
ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DE MICRODELEÇÕES DO CROMOSSOMO Y NA INFERTILIDADE EM PACIENTES COM SÍNDROME DE KLINEFELTER

Alessandra Bernadete TROVÓ DE MARQUI*

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

*Autor correspondente: alessandra.marqui@uftm.edu.br

RESUMO: A Síndrome de Klinefelter é uma anormalidade cromossômica que afeta indivíduos do sexo masculino, com ampla variabilidade fenotípica e geralmente diagnosticada na vida adulta devido à infertilidade. As microdeleções do cromossomo Y também levam a infertilidade masculina. O objetivo desse estudo é descrever a frequência de microdeleções do cromossomo Y em pacientes com Síndrome de Klinefelter e verificar se existe uma relação entre essas duas variáveis. Foi realizada uma revisão sistemática no PubMed utilizando os descritores *Y chromosome microdeletions and Klinefelter syndrome* e restrita a artigos publicados nos últimos 10 anos. A busca eletrônica identificou 39 artigos. Após aplicação dos critérios de inclusão, foram incluídos 13 estudos nessa pesquisa bibliográfica. Os principais resultados foram: a maioria dos estudos analisou homens inférteis e nesse grupo foi identificado um número pequeno de pacientes com Síndrome de Klinefelter; mais de 60% dos estudos relataram ausência de deleções nas regiões AZF em pacientes com Síndrome de Klinefelter; para aqueles que identificaram as microdeleções, o menor valor foi 0,8% e o maior 35,7%; houve predomínio de deleção da sub-região AZFc e os dados obtidos sugerem que as microdeleções no cromossomo Y não estão relacionadas à infertilidade na Síndrome de Klinefelter. Em suma, a frequência de microdeleções no cromossomo Y em indivíduos com Síndrome de Klinefelter variou de 0% a 35,7%. Os dados sugerem que as microdeleções no cromossomo Y não estão envolvidas na etiologia da infertilidade nessa população.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Klinefelter. Infertilidade Masculina. Azoospermia. Cromossomo Y. Reação em Cadeia da Polimerase Multiplex.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Klinefelter (SK) é uma aneuploidia dos cromossomos sexuais na qual os pacientes parecem fisicamente normais até a puberdade. As características clínicas incluem dificuldades na aprendizagem, geralmente na infância, e na puberdade destacam-se o hipogonadismo, micropênis, ginecomastia, atraso puberal, pilificação pubiana e corporal diminuídas, alta estatura, aumento da envergadura em relação à estatura, obesidade abdominal e presença de infertilidade na vida adulta. Há também risco elevado de síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer de mama, osteopenia, entre outros (GRAVHOLT et al., 2018).

Embora identificada pela primeira vez há mais de 70 anos, a SK continua a representar desafios diagnósticos substanciais, pois muitos pacientes ainda são diagnosticados incorretamente ou

permanecem sem diagnóstico. De fato, apenas 25% dos pacientes com SK são diagnosticados com precisão e a maioria desses diagnósticos não é realizada até a idade adulta. A variabilidade no fenótipo frequentemente induz ao atraso no diagnóstico ou ausência do mesmo (GRAVHOLT et al., 2018).

Após suspeita clínica da síndrome é realizado o exame do cariótipo, que avalia o conjunto de cromossomos de um indivíduo (STORMONT; DEIBERT, 2021). O cariótipo mais frequente é o 47,XXY presente em aproximadamente 90% dos casos, seguido pelo mosaicismo (46,XY/47,XXY) (KIM et al., 2017; SCIARRA et al., 2019; PINHO; BARROS; FERNANDES, 2020). Além desses cariótipos, podem ser encontrados, menos frequentemente, as formas variantes de SK (48,XXYY; 48,XXXYY; 49,XXXXYY). Elas são caracterizadas por um maior número de cromossomos X extra, maior comprometimento intelectual e distúrbios, o

que pode contribuir para o diagnóstico precoce (ASIRVATHAM et al., 2019).

