în mozaic, mozaicuri complexe cu linii poli XY sau polisomii XY omogene.

Cariotiparea reprezintă ordonarea cromozomilor unei celule diploide, pe perechi și pe grupe alcătuite după mărime, formă și alte particularități distinctive.

Cromozomii sunt structuri vizibile numai în cursul diviziunilor celulare mitotice sau meiotice. Examenul citogenetic are ca scop analiza cariotipului prin obținerea preparatelor cromozomiale ce se efectuează prin următoarele etape:

- obținerea de celule vii de la pacient: celulele vii pot fi obținute din limfocitele din sângele periferic, după prelevarea 1 – 2 ml de sânge periferic;
- blocarea diviziunii celulelor în etapa de metafază a mitozei;
- șocul hipotonic/ Hipotonizarea celulelor.
- colorarea cromozomilor prin tehnica clasică de marcaj G (Giemsa), nivelul de rezoluție al benzilor între 550-575.
- fotografierea, la microscop, a metafazelor care prezintă o bună separare a cromozomilor.
- întocmirea și interpretarea cariotipului, conform nomenclurii din 2016 - International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Numărul de metafaze analizate au fost de 10 - 30, dintre care 5 – 10 cariotipate, crescând corespunzător survenirii celulelor anormale.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Sindromul Jacobs (47, XYY). Sindromul XYY este o aneuploidie a cromozomilor sexuali ce se caracterizează prin prezența unui cromozom Y suplimentar la bărbat, formând un cariotip 47,XYY. Această anomalie cromozomială se întâlnește la unul din 1.000 de nașteri vii de sex masculin în populația generală, frecvența fiind mai înaltă în rândul populațiilor infertile. Cromozomul Y suplimentar la bărbații 47,XYY poate fi generat prin nondisjunția paternă în timpul meiozei II după o meioză I normală sau poate fi o eroare mitotică post zigotică produsă în timpul dezvoltării embrionare timpurii. Majoritatea bărbaților cu cariotip 47,XYY au fenotip normal fără manifestări clinice specifice. Din cauza fenotipului heterogen și a lipsei potențiale a simptomelor, diagnosticul poate fi dificil, mai ales dacă fertilitatea nu este compromisă. Datorită acestui fapt diagnosticul unui cariotip XYY este întârziat și doar 15% dintre pacienți sunt diagnosticați cu sindromul XYY. Câteva studii au raportat că fenotipul copilului cu sindromul XYY include statura înaltă, probleme de comportament și psihiatrice, cum ar fi hiperactivitate cu deficit de atenție și de învățare, întârziere a vorbirii și a dezvoltării limbajului. Conform surselor bibliografice ce au fost raportate mai multe studii clinice privind starea fertilității la bărbații 47,XYY, în care au fost prezentate atât asocieri cu infertilitatea primară cât și cu cea secundară.

Deși au fost descrise numeroase cazuri asociate cu infertilitate, cei mai mulți bărbați 47,XYY, sunt fertili. Spermatogeneza la bărbații 47,XYY, în majoritatea cazurilor este normală dar deasemenea sunt raportate cazuri cu un număr variabil de spermatozoizi cum ar fi oligoasthenoteratozoospermia severă sau chiar azoospermia [37].

Sindromul Kallman, această afecțiune, prima dată descrisă în 1944, este o boală genetică pediatrică rară, a cărei incidență este aproximată la 1 din 48.000 din indivizi(1). Deși există o varietate de gene responsabile de hipogonadismul hipogonadotrop, sindromul Kallmann implică preponderent gene cu transmitere X-linkată, fapt ce conduce la o incidență de aproximativ 4 ori mai mare în rândul pacienților de sex masculin, decât în rândul pacientelor (aproximativ 1 la 30.000 de băieți, comparativ cu 1:120.000 de fete). La fel precum alte patologii, ce au ca și caracteristică principală hipogonadismul hipogonadotrop, sindromul Kallmann este caracterizat de o maturizare sexuală inefficientă în timpul perioadei pubertare. Printre semnele cele mai des observate se numără o insuficientă dezvoltare a gonadelor, ce poate fi obiectivată printr-un volum testicular mic în cazul pacienților de sex masculin sau prin lipsa menarhăi la pacienții de sex feminin, precum și o curbă de creștere deficitară în cazul ambelor sexe. Cât despre caracterele sexuale secundare observate în cadrul acestui sindrom, aici se poate observa subdezvoltarea glandelor mamare la fete, micropenis (prezent într-o proporție mică din populația afectată), lipsa părului facial sau a îngroșării vocii, dar și criptorhidia, la băieți. Aceasta din urmă poate sublinia prezența acestei afecțiuni încă de la naștere. Bineînțeles, aceste efecte sunt în strânsă legătură cu nivelele scăzute ale hormonului luteinizant (LH) și ale hormonului foliculostimulant (FSH), ceea ce cauzează nivele scăzute ale testosteronului la bărbați și ale estrogenului și progesteronului la femei. Fără tratament, majoritatea bărbaților și femeilor afectate sunt infertili.

