

Síndrome de Klinefelter



B. Juanes de Toledo

EAP Collado Villalba, Madrid. España.

PUNTOS CLAVE

- El síndrome de Klinefelter (SK) es la cromosomopatía sexual más frecuente (1-2/1000 nacidos vivos varones).
- Es debido a un cromosoma X añadido (47, XXY). El síndrome de Turner (45,X0) es mucho menos frecuente.
- Es la causa más frecuente de hipogonadismo hipogonadotrófico.
- Se estima que solo se diagnostica uno de cada cuatro pacientes con SK.
- Suelen ser más altos que la media, con cierto hábito eunucoide, y en la mitad de los casos presentan ginecomastia a partir de la pubertad.
- Suelen tener retraso del lenguaje, dificultades en el aprendizaje, problemas psicosociales y dificultad de relación con sus iguales.
- Tras el inicio de la pubertad a una edad normal, se desarrolla un fracaso testicular con baja producción de testosterona (T), hipogonadismo e infertilidad.
- Todos los pacientes con SK tienen testículos pequeños (≤ 6 ml en adulto).
- A la larga, estos pacientes presentan mayor morbimortalidad que la población normal por fallo hormonal testicular con disfunción sexual, y comorbilidad por alteraciones endocrinas, cardiovasculares, metabólicas, osteoporosis, enfermedades autoinmunes y trastornos conductuales y psiquiátricos. Asimismo, presentan mayor riesgo de cáncer de mama y tumores mediastínicos germinales.
- El diagnóstico precoz mejora la calidad de vida y posibilita un mejor tratamiento multidisciplinar.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Klinefelter (SK) fue descrito en 1942 por Klinefelter, Reifenstein y Albright en nueve adultos con ginecomastia, testes firmes y pequeños, azoospermia y elevación de la hormona folículo-estimulante (FSH) sérica¹.

En 1959, Jacobs y Strong describen la existencia de un cromosoma X extra (47, XXY) en los pacientes de SK². Este cariotipo clásico aparece en el 75% de los casos. En el año 2006, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica define el SK como un trastorno del desarrollo sexual secundario a una disfunción gonadal global genética, con alteración de las células germinales en época fetal, y de las células de Sertoli y Leydig a partir de la pubertad³.

Tras 70 años de su descripción original, el SK sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada por la existencia de mosaicismos, polimorfismos en los receptores androgénicos y alteraciones endocrinas heterogéneas, con diversas variaciones del fenotipo (además de las características típicas de elevación de la FSH y testes pequeños y firmes). Las variaciones del fenotipo dependen de la disfunción gonadal: varían desde signos de déficit hormonal en jóvenes hasta infertilidad en adultos, sin otros signos de hipogonadismo. También influye la falta de sospecha del SK por parte de los profesionales⁴.

En la infancia, los bajos niveles de andrógenos y la ausencia de producción de esperma, determinan que en la etapa prepuberal únicamente la criptorquidia y otras alteraciones asociadas puedan orientar al diagnóstico; y la mayoría de los pacientes con SK no reciben tratamiento hasta la edad adulta (cuando consultan por testes pequeños y/o infertilidad).

DIAGNÓSTICO POR EDADES

Un 64% de los SK nunca se diagnostica, el 10% se diagnostica prenatalmente y solo un 26% se diagnostica en edad pediátrica o adulta⁵.

En la **Tabla 1** se resumen los signos y síntomas del SK en las distintas etapas.

Etapa prenatal

Se diagnostica de modo casual en la amniocentesis realizada por edad materna elevada, no existen características ecográficas específicas ni marcadores serológicos de cribado. Un aspecto llamativo es que la interrupción voluntaria del embarazo en los SK diagnosticados prenatalmente llega hasta el 70%. La forma en que la información se transmite a los padres juega un papel crucial en esta decisión⁴.

Si el diagnóstico no se realizó prenatalmente, es muy poco probable que se realice en los primeros diez años (se estima que un 65-75% de los casos nunca se diagnosticará).

Etapa neonatal y lactancia

La mayoría no presenta signos clínicos característicos, aunque se ha descrito una mayor asociación a diversas malformaciones; además de las genitales (criptorquidia, micropene, escroto bífido, hipospadias), pueden presentar clinodactilia del quinto dedo, paladar hendido, hernia inguinal o hipotonía.