Sua incidência é estimada em 1 a cada 500 indivíduos do sexo masculino, mas provavelmente pode ser maior pois indivíduos com poucos sinais clínicos podem nunca terem sido diagnosticados (BONOMI et al., 2017). Estudo prévio (ZHANG et al., 2015) mostrou que a maioria dos pacientes com SK tiveram o diagnóstico da condição na faixa etária de 20 a 35 anos quando surgiram os problemas de fertilidade. Nesse estudo, dos 159 pacientes com SK somente um deles (0,63%) foi diagnosticado aos 18 anos de idade.

Os pacientes com SK normalmente têm testículos pequenos e firmes com hialinização dos túbulos seminíferos e consequentemente falência espermatogênica. Na verdade, mais de 90% dos pacientes com SK apresentam azoospermia (ausência de espermatozoides no sêmen ejaculado) e o restante exibem oligozoospermia (diminuição no número de espermatozoides) severa (FLANNIGAN; SCHLEGEL, 2017). Foi demonstrado entre pacientes com SK uma frequência de 8% e 1,1% entre homens inférteis com azoospermia não obstrutiva (ANO) e com oligospermia severa, respectivamente (XIE et al., 2018).

Considerando a infertilidade masculina, as duas principais causas genéticas incluem a SK e as microdeleções do cromossomo Y (YCMs – *Y-chromosome microdeletions*), nas regiões AZF (*Azoospermia Factor*). Essa região contém genes necessários para a espermatogênese e é dividida em sub-regiões denominadas AZFa, AZFb e AZFc. Microdeleções nessas regiões resultam em indivíduos com azoospermia ou oligozoospermia (BORGES; MACEDO, 2016; COLACO; MODI, 2018; WITHERSPOON; DERGHAM; FLANNIGAN, 2021). A prevalência global de microdeleções no cromossomo Y é 7,5% em homens inférteis e deleções parciais do locus AZFc tem efeito dependente da etnicidade (COLACO; MODI, 2018).

Nesse sentido, questiona-se se microdeleções nessas regiões seriam responsáveis pela presença de azoospermia e oligospermia em pacientes com SK, ou seja, as microdeleções do cromossomo Y poderiam influenciar a infertilidade na SK?

Assim, o objetivo desse estudo é descrever a frequência de microdeleções do cromossomo Y em pacientes com SK e verificar se existe uma relação entre essas duas variáveis.

MATERIAL E MÉTODO

Para responder ao objetivo proposto, foi realizada uma busca eletrônica no PubMed em agosto de 2021 utilizando os descritores *Y chromosome microdeletions and Klinefelter syndrome* e restrita a artigos publicados nos últimos 10 anos. O PubMed foi eleito pela sua ampla abrangência e reconhecida relevância para a divulgação do conhecimento produzido na área da saúde.

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos da categoria original, publicados em inglês, relacionados ao tema de investigação e que incluíam pacientes com SK na casuística para pesquisa de microdeleções no cromossomo Y. A **Figura 1** apresenta detalhadamente as etapas dessa busca eletrônica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse artigo de revisão sistemática foram incluídos 13 estudos e os principais resultados em relação à microdeleções do cromossomo Y em pacientes com SK estão apresentados no **Quadro 1**, em ordem cronológica de publicação.

Em relação a frequência, um estudo brasileiro analisou 105 pacientes com hipogonadismo, ginecomastia e/ou infertilidade que realizaram o exame do cariótipo entre 01/1989 e 12/2011 para investigação de SK. Desse total, 68,6% (72 casos) não exibiam SK e 31,4% (31-47, XXY e 2- 46,XY/47, XXY) tiveram diagnóstico de

SK (TINCANI et al., 2012). Outra pesquisa investigou microdeleções do cromossomo Y em 84 indivíduos inférteis brasileiros (43 azoospermicos e oligospermicos e 41 controles). A frequência de microdeleções foi 16,2% e 21% usando as técnicas de PCR e MLPA (*Multiplex Ligand Probe-dependent Amplification*), respectivamente (FRANCHIM et al., 2020). Outro estudo analisou 94 pacientes inférteis com oligozoospermia ou azoospermia do estado do Mato Grosso, Brasil e identificou microdeleção do cromossomo Y na região AZFc em somente um paciente azoospermico (1,1%), que exibiu cariótipo normal. Vale ressaltar que, 91 pacientes realizaram o exame do cariótipo normal (46,XY) e cinco com alterações cromossômicas, incluindo dois com SK e cariótipo 47,XXY (2,2%) (DOS SANTOS GODOY et al., 2014).