Disginezii gonadice cum ar fi mozaicismul 45,X/46,XY, denumit și disgeneză gonadică mixtă, este o aneuploidie rară a cromozomilor sexuali cu o prevalență de aproximativ 1 din 15.000 de nou-născuți. Mozaicismul este definit ca prezența la același individ a două sau mai multe linii celulare derivate dintr-o singură linie a celulelor stem, dar cu o constituție cromozomială diferită. În mozaicismul 45,X/46,XY, există două linii celulare, dintre care una prezintă un cariotip 45,X (monosomie X) și cealaltă un cariotip masculin normal 46,XY. Cele două linii celulare sunt distribuite diferit la indivizii care suferă de această afecțiune, de aceea se întâlnesc fenotipuri foarte variate. Persoanele cu această anomalie cromozomială pot prezenta în copilărie ambiguitate sexuală în 60% cazuri, pe o parte poate fi găsit un testicul inghinal cu funcție endocrină limitată, iar pe cealaltă parte – un cordon gonadal disgenetic cu persistența derivatelor mulleriene. Gonadele și cordoanele gonadale disgenetice au risc crescut de malignizare. Genitalele externe au fenotip variabil, predominant feminin. În unele cazuri se poate constata o virilizare suficientă pentru a încadra copilul în sexul masculin. La perioada adultă se poate manifesta prin hipogonadism, statură joasă și infertilitate. Cu toate acestea, unii indivizi care exprimă mozaicismul 45,X/46,XY, prezintă o dezvoltare sexuală normală masculină [38].

C.2.4.5. Prognosticul

Caseta 9. Prognosticul copilului cu SK

- favorabil pentru viață:

- variabil pentru reproducere, contează:

- varianta citogenetică a SK
- numărul de cromozomi X supranumerari în cariotip
- diagnosticul prenatal
- diagnosticul neonatal
- gradul de afectare a SNC, inteligenței

C.2.3.6. Tratamentul

Caseta 10. Tratamente de substituție (în funcție de forma SK) [24]

Tratamente comune utilizate pe termen lung:

- Consiliere psihologică și psihocorecție individualizată.
- Tratament hormonal cu Testosteronum - se inițiază la vârsta de 15-16 ani, după efectuarea analizelor la hormonii FSH, LH, Testosteron. Preparatul de elecție este Testosteronum enanthatum 250 mg/ml, începând cu 1/4 din doză, administrată intramuscular o dată la 4 săptămâni și dublarea treptată a dozei la fiecare 6 luni, sub controlul nivelului de Testosteron înainte de injecție, până la atingerea dozei de 250 mg lunar, cu care se continuă permanent.
Notă: După vârsta de 18 ani se utilizează formele depot cu administrare intramusculară (Testosteronum undecanoatum 1000 mg) o dată la 12 săptămâni.
- Kinetoterapia.

C.3.4.7. Evoluția

Caseta 11. Evoluția bolii

Evoluția:

- Variaza în funcție de forma citogenetică a SK și diagnosticarea acestuia
- Cea mai severă evoluție o are SK cu polisomii X
- Pronosticul vital este favorabil
- Pronosticul de reproducere este rezervat. Pacienții pot întemeia familii, adopta copii.

C.3.4.8. Supravegherea pacienților

Caseta 12. Supravegherea bolii

- Gestionarea tulburărilor endocrine
- Gestionarea tulburărilor de reproducere
- Susținerea funcției SNC pentru prevenirea complicațiilor suplimentare
- Prevenirea complicațiilor secundare
- Tratamentul este simptomatic.