Etapa preescolar

No presentan dismorfias faciales características, pueden tener micropene, testes pequeños y mayor frecuencia de criptorquidia (riesgo relativo: 6,25%; intervalo de confianza del 95%: 3,97 a 9,84). El SK es la alteración genética más frecuentemente encontrada en criptorqui-

dias persistentes (aparece en el 1,6% de las unilaterales y en el 4,2% de las bilaterales)⁴.

Etapa escolar

Tienden a ser más altos que la media, con brazos y piernas largas, y cierto hábito eunucoide. Suelen presentar dificultades en el aprendizaje, en el lenguaje hablado comprensivo, en la lectoescritura y en las matemáticas, con un cociente intelectual normal. También muestran dificultades para expresar sus sentimientos y en su socialización, con mayor riesgo de desarrollar alteraciones de la conducta y problemas psiquiátricos. Conocer el diagnóstico es importante para:

- Orientar adecuadamente a la familia.
- Identificar problemas en el lenguaje y el aprendizaje, e iniciar precozmente el apoyo psicopedagógico y logopédico, mejorando las capacidades de comunicación y previniendo su aislamiento social.
- Monitorizar el periodo peripuberal y puberal con el fin de preservar la fertilidad e iniciar terapia androgénica antes de que se desarrollen los signos y síntomas de hipogonadismo.

Etapa puberal

El comienzo de la pubertad ocurre de manera espontánea a la edad habitual pero, desde su inicio, los testes se hacen más firmes y nunca alcanzarán el volumen normal (normalmente se detienen en 4-5 ml). Los niveles bajos de testosterona (T) alteran el cociente estradiol/testosterona, favoreciendo el eunucoidismo y la ginecomastia, con menor distribución del vello facial, corporal y genital. La ginecomastia (que aparece entre el 50-88% de los casos) es uno de los signos que llevan a los SK a consultar⁶. Conocer el diagnóstico en la pubertad es importante para:

Tabla 1. Signos de sospecha clínica en los distintos periodos de la vida⁵

Periodo	Signos
Prenatal	—
Al nacimiento	Criptorquidia, micropene, hipospadias, escroto bífido, clinodactilia del quinto dedo, paladar hendido, hernia inguinal, hipotonía
Preescolares	Testes y pene pequeños. Trastornos del habla y el lenguaje, brazos y piernas largas
Escolares	Trastornos del habla y del lenguaje, retraso escolar, dificultades psicosociales, alteraciones del comportamiento
Pubertad	Brazos y piernas largas, ginecomastia, vello facial, corporal y púbico escaso, aumento gradual de FSH y LH
Adulto	Testes pequeños y firmes, ginecomastia, vello escaso, infertilidad, disfunción sexual, síndrome metabólico

FSH: hormona folículo-estimulante; **LH:** hormona luteinizante.

- Prevenir las consecuencias a largo plazo de la insuficiencia gonadal.
- Conseguir una correcta mineralización ósea.
- Ayudar al desarrollo de la propia identidad psicológica y sexual.
- Prevenir la infertilidad, si es posible, por criopreservación de tejido testicular en la pubertad temprana y recogida de muestras de semen tan pronto como se pueda.
- Prevenir los signos y síntomas del síndrome metabólico.

Edad adulta

El adulto joven consulta por infertilidad o azoospermia y los adultos de mayor edad por signos secundarios al fallo hormonal testicular como disfunción sexual y comorbilidad con alteraciones endocrinas, cardiovasculares, metabólicas, osteoporosis y enfermedades autoinmunes. A esta edad ya existen alteraciones ecográficas testiculares por niveles elevados de gonadotropinas y la T sérica está en el rango inferior de la normalidad. La extracción de esperma testicular asociado a inyección intracitoplásmica de esperma ofrece la posibilidad de ser padres. El diagnóstico temprano posibilita:

- Conservar esperma en banco antes del comienzo de la azoospermia.
- Normalizar los niveles de T y de los caracteres sexuales secundarios. Aunque estudios recientes demuestran que el tratamiento con T puede tener efectos negativos sobre la fertilidad, se necesitan más estudios y ensayos clínicos⁷.
- Planificación de pareja adecuada, prevención de las comorbilidades y las complicaciones y mejora de la calidad de vida.