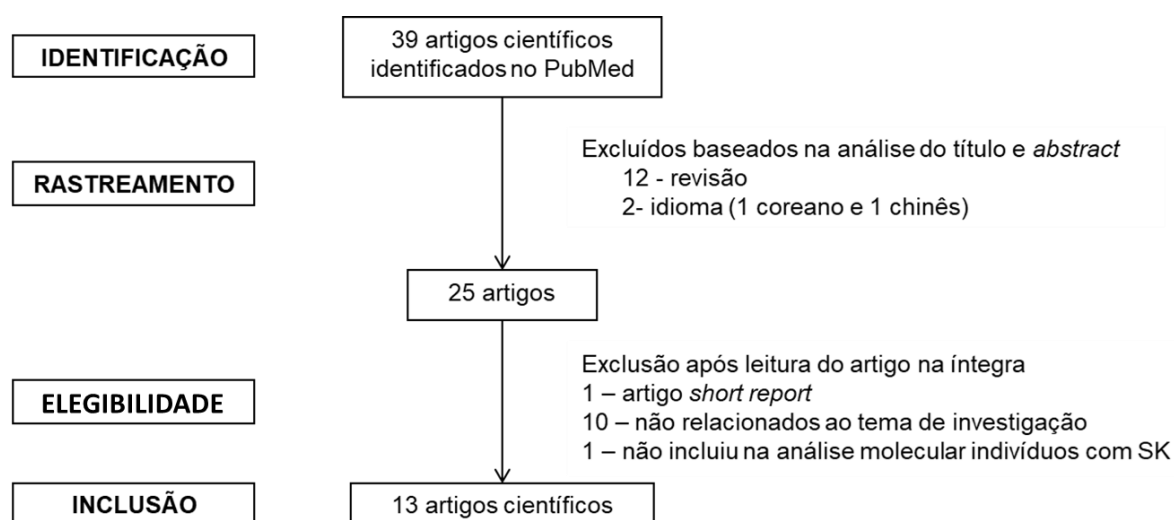


Figura 1 – Fluxograma ilustrando as etapas da busca eletrônica.

Fonte: Próprio autor.

Quadro 1 – Principais resultados sobre microdeleções do cromossomo Y em pacientes com SK.

Autor/País	Amostra	Frequência de microdeleções do Y em SK (número de pacientes)	Sub-região AZF deletada em SK (número de pacientes)	Outras informações importantes em relação à SK
CEYLAN; CEYLAN; SEREL, 2010/Turquia	50 pacientes ANO sendo 14 diagnosticados com SK 50 homens férteis	35,7% (5)	AZFc (5)	14 -47,XXY
CAVKAYTAR et al., 2012/ Turquia	332 homens inférteis (136 com OZS e 196 ANO, sendo que desse último grupo 17 tinham SK)	0%	-	17- 47,XXY (azoospermicos)
GHORBEL et al., 2012/Tunísia	76 homens inférteis (22 com OZS e 54 ANO) e destes 10 com SK	10% (1)	AZFc parcial (1)	7 – 47,XXY (6 azoospermia e 1 OZS) 3 – 46,XY/47,XXY (azoospermia)
AL-ACHKAR; WAFA; MOASSASS, 2013/Síria	162 homens inférteis (97 ANO, 49 oligospermicos e 16 com OZS) e destes 11 com SK	0%	-	-
ZHANG et al., 2013/China	80 homens com SK 60 homens e mulheres férteis com cariótipo normal	0%	-	77 – cariótipo 47,XXY 2 - mosaicos 75 – 47,XXY - azoospermia
LI et al., 2015	111 homens azoospermicos com SK 94 controles normospermicos	25,2% (28)	AZFb+d+c (1) AZFc parcial (27)	111 – 47,XXY
NAASSE et al., 2015*/Marrocos	573 homens inférteis (444 azoospermicos e 129 oligozoospermicos) sendo 43 com SK	0%	-	41- 47,XXY (39 – ANO e 2- OZS) 2- 46,XY/47,XXY (ANO) Apenas 1 paciente com SK foi testado para microdeleções no cromossomo Y
KIM et al.,	556 pacientes inférteis com ANO idiopático	0%	-	91 – 47,XXY