C.3. MANAGEMENTUL INTERDISCIPLINAR

Managementul sănătății reproductive

Caseta 13. ABORDAREA PROBLEMELOR DE REPRODUCERE

Problemele de reproducere cele mai importante în SK sunt: Infertilitatea primară și azoospermia la vârsta adultă. La băieții sănătoși, spermatogonia proliferază în copilărie la pacienții SK 47,XXY spermatogonia este anormală [13,15, 16]. Degenerarea celulelor germinale începe deja în uter și progresează rapid, astfel încât celulele germinale la pubertate devin puține [15]. Cu toate acestea, focare de spermatogeneză completă au fost găsite chiar și la adulți. Teoretic, două ipoteze ar putea fi avansate pentru a explica producția de spermatozoizi în SK non mosaic. Prima ipoteză, celulele spermatozoidelor provin de la 47,XXY supraviețuitori ai spermatogoniei, care ar putea realiza meioza și întreg procesul spermatogenetic. A doua ipoteză, o parte din celule 47, XXY își pierd cromozomul X în timpul mitozei (sau în timpul meiozei), devenind normale 46,XY și reușesc să se diferențieze în mod normal, în spermatozoizi normali, respectiv spermatogeneză normală. Pacienții tineri nu sunt îngrijorați de fertilitate, medicii pediatri nu sunt obișnuiți să se ocupe de reproducere, iar medicul reproductolog nu are misiunea de a trata un pacient atât de tânăr. Se cunoaște puțin despre spermatogeneză și evoluția materialului seminal în adolescență. Este o perioadă destul de dificilă pentru a obține o analiză a materialului seminal, deoarece nu este ușor pentru medici, adolescenți și familia lor să vorbească despre fertilitate.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	Personal: • medicul de familie • asistent medical/asistentă medicală de familie
	Aparataj, utilaj: • taliometru • panglica-centimetru • cântar
	Medicamente pentru prescriere: Hormonale (Testosteronum)
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA	Personal: • medic pediatru • medic pulmonolog • kinetoterapeut • medic chirurg • medic ortoped traumatolog • medic gastroenterolog • medic cardiolog • medic otorinolaringolog • medic neurolog • asistent medical/asistentă medicală Medicamente pentru prescriere: Hormonale (Testosteronum)
	Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • spirometru • pulsoximetru • oftalmoscop • taliometru • panglica-centimetru • cântar • ecocardiograf • audiometru • oftalmoscop • cabinet de diagnostic funcțional • cabinet radiologic • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea creatininei serice, hemoglobinei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, VSH, sumarului de urină • cabinet de recuperare medicală • cabinet de psihoterapie Medicamente: Hormonale (Testosteronum)
	Medicamente: Hormonale (Testosteronum)
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel	Personal: • medic pediatru • medic pulmonolog

de AMS (municipală, republicană)	• kinetoterapeut • medic chirurg • medic ortoped traumatolog • medic gastroenterolog • medic cardiolog • medic otorinolaringolog • medic neurolog • medic genetician • asistent medical/asistentă medicală Medicamente pentru prescriere: Hormonale (Testosteronum)
	Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • spirometru • pulsoximetru • oftalmoscop • taliometru • panglica-centimetru • cântar • ecocardiograf • audiometru • oftalmoscop • cabinet de diagnostic funcțional • cabinet radiologic • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea creatininei serice, hemoglobinei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, VSH, sumarului de urină • laboratorul cito-genetic cu utilajul și reactivile pentru examinarea cariotipului uman • cabinet de recuperare medicală • cabinet de psihoterapie Medicamente: Hormonale (Testosteronum)

