



**Instituția Medico-Sanitară Publică
Centrul de Sănătate Ungheni**

SINDROMUL KLINEFELTER LA COPIL

Protocol clinic instituțional

PCI - 435



INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL DE SĂNĂTATE UNGHENI

ORDIN

Nr. 50

„14” 04 2025

*Despre îndeplinirea Ordinului MS al RM nr.1087 din 23.12.24
cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național,
„Sindromul Klinefelter la copil”,
în cadrul IMSP CS Ungheni.*

Întru realizarea prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 1087 din 23.12.2024 „Cu privire la aprobarea **Protocolului Clinic Național „Sindromul Klinefelter la copil”**, elaborat în vederea asigurării calității serviciilor medicale, în temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului nr.148/2021 „Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății” și în scopul asigurării și îmbunătățirii continue a calității asistenței medicale acordate pacienților în cadrul IMSP CS Ungheni,

ORDON:

1. De implementat în activitatea medicilor de familie IMSP CS Ungheni Protocolul Clinic Național „**Sindromul Klinefelter la copil**”.
2. De monitorizat implementarea, respectarea și eficiența utilizării Protocolului Clinic Național „**Sindromul Klinefelter la copil**”, în cadrul IMSP CS Ungheni de către grupul de audit medical intern.
3. De organizat asigurarea cu medicamente necesare, incluse în Protocolul Clinic Național „**Sindromul Klinefelter la copil**”.
4. De organizat participarea personalului medical la seminarele zonale ce vor fi organizate în scopul instruirii implementării PCN.
5. De elaborat Protocolul Clinic Instituțional în baza PCN „**Sindromul Klinefelter la copil**”, în cadrul IMSP CS Ungheni.
6. Controlul executării prezentului ordin se atribuie Șefului Adjunct pe probleme medicale D-nei Natalia Bargan.

Șef IMSP CS Ungheni

Oleg BELBAS



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

23 decembrie 2024

Nr. 2087

Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”

În vederea asigurării calității serviciilor medicale acordate populației, în temeiul Hotărârii Guvernului nr.148/2021 cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății,

ORDON:

1. Se aprobă Protocolul clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”, conform anexei.
2. Conducătorii prestatorilor de servicii medicale vor organiza implementarea și monitorizarea aplicării în practică a Protocolului clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”.
3. Conducătorul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale va întreprinde măsurile necesare în vederea autorizării și înregistrării medicamentelor și dispozitivelor medicale incluse în Protocolul clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”.
4. Conducătorul Companiei Naționale de Asigurări în Medicină va organiza ghidarea angajaților din subordine de Protocolul clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”, în procesul de executare a atribuțiilor funcționale, inclusiv în validarea volumului și calității serviciilor acordate de către prestatorii încadrați în sistemul asigurării obligatorii de asistență medicală.
5. Conducătorul Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate va organiza evaluarea implementării Protocolului clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”, în procesul de evaluare și acreditare a prestatorilor de servicii medicale.
6. Conducătorul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică va organiza controlul respectării cerințelor Protocolului clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”, în contextul controlului activității instituțiilor prestatoare de servicii medicale.
7. Direcția managementul calității serviciilor de sănătate, de comun cu IMSP Institutul Mamei și Copilului, vor asigura suportul consultativ-metodic în implementarea Protocolului clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”, în activitatea prestatorilor de servicii medicale.
8. Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, conducătorul Centrului de excelență în medicină și farmacie „Raisa Pacalo” și conducătorii colegiilor de medicină vor organiza includerea Protocolului clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”, în activitatea didactică a catedrelor respective.
9. Controlul executării prezentului ordin se atribuie Secretarilor de stat.