2017/Coreia	96 pacientes SK azoospérmicos			4 - mosaicos
AKINSAL et al., 2018/Turquia	1616 homens inférteis (divididos em grupos de acordo com a etiologia da infertilidade e análise do sêmen) incluiu 191 pacientes SK	0%	-	-
BEG et al., 2019/Arábia Saudita	88 homens inférteis (azoospermia e OZS) sendo 6 com SK	0%	-	5 – 47,XXY (3-azoospermia) 1 – 48,XXXY(3)/47,XXY(47) – (azoospermia)
CHAHCHOUB et al., 2019/Tunísia	84 pacientes inférteis (54 azoospermia e 30 OZS) sendo 6 pacientes com SK 52 controles	0%	-	54 – azoospermia: 5 – 47,XXY 30 OZS: 1 – 47,XXY/46,XY
SCIARRA et al., 2019/Itália	118 pacientes com SK 429 pacientes ANO 155 homens normozoospérmicos	0,8% (1)	AZFc (1)	116 – 47,XXY 2 – mosaico 114 – azoospermia (112 – 47,XXY e 2 – mosaico)
PINHO; BARROS; FERNANDES, 2020/Portugal	4000 homens inférteis (3737 com cariótipo normal e 263 com alterações cromossômicas, sendo 123 com SK)	0,8% (1)	AZFc parcial (1)	113 – 47,XXY (93-azoospermia e 6 – OZS) 10 mosaicos (6 – azoospermia e 2 -OZS)

SK: Síndrome de Klinefelter; AZF: fatores de azoospermia, ANO: azoospermia não obstrutiva; OZS: oligozoospermia severa.

*O *screening* para microdeleções do cromossomo Y foi realizado em apenas 85 pacientes para os quais as amostras de DNA estavam disponíveis sendo 84 homens com cariótipo normal (46,XY) e um com SK (47,XXY)

Fonte: Próprio autor.

O cromossomo Y é essencial para a determinação sexual masculina e no seu braço longo (Yq) há regiões responsáveis pela espermatogênese. São elas AZFa, AZFb e AZFc. Essas regiões podem ser deletadas e por conter múltiplos genes essenciais para a espermatogênese podem causar infertilidade masculina (BORGES; MACEDO, 2016; COLACO; MODI, 2018; WITHERSPOON; DERGHAM; FLANNIGAN, 2021). As seis formas clássicas de deleções de AZF e seu fenótipo correspondente, em ordem decrescente de gravidade incluem: AZFabc (SCO - *Sertoli cell only syndrome*), AZFa (SCO), AZFbc (SCO/parada de maturação), AZFb (parada de maturação), AZFc (oligospermia grave a azoospermia) e deleção parcial de AZFc (espermatogênese normal a azoospermia) (FLANNIGAN; SCHLEGEL, 2017).

Na presente pesquisa mais de 60% dos estudos relataram ausência de deleções nas regiões AZF em pacientes com SK. Para aqueles que identificaram as microdeleções, o menor valor foi 0,8% (SCIARRA et al., 2019; PINHO; BARROS; FERNANDES, 2020) e o maior 35,7% (CEYLAN; CEYLAN; SEREL, 2010). Nossos resultados estão de acordo com estudos prévios que identificaram frequências de 0%; 28,6% e 67% (**Quadro 2**), esse último bem acima daquele relatado nessa revisão.