**E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI
FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL**

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, parafa
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
CONSULTAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primara a pacientului	
- Asistenta medicala primara	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistenta medicala spitaliceasca	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
SCREENING	
Interviul clinic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
CRITERII DE SPITALIZARE	
Gravitatea stării generale	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Vârsta copilului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
DIAGNOSTICUL	
Aprecierea manifestărilor clinice și a dereglărilor comcomitente	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Aprecierea parametrilor esențiali	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Evaluarea parametrilor specifici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Efectuarea diagnosticului diferențiat	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Comorbidități	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
TRATAMENTUL	
Alimentația și particularitățile alimentației în dependență de vârstă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Terapia medicamentoasă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Tratamentul adjuvant și a comorbidităților	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Precizarea programului terapeutic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Stabilirea parametrilor de eficiența a tratamentului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
MONITORIZARE ȘI MEDICAȚIE	
Data externării	Include si data transferului la alt spital. (ZZ:LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = Necunoscută
Prescrierea tratamentului la externare	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Calitatea și durata tratamentului de susținere	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la medicul specialist	0= da; 1= nu;

Informații pentru părinții pacienților

Sindromul Klinefelter (47,XXY) este o condiție genetică care afectează băieții, cauzată de prezența unui cromozom X suplimentar. Este important ca părinții și copiii să fie bine informați pentru a gestiona provocările și a maximiza potențialul copilului. Acest ghid oferă informații esențiale despre diagnostic, impact, și sprijin pentru copil și familie.

Manifestări generale:

- Testicule mici (hipogonadism).
- Probleme de fertilitate.
- Întârzieri de dezvoltare motorie sau verbală.
- Probleme de concentrare și învățare.

În timpul copilăriei timpurii, creșterea băieților SK este de obicei în intervalul normal. Până la vârsta de 5-6 ani, viteza de creștere ar putea fi accelerată, rezultând o statură semnificativ mai înaltă decât era de așteptat, pe baza înălțimii țintei parentale. În plus, mai mulți autori au raportat o creștere semnificativă a lungimii picioarelor deja înainte de pubertate.

Se știe că băieții cu SK prezintă un risc crescut de probleme psihosociale și educaționale. Inteligența generală în SK este păstrată în mod variabil și abilitățile verbale pot fi scăzute. SK poate, deși nu în mod obligatoriu, să prezinte abilități cognitive generale mai scăzute, realizări reduse de cunoștințe, precum și unele aspecte atenuate de atenție și funcții executive. La pacienții cu SK, fenotipul cognitiv este adesea descris prin afectarea performanței în măsurarea dezvoltării limbajului, a abilităților vizuale și academice. La băieții mai tineri cu SK, se poate observa o întârziere în dezvoltarea vorbirii, în timp ce deficitul semnificativ în aspectele superioare ale limbajului expresiv sunt mai frecvente la adolescenți. În plus, s-a demonstrat că SK este asociat cu dificultăți în identificarea și verbalizarea emoțiilor [13, 17, 36]. Mai mult, pacienții cu SK pot fi mai ușor de excitat emoțional.

Când este stabilit diagnosticul

- Poate fi depistat prenatal prin teste genetice (amniocenteză sau biopsie de vilozități coriale).
- După naștere, este frecvent diagnosticat în copilărie, adolescență sau chiar la vârsta adultă, în urma unor investigații pentru infertilitate.

Tratament medical

- Terapia hormonală cu testosteron:

Se inițiază în adolescență pentru a promova dezvoltarea pubertară și pentru a preveni complicații (ex. osteoporoză).

- Monitorizare regulată:
Evaluarea endocrinologului și controlul periodic al sănătății generale.

Suport educațional

- Intervenție timpurie pentru îmbunătățirea limbajului și a abilităților motorii.
- Plan educațional adaptat (dacă este necesar).
- Terapie ocupațională pentru dezvoltarea abilităților sociale și de viață.

Suport emoțional

- Consiliere psihologică pentru copil și familie.
- Grupuri de sprijin pentru părinți și copii cu Sindrom Klinefelter.

Stil de viață

- Promovarea unei alimentații sănătoase și a exercițiilor fizice regulate.
- Evitarea fumatului și a consumului excesiv de alcool (pentru prevenirea complicațiilor).