Ministru

Ala NEMERENCO

CUPRINS

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE.....	3
SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	3
PREFAȚĂ	4
Protocolul clinic instituțional (PCI) a fost elaborat în baza: PCN-435 „ Sindromul Klinefelter la copil” , și Ordinul nr. 429 din 21.11.2008 cu privire la modalitatea elaborării, aprobării și implimentării protocoalelor clinice instituționale și a protocoalelor locului de lucru de către grupul de lucru în componență:.....	4
PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnosticul Sindromului Klinefelter (SK).....	5
A.2. Codul bolii (exemple de diagnostic).....	7
A.3. Utilizatorii:	7
A.4. Obiectivele protocolului:	7
A.5. Elaborat: 2024	7
A.6. Revizuire: 2029	7
A.7. Definiții folosite în document:.....	7
A.8. Informație epidemiologică și date generale.....	8
A.9. Scala de evaluare pentru recomandări	9
B. PARTEA GENERALĂ	11
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ.....	12
C.1.1. Algoritmul de diagnostic clinic	12
C.1.2. Variații citogenetice.....	12
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	13
C.2.1. Anamneza	13
Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	14
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	15
Fișa standardizată de audit medical.....	15
ASPECTE MEDICO-ORGANIZATORICE	16
1. Pacientul este informat despre necesitatea prezentării obligatorii la medicul de familie cu rezultatele investigației, pentru conduita în dinamică.....	16
ANEXA 1.	17
Ghidul părintelui și copilului cu SK.....	17

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE

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

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

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 unuia (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.
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. 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. 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).
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. 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. 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.

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.
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).
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

Protocolul clinic instituțional (PCI) a fost elaborat în baza: **PCN-435 „Sindromul Klinefelter la copil”**, și Ordinul nr. 429 din 21.11.2008 cu privire la modalitatea elaborării, aprobării și implimentării protocoalelor clinice instituționale și a protocoalelor locului de lucru de către grupul de lucru în componență:

Belbas Oleg - șef IMSP CS Ungheni;

Bargan Natalia -șef adjunct pe probleme medicale;

Andrieș Ana – farmacist diriginte;

Marcu Elena – medic pediatru;

Ciobanu Irina - medic de familie;

Morari Tatiana – medic de familie;

Mămăliga Constantin –audit medical intern

Protocolul a fost discutat și aprobat la ședința medicală instituțională pentru aprobarea PCI.

Data elaborării protocolului: aprilie (Aprobat prin Ordinul directorului 510 din 14.04.2025) în baza:

- PCN-435 „Sindromul Klinefelter la copil”.”, Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1087 din 23.12.2024 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Sindromul Klinefelter la copil”

PARTEA INTRODUCATIVĂ

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,XXXXXY.

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.

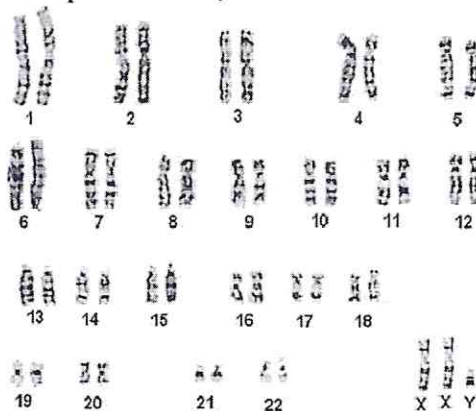


Figura 1. Varianta citogenetică clasică 47,XXY a SK

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.

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

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.

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. 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.

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.)

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 neinformativ și eficientizarea diagnosticului diferențial, testare prenatală și consilierea familiilor cu risc crescut pentru SK.

A.5. Elaborat: 2024

A.6. Revizuire: 2029

A.7. 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.8. 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,XXXY și 48,XXYY fiind prezentă în 1 la 17.000 la 1 la 50.000 nașteri de sex masculin. Incidența 49,XXXXY este de 1 per 85.000 la 100.000 de nașteri de sex masculin.

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

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.

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.

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.

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.

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, testiculele 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. 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.

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.