Em pacientes com SK, houve predomínio de deleção da sub-região AZFc (**Quadro 1**) e, de acordo com a literatura, deleções de AZFc estão associados a oligospermia severa ou azoospermia. Os testes genéticos mais comuns na prática clínica para investigação da infertilidade masculina em homens com ANO e OZS incluem, além das análises de microdeleções do Y, o exame do cariótipo e a pesquisa de mutações no gene *CFTR* (FLANNIGAN; SCHLEGEL, 2017; PELZMAN; HWANG, 2021). A região AZF deletada em estudos prévios foi bastante variável (**Quadro 2**). Microdeleções na região AZFc também foi prevalente em uma revisão

sistemática e meta-análise que avaliou a prevalência de YCMs em homens oligozoospermicos (KOHN et al., 2019). Os autores concluem que YCMs completas são raras em homens com concentração de esperma > 1 milhão de espermatozoides/ml e sugerem o *screening* de rotina somente em casos em que esse valor for $\leq$ que 1 milhão de espermatozoides/ml (KOHN et al., 2019).

A gravidade da infertilidade dependerá da região AZF afetada e pode ser mais ou menos grave, ou seja, vão desde a síndrome de células de Sertoli/SCO (deleção do AZFa) à hipoespermatogênese (deleção do AZFc) e passam pela parada da maturação dos genomas na meiose (deleção do AZFb) (BORGES; MACEDO, 2016). Embora as regiões AZFa e AZFb sejam essenciais para iniciar a espermatogênese, a AZFc é essencial para completar esse processo. A sub-região AZFc é a mais comumente deletada em homens inférteis (COLACO; MODI, 2018).

As deleções de AZF são as causas genético-moleculares mais frequentes de azoospermia e oligozoospermia severa e a triagem para essas deleções é indicada em homens com contagem de espermatozoides <5 milhões por ml. Essas deleções estão presentes em 5-10% dos pacientes azoospermicos e em 2-5% daqueles oligozoospermicos. A oligozoospermia é quando a contagem de espermatozoides é menor que 15 milhões por ml e pode ser dividida em leve (5 a 14,9 milhões de espermatozoides por ml), moderada (1 até 4,9 milhões/ml) ou severa (0,1 a 0,9 milhões/ml) (KRAUSZ; RIERA-ESCAMILLA, 2018).

A EAA (*European Academy of Andrology*) e EMQN (*European Molecular Genetics Quality Network*) propuseram diretrizes para a triagem de microdeleções do cromossomo Y que envolve a aplicação de PCR multiplex, sequência de *primers* e controles internos. Os conjuntos de *primers* recomendados incluem sY14 (SRY), ZFX/ZFY, sY84 e sY86 (AZFa), sY127 e

sY134 (AZFb) e sY254 e sY255 (AZFc). O diagnóstico molecular usando esses *primers* permite a detecção de mais de 95% das deleções em triagens de rotina (KRAUSZ; RIERA-ESCAMILLA, 2018).

Os diferentes estudos apresentados no **Quadro 1** empregaram a técnica de PCR multiplex para pesquisa de microdeleções no cromossomo Y, com variação no número de loci avaliados, o que poderia contribuir para valores de frequências diferentes. Outros fatores que poderiam interferir nas diferentes frequências encontradas são os critérios para seleção da casuística e a etnicidade.

Nos quatro estudos que investigaram primariamente a frequência de microdeleções no cromossomo Y em pacientes com SK, o número de indivíduos avaliados foi em torno de 100 (KIM et al., 2017; SCIARRA et al., 2019; ZHANG et al., 2013; LI et al., 2015). Nos outros estudos, o número de pacientes SK foi bem menor, aproximadamente 12 (**Quadro 1**), casuística semelhante àquela descrita nos estudos prévios (**Quadro 2**). O número de pacientes com SK foi maior em apenas duas pesquisas que analisaram um número expressivo de homens inférteis (PINHO; BARROS; FERNANDES, 2020; AKINSAL et al., 2018). Um achado interessante do **Quadro 2** foi que o estudo que avaliou um número maior de pacientes com SK não identificou deleções nos mesmos (CHOE et al., 2007).