BIBLIOGRAFIE

1. MORSHED-BEHBAHANI, B. et al. Infertility policy analysis: a comparative study of selected lower middle- middle- and high-income countries. In: *Globalization and Health*. 2020; 16(1): 1-9. DOI 10.1186/S12992-020-00617-9/TABLES/4. ISSN:1744-8603
2. AGARWAL, A. et al. A unique view on male infertility around the globe. In: *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015; 13(1):1-9. DOI 10.1186/S12958-015-0032-1. ISSN:1477-7827
3. HAMADA, A.J., ESTEVES, S.C., AGARWAL, A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. In: *Clinics*. 2013; 68(Suppl 1):39. DOI 10.6061/CLINICS/2013(SUP01)06. ISSN:1807-5932
4. RACOVITĂ, S. Defects in spermatogenesis of men with Y chromosome microdeletions. In: *MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Online. 2020: 290-291. [Accessed 19 noiembrie 2022]. ISBN:978-9975-151-11-5. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/120827
5. RACOVITA, S. et al. Development of semen quality in male partners of infertile couples in the Republic of Moldova. In: *One Health & Risk Management*. 2020; 1(1): 36-41. DOI 10.38045/OHRM.2020.1.06. ISSN:2587-3466
6. DE JONGE, C., BARRATT, C.L.R. The present crisis in male reproductive health: an urgent need for a political, social, and research roadmap. In: *Andrology*. 2019; 7(6): 762-768. DOI 10.1111/andr.12673. ISSN:20472927
7. RACOVITA, S., SPRINCEAN, M., MOSIN, V. Decline of semen quality among males consulted for couple infertility in the Republic of Moldova. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2022; 57(2):152-162. DOI 10.31688/ABMU.2022.57.2.04. ISSN:1584-9244
8. AZIZ, N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. In: *Clinics*. 2013; 68(SUPPL. 1): 35-38. DOI 10.6061/clinics/2013(Sup01)05. ISSN:1807-5932
9. MIERLA, D., JARDAN, D., STOIAN, V. Chromosomal Abnormality in Men with Impaired Spermatogenesis. In: *International Journal of Fertility & Sterility*. 2014; 8(1): 35. ISSN:2008-0778
10. KOVACHEVA, K. et al. Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Bulgarian male with azoospermia or severe oligospermia. In: *Journal of IMAB – Annual Proceeding Scientific Papers*. 2018; 24(4): 2217-2222. DOI 10.5272/JIMAB.2018244.2217. ISSN:1312-773X
11. AKBARZADEH-KHIAVI, M. et al. Karyotypic abnormalities and molecular analysis of Y chromosome microdeletion in Iranian Azeri Turkish population infertile men. In: *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2020; 66(2): 140-146. DOI 10.1080/19396368.2019.1682083. ISSN:1939-6376
12. MAFRA, F.A. et al. Chromosomal and molecular abnormalities in a group of Brazilian infertile men with severe oligozoospermia or non-obstructive azoospermia attending an infertility service. In: *International journal of the Brazilian Society of Urology*. 2011; 37(2): 244-250. DOI 10.1590/S1677-55382011000200011. ISSN:1677-6119
13. RACOVITA, S. et al. Chromosomal abnormalities in men with azoospermia. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021; 64(1): pp. 50-55. DOI 10.5281/zenodo.4527139.
14. SPRINCEAN M. et al. Aspecte ale diagnosticului timpuriu și particularitățile polimorfismului clinic și citogenetic în sindromul Klinefelter. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013; 14(5): 426-433. ISSN:1857-1719
15. RACOVITĂ, S. et al. Variații cromozomiale la bărbații infertili. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 67(3) 78-82. ISSN:1857-0011
16. RACOVITĂ, S. et al. Neurogenetic aspects in men with Klinefelter syndrome. In: *Abstract Moldovan Medical Journal*. 2021; 64(Neuro congress): 55. ISSN: 2537-6381
17. RACOVITĂ, S. et al. Polimorfism clinic și variații citogenetice în infertilitatea masculină cauzată de Sindromul Klinefelter. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018; 58(1): 44-48. ISSN:1857-0011
18. RACOVITA S., SPRINCEAN M., HADJIU, S. Neurological impairment and cytogenetic variations in Klinefelter syndrome. In: *European Journal of Neurology*. 2022; 29(S1): 906-906. DOI 10.1111/ene.15467. ISSN:1351-5101
19. RIZK, B., AGARWAL, A., EDMUND S. SABANEH, J. *Male Infertility in Reproductive Medicine Diagnosis and Management*. 2020; 29(1): 283-294. ISBN:9781138599291.