A.9. 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:

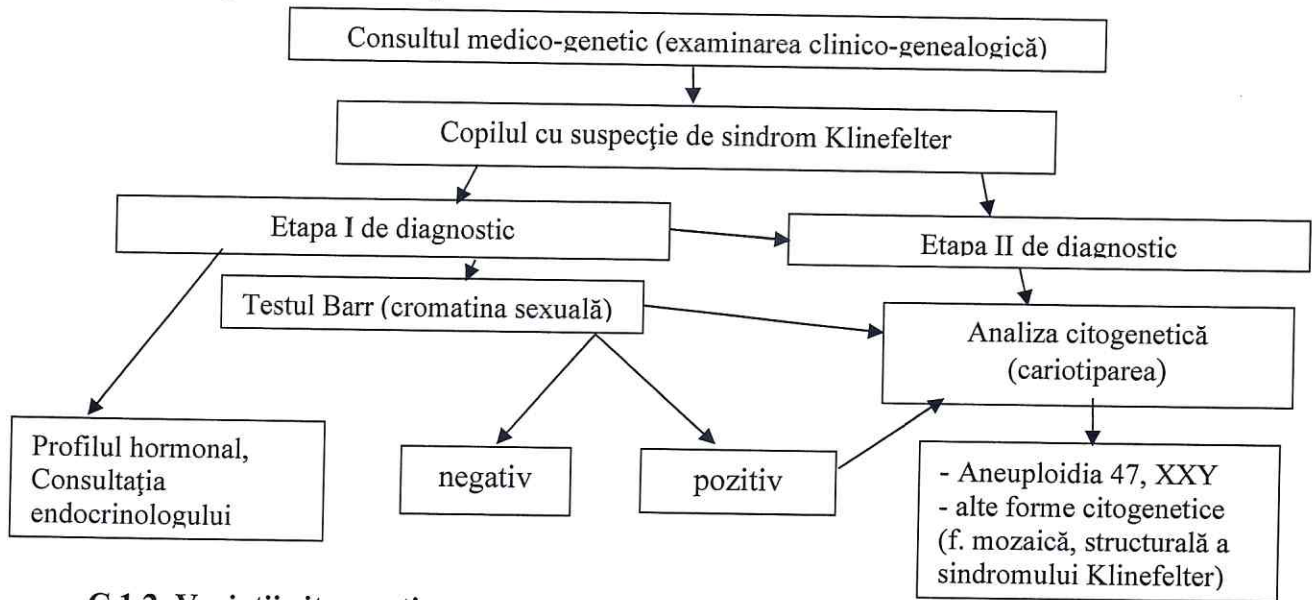
1. Un diagnostic prenatal de SK să fie confirmat de analiza cromozomială a sângelui periferic postnatal (recomandare puternică).
2. Cariotiparea convențională pe celulele sanguine periferice pentru diagnosticul SK (recomandare puternică).
3. Pacienții cu SK și/sau părinții lor să li se ofere consiliere 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

Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • 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 arătata 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 precoce ale SK este importantă pentru inițierea promptă a tratamentului 	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea factorilor de risc pentru SK • Colectarea anamnezei (<i>Caseta 4</i>) • Referirea gravidei la consultul medicului 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 <p><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.</p>
2. Referirea la consultația specialiștilor și/sau la spitalizare	<p>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.</p>	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Monitorizarea se va efectua obligatoriu sub controlul stării generale, investigațiilor clinice și paraclinice.</p>	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <p>Tratamentul de substituție (hormonal), după inițierea medicului endocrinolog. (<i>Caseta 10</i>)</p>

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de diagnostic clinic



C.1.2. Variații citogenetice

Variații citogenetice
<ul style="list-style-type: none">- 47,XXY:- 47,XXY/46,XY- 48,XXX,Y,rob(13;14)- 48,XXYY- 49,XXXXY [14, 15]

C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Anamneza

Caseta 1. Repere în aprecierea anamnezei
<ul style="list-style-type: none"> - 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.