O cromossomo X extra da SK influencia o mecanismo da espermatogênese, que afeta o desenvolvimento testicular, insuficiência das células de Leydig e de Sertoli e regulação da apoptose (LI et al., 2015). Expressão diferencial foi observada em 1050 genes sendo que um terço deles estavam super-regulados e associados a apoptose (D' AURORA et al., 2017). Uma revisão recente da literatura discute o papel do cromossomo X na infertilidade masculina. Considerando que os homens possuem um único cromossomo X e são hemizigóticos para anomalias ligadas ao

X, essas características são importantes para a investigação de falha espermatogênica masculina (VOCKEL et al., 2021).

Todos os participantes com SK são inférteis e na infância inicia-se uma diminuição expressiva no número de células germinativas. Deste modo, o diagnóstico dessa condição genética durante a infância ou adolescência é importante pois permite a preservação da fertilidade. De acordo com uma revisão sistemática recente a idade ideal para se realizar a primeira coleta de esperma pode ser adaptada de acordo com o contexto médico e a maturidade psicológica do indivíduo com SK (HAWKSWORTH et al., 2018; LY et al., 2021).

No entanto, a SK é ainda uma condição pouco e tardiamente diagnosticada no nosso meio e, portanto, acredita-se que uma minoria dos pacientes exibe os sinais e sintomas que caracterizam o fenótipo conhecido. É provável que a maioria dos pacientes exibem sinais menos evidentes de SK e o diagnóstico passa despercebido (BONOMI et al., 2017; TINCANI et al., 2012). Assim, estudos com um número significativo de pacientes com essa condição genética constituem um desafio na prática investigativa.

Os dados aqui apresentados sugerem que as microdeleções no cromossomo Y não estão relacionadas à infertilidade na SK. No entanto, em virtude de poucos estudos publicados e o fato do conhecimento dessa temática ser incipiente, maiores investigações científicas são necessárias.

CONCLUSÃO

Na presente revisão bibliográfica, a frequência de microdeleções no cromossomo Y em indivíduos com SK variou de 0% a 35,7%. Os dados sugerem que as microdeleções no cromossomo Y não estão envolvidas na etiologia da infertilidade nessa população.

Quadro 2 – Frequência de microdeleções do cromossomo Y em pacientes com SK em estudos prévios.

Autor/País	No. de pacientes com SK	No. de pacientes com microdeleções	Frequência de microdeleções AZF	Sub-região deletada (no. de pacientes SK)
LEE et al., 2000/Coreia	6	0	0%	-
MITRA et al., 2006/Índia	14	4	28,6%	AZFa+b (4)
CHOE et al., 2007/Coreia	95	0	0%	-
HADJKACEM-LOUKIL et al., 2009/Tunísia	9	6	67%	AZFa+b+c (3) AZFa (1) AZFb (1) AZFc (1)
BEHULOVA et al., 2011/Eslováquia	12	0	0%	-

SK: síndrome de Klinefelter; AZF: fatores de azoospermia; no.: número

Fonte: Próprio autor

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF Y CHROMOSOME MICRODELETIONS ON INFERTILITY IN PATIENTS WITH KLINEFELTER SYNDROME