20. FLANNIGAN, R., SCHLEGEL, P.N. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. In: *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017; 44: 26-37. DOI 10.1016/J.BPOBGYN.2017.05.002. ISSN:1521-6934
21. RACOVITĂ, S. et al. Sindromul 47,XYX asociat cu infertilitatea masculină: raport de caz clinic. In: *Buletin de Perinatologie*. 2020. Vol. 86, nr. 1, pp. 112-115. ISSN:1810-5289
22. RACOVITĂ, S. et al. Bărbat 46,XX, raport de caz clinic. In: *Buletin de Perinatologie*. 2019; 83(2): 104-107. ISSN:1810-5289
23. YAHAYA, T.O. et al. Chromosomal abnormalities predisposing to infertility, testing, and management: a narrative review. In: *Bulletin of the National Research Centre*. 2021; 45(1): 1-15. DOI 10.1186/S42269-021-00523-Z. ISSN:2522-8307
24. RACOVITĂ, S. et al. Cytogenetic study in male infertility associated with azoospermia and severe oligospermia. In: *Abstract book, International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova*. Institute of Genetics, Physiology and Plant Protection, 2021; 32. ISBN:978-9975-933-56-8.
25. KILIC, S. et al. Assisted reproductive treatment applications in men with normal phenotype but 45,X/46,XY mosaic karyotype: clinical and genetic perspectives. In: *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2010; 49(2): 199-202. DOI 10.1016/S1028-4559(10)60042-3. ISSN:1875-6263
26. ÖZDEMİR, T.R. et al. Evaluation of chromosomal abnormalities and Y-chromosome microdeletions in 1696 Turkish cases with primary male infertility: A single-center study. In: *Turkish Journal of Urology*. 2020; 46(2): 95. DOI 10.5152/TUD.2019.19156. ISSN:2149-3057
27. RACOVITĂ, S. et al. Clinical and genetic study in male infertility with azoospermia. In: *Abstract book*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, 2021; 393. ISBN:978-9975-82-223-7.
28. EL-DAHTORY, F. Genetic aspects of infertility in men with azospermia. In: *International Research Journal of Natural and Applied Sciences*. 2015; 2(4):198-211. DOI ISSN: 2349-4077.
29. RACOVITA, S. et al. Y chromosome microdeletions in men with severe spermatogenetic defects. In: *International Journal of Current Research*. 2021; 13(3):16428-16433. DOI 10.24941/ijcr.40899.03.2021.
30. CARIATI, F., D'ARGENIO, V., TOMAIUOLO, R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. In: *Journal of Translational Medicine*. 2019; 17(1): 1-33. DOI 10.1186/s12967-019-2019-8. ISSN:1479-5876
31. SPRINCEAN M. et al. Role of medico-genetic counseling and prenatal screening in diagnosis of renal urinary pathology in fetus. In: *Buletin de Perinatologie*. 2020; 87(2): 32-37. ISSN:1810-5289
32. COZARU, G.C., BUTNARIU, L.I., GORDUZA, E.V. Genetic counselling in reproductive disorders. In: *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2012; 33:213-217. DOI 10.1016/J.SBSPRO.2012.01.114. ISSN:1877-0428
33. SPRINCEAN M. Medical-genetic counseling in the light of global biotechnology progress. In: *Current Opinion in Biotechnology*. 2013; 24(1 Supplement): 37. DOI 10.1016/J.COPBIO.2013.05.072. ISSN:0958-1669
34. KURODA, S. et al. Genetic disorders and male infertility. In: *Reproductive Medicine and Biology*. 2020; 19(4):314-322. DOI 10.1002/rmb2.12336. ISSN:14470578
35. KOHN, T.P. et al. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016; 33(5):571. DOI 10.1007/S10815-016-0702-8. ISSN:15737330
36. ZITZMANN, M., AKSGLAEDE, L., CORONA, G., et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021;9(1):145-167. doi:10.1111/andr.12909
37. RACOVITĂ S, et al. Sindromul 47, XYX asociat cu infertilitatea masculină: raport de caz clinic. *Buletin de perinatologie*, 2020;1(86):32. ISSN: 1810-5289
38. RACOVITĂ S., et al. 45,x/46,xy la bărbat cu infertilitate: raport de caz clinic. In: *Materialele conferinței "Managementul interdisciplinar al copilului"* Ediția a 5-a, Chișinău, Moldova. 2022;145-149.