Tabelul 1 Manifestările clinice ale Sindromului Klinefelter în diferite perioade ontogenetice

Perioada	Manifestările clinice ale Sindromului Klinefelter	
Post-natal	Fizice <ul style="list-style-type: none"> • Micropenis • Criptorhidie • Hipospadias • Pliul simian palmar (Notă: majoritatea persoanelor cu SK nu vor prezenta caracteristici fizice în timpul perioadei postnatale.)	De comportament <ul style="list-style-type: none"> • Anxios • Se supără ușor • Tip de personalitate introvertită (timid, pasiv) • Se obolesc ușor
Copilărie	<ul style="list-style-type: none"> • Tonus muscular scăzut • Înălțime relativă crescută ± brațe și picioare lungi • Etape de dezvoltare întârziate 	<ul style="list-style-type: none"> • IQ scăzut și întâzieri 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Probleme de imagine corporală • Stare depresivă

	<ul style="list-style-type: none"> • Pilozițiile faciale și pubiene cu repartizare feminină, vocea infantilă • Organele genitale: hipoplazia testiculelor și a penisului 	
Postpubertate	<ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastie • Hipogonadism • Infertilitate • Osteoporoză • Sindromul Metabolic, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Este posibilă agravarea unui număr de caracteristici expuși mai sus

C.2.1 Supravegherea pacienților

Caseta 2. Supravegherea bolii

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

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	Personal:
	<ul style="list-style-type: none"> • medicul de familie • asistent medical/asistentă medicală de familie
	Aparataj, utilaj:
	<ul style="list-style-type: none"> • taliometru • panglica-centimetru • cântar
	Medicamente pentru prescriere:
	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 și 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;

ASPECTE MEDICO-ORGANIZATORICE

Cerințele privind necesitatea intervențiilor diagnostic-curativă a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregătirii către investigațiile respective.

Investigația	Instituția unde se efectuează	Persoanele de contact
Consultația pediatru	IMSP CS Ungheni	Registratura (0236) 2-23-82
Consultația neurolog	IMSP IMsC	Registratura (022) 52-31-21 mama-copilul.md
Consultația ginecolog	IMSP SR Ungheni	Registratura (0236) 2-85-79
Consultația endocrinolog	IMSP SR Ungheni	Registratura (0236) 2-85-79
Ivestigații de laborator	IMSP CS Ungheni	cab 319, 320, 321

Procedura de pregătire diagnostic-curativă a pacientului:

1. Necesitatea efectuării investigațiilor, consultațiilor medicilor specialiști vor fi argumentate în cartela medicală (formular 025e).
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea investigației, consultației respective. Îndreptarea se completează de medicul de familie.

Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusive întoarcerea în instituție la locul de observare.

1. Programarea pacienților pentru investigații și consultații suplimentare, se efectuează în baza contractelor încheiate cu centrele de profil. Pacienții vor fi direcționați la persoana responsabilă, care asigură programarea acestora, prin SIRSMM sau contactarea telefonică a registraturii instituției medicale solicitate. Biletul de trimitere forma 027e va fi întregit în registrul de evidență.
2. La întoarcerea în instituție, la locul de observare, pacientul va prezenta medicului de familie rezultatele investigațiilor, consultațiilor efectuate și concluzia medicală în formularul 027e.

Cerințele față de organizarea circulației (trimiterii) pacientului.

1. Pacientul este obligat să respecte rîndul de programare, cu excepția cazurilor de urgențe medicale.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul investigațiilor.

1. Medicul de familie va explica pacientului necesitatea și scopul realizării investigației sau consultației respective, tehnica de pregătire, precum și modalitatea efectuării acesteia.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere, pentru evidența ulterioară.

1. Pacientul este informat despre necesitatea prezentării obligatorii la medicul de familie cu rezultatele investigației, pentru conduita în dinamică

Ghidul părintelui și copilului cu SK

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. Mai mult, pacienții cu SK pot fi mai ușor de excitați 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

- Terapie 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).