ABSTRACT: Klinefelter syndrome is a chromosomal abnormality that affects males, with wide phenotypic variability and usually diagnosed in adulthood due to infertility. Y-chromosome microdeletions also lead to male infertility. The objective of this study is to describe the frequency of microdeletions of the Y chromosome in patients with Klinefelter syndrome and to verify whether there is a relationship between these two variables. A systematic review was performed at PubMed using the descriptors Y chromosome microdeletions and Klinefelter syndrome and restricted to articles published in the last 10 years. The electronic search identified 39 articles. After applying the inclusion criteria, 13 studies were included in this bibliographic search. The main results were: the majority of studies analyzed infertile men and in this group a small number of patients with Klinefelter syndrome was identified; more than 60% of the studies reported absence of deletions in the AZF regions in patients with Klinefelter syndrome; for those who identified the microdeletions, the lowest value was 0.8% and the highest 35.7%; there was a predominance of deletion of the AZFc sub-region and the data obtained suggest that microdeletions on the Y chromosome are not related to infertility in Klinefelter syndrome. In summary, the frequency of microdeletions on the Y chromosome in individuals with Klinefelter syndrome ranged from 0% to 35.7%. The data suggest that microdeletions on the Y chromosome are not involved in the etiology of infertility in this population.

KEYWORDS: Klinefelter Syndrome. Infertility Male. Azoospermia. Y Chromosome. Multiplex Polymerase Chain Reaction.

REFERÊNCIAS

- AKINSAL, E. C. *et al.* The frequencies of Y chromosome microdeletions in infertile males. **Turkish Journal of Urology**, v. 44, n. 5, p. 389-392, 2018.
- AL-ACHKAR, W.; WAFI, A.; MOASSASS, F. Cytogenetic abnormalities and Y-chromosome microdeletions in infertile Syrian males. **Biomedical Reports**, v. 1, n. 2, p. 275-279, 2013.
- ASIRVATHAM, A. R. *et al.* Klinefelter Syndrome: Clinical Spectrum Based on 44 Consecutive Cases from a South Indian Tertiary Care Center. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 23, n. 2, p. 263-266, 2019.
- BEG, M. A. *et al.* Genetic investigations on causes of male infertility in Western Saudi Arabia. **Andrologia**, v. 51, n. 6, p. e13272, 2019.
- BEHULOVA, R. *et al.* Incidence of microdeletions in the AZF region of the Y chromosome in Slovak patients with azoospermia. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czechoslovakia Republic**, v. 155, n. 1, p. 33-38, 2011.
- BONOMI, M. *et al.* Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 40, n. 2, p. 123-134, 2017.
- BORGES, C. H. DE S.; MACEDO, L. C. Infertilidade masculina decorrente de microdeleções no cromossomo Y. **Reprodução & Climatério**, v. 31, n. 3, p. 169-174, 2016.
- CAVKAYTAR, S. *et al.* Genetic evaluation of severe male factor infertility in Turkey: a cross-sectional study. **Human Fertility**, v. 15, n. 2, p. 100-106, 2012.
- CEYLAN, C.; CEYLAN, G. G.; SEREL, T. A. The azoospermia factor locus-c region was found to be related to Klinefelter syndrome in Turkish patients. **Genetics and Molecular Research**, v. 9, n. 2, p. 1229-1233, 2010.
- CHABCHOUB, I. *et al.* Y chromosome microdeletions screening in Tunisian infertile men. **Annales de Biologie Clinique**, v. 77, n. 5, p. 517-523, 2019.
- CHOE, J. H. *et al.* Routine screening for classical azoospermia factor deletions of the Y chromosome in azoospermic patients with Klinefelter syndrome. **Asian Journal of Andrology**, v. 9, n. 6, p. 815-820, 2007.
- COLACO, S.; MODI, D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 16, n. 1, p. 14, 2018.
- D'AURORA, M. *et al.* Testis Transcriptome Modulation in Klinefelter Patients with Hypospermatogenesis. **Scientific Reports**, v. 7, p. 45729, 2017.
- DOS SANTOS GODOY, G. C. *et al.* The Low Prevalence of Y Chromosomal Microdeletions is Observed in the Oligozoospermic Men in the Area of Mato Grosso State and Amazonian

Region of Brazilian Patients. **Clinical Medicine Insights: Reproductive Health**, v. 8, p. 51-57, 2014.

FLANNIGAN, R.; SCHLEGEL, P. N. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 44, p. 26-37, 2017.

FRANCHIM, C. S. *et al.* Efficacy of MLPA for detection of Y-chromosome microdeletions in infertile Brazilian patients. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 37, p. 1251-1259, 2020.

GHORBEL, M. *et al.* Chromosomal defects in infertile men with poor semen quality. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 29, n. 5, p. 451-456, 2012.

GRAVHOLT, C. H. *et al.* Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 4, p. 389-423, 2018.

HADJKACEM-LOUKIL, L. *et al.* Genetic association between AZF region polymorphism and Klinefelter syndrome. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 19, n. 4, p. 547-551, 2009.

HAWKSWORTH, D. J. *et al.* Infertility in Patients With Klinefelter Syndrome: Optimal Timing for Sperm and Testicular Tissue Cryopreservation. **Reviews in Urology**, v. 20, n. 2, p. 56-62, 2018.

KIM, S. Y. *et al.* Clinical, Hormonal, and Genetic Evaluation of Idiopathic Nonobstructive Azoospermia and Klinefelter Syndrome Patients. **Cytogenetic and Genome Research**, v. 153, n. 4, p. 190-197, 2017.

KOHN, T. P. *et al.* The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. **European Urology**, v. 76, n. 5, p. 626-636, 2019.

KRAUSZ, C.; RIERA-ESCAMILLA, A. Genetics of male infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 15, n. 6, p. 369-384, 2018.

LEE, Y. H. *et al.* Y chromosome microdeletions in idiopathic azoospermia and non-mosaic type of Klinefelter syndrome. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 32, n. 4, p. 231-234, 2000.

LI, L. X. *et al.* Investigation of AZF microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 4, p. 15140-15147, 2015.

LY, A. *et al.* Fertility preservation in young men with Klinefelter syndrome: A systematic review. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 50, n. 9, p. 102177, 2021.

MITRA, A. *et al.* Y chromosome microdeletions in azoospermic patients with Klinefelter's syndrome. **Asian Journal of Andrology**, v. 8, n. 1, p. 81-88, 2006.

NAASSE, Y. *et al.* Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in infertile men from Morocco. **BMC Urology**, v. 15, p. 95, 2015.

PELZMAN, D. L.; HWANG, K. Genetic testing for men with infertility: techniques and indications. **Translational Andrology and Urology**, v. 10, n. 3, p. 1354-1364, 2021.

PINHO, A.; BARROS, A.; FERNANDES, S. Clinical and molecular characterization of Y microdeletions and X-linked CNV67 implications in male fertility: a 20-year experience. **Andrology**, v. 8, n. 2, p. 307-314, 2020.

SCIARRA, F. *et al.* Incidence of Y chromosome microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 42, n. 7, p. 833-842, 2019.

STORMONT, G. D.; DEIBERT, C. M. Genetic causes and management of male infertility. **Translational Andrology and Urology**, v. 10, n. 3, p. 1365-1372, 2021.

TINCANI, B. J. *et al.* Síndrome de Klinefelter: diagnóstico raro na faixa etária pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 4, p. 323-327, 2012.

VOCKEL, M. *et al.* The X chromosome and male infertility. **Human Genetics**, v. 140, n. 1, p. 203-215, 2021.

WITHERSPOON, L.; DERGHAM, A.; FLANNIGAN, R. Y-microdeletions: a review of the genetic basis for this common cause of male infertility. **Translational Andrology and Urology**, v. 10, n. 3, p. 1383-1390, 2021.

XIE, C. *et al.* Multicenter study of genetic abnormalities associated with severe oligospermia and non-obstructive azoospermia. **Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 1, p. 107-114, 2018.

ZHANG, M. *et al.* Clinical characteristics of men with non-mosaic Klinefelter syndrome in northeastern China: implications for genetic counseling. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 3, p. 10897-10904, 2015.

ZHANG, H. G. *et al.* Male infertility in Northeast China: molecular detection of Y chromosome microdeletions in azoospermic patients with Klinefelter's syndrome. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, n. 4, p. 4972-4980, 2013.