DIAGNÓSTICO

La única forma de confirmar el diagnóstico es objetivando un cariotipo 47, XXY o sus variantes (48, XXXY; mosaicismo 46, XY/47, XXY; y varones 46/XX por traslocación del factor determinante testicular del cromosoma Y al X).

Cuando dos o más cromosomas X están en una misma célula (como en mujeres sanas 46, XX o en disgenesias gonadales como el 47, XXY) solo uno es activo. El otro está inactivado y la cromatina X se puede ver como cuer-

po de Barr en la periferia del núcleo celular. Por esto, ante sospecha de SK se puede estudiar la cromatina de Barr en frotis de la mucosa bucal, que nos orientará al estudio del cariotipo y a la confirmación del SK⁸.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El SK es la causa congénita más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico. Otras causas congénitas son mutaciones del receptor de FSH y hormona luteinizante, criptorquidia, trastorno de la síntesis de andrógenos y distrofia miotónica. Entre las adquiridas, encontramos infecciones (orquitis), radiación, quimioterapia, trauma, torsión testicular, enfermedades crónicas, administración de ketoconazol, glucocorticoides, enfermedades autoinmunes e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, aunque muchos casos se consideran idiopáticos⁹.

TRATAMIENTO

Objetivos

- Evitar el daño psicológico y social.
- Optimizar el crecimiento.
- Desarrollo y mantenimiento de caracteres sexuales secundarios.
- Asegurar la libido y la potencia sexual normal.

Medidas terapéuticas

- Apoyo psicopedagógico y tratamiento logopédico.
- Tratamiento androgénico sustitutivo:
 - Dado que muchos se virilizan espontáneamente con normal producción de T hasta los 18 años, se puede esperar e iniciar el tratamiento cuando los niveles estén por debajo de los límites normales (invariablemente ocurre en la adolescencia tardía). Se aconseja la administración intramuscular a la edad adecuada de enantato de testosterona, 50 mg/mes durante el primer año; 100 mg/mes durante el segundo año; y 200 mg/mes durante el tercero¹⁰.
 - En caso de niños con baja producción de T y proporciones eunucoides, se podría instaurar tratamiento precoz con T depot a partir de los 11-12 años de edad ósea¹⁰.

- El tratamiento consigue mejorar la virilización (tamaño del pene, masa muscular, vello), disminuye el hábito eunucoide y la tendencia a ginecomastia, mejora el rendimiento escolar, favorece la autoestima y la sociabilidad, y disminuye la incidencia de osteoporosis y enfermedades autoinmunes.
- En caso de micropene, se recomienda instaurar tratamiento precoz en el periodo neonatal con T intramuscular (25 mg/mes en dos o tres meses) o por vía tópica (solución alcohólica de T al 1/1000 o solución alcohólica de dihidrotestosterona al 1%).
- Tratamiento quirúrgico de la criptorquidia, el hipospadias y la ginecomastia, cuando se requiera.

CASO CLÍNICO

Varón de 12 años y medio que consulta por aumento bilateral y simétrico de ambas mamas. No refiere ingesta de tóxicos, está en tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada por déficit de atención y retraso escolar (actualmente repite 5.º de Educación Primaria).

Antecedentes familiares: padre de 51 años, sano, con pubertad normal y talla de 178 cm. Madre de 50 años, sana, con talla de 163 cm y menarquia a los 14 años. Hermano de 15 años sano con criptorquidia tratada con orquidopexia a los 18 meses. Abuelos maternos fallecidos por cáncer.

Antecedentes perinatales: gestación normal de 40 semanas, cesárea electiva por sufrimiento fetal agudo por desproporción fetomaterna. Peso al nacer: 3200 g, talla al nacer: 50 cm. Criptorquidia bilateral. Orquidopexia bilateral a los dos años. Seguimiento en consulta de Neurología pediátrica por retraso escolar diagnosticado de retraso madurativo de etiología perinatal, y déficit de atención.

Exploración física: peso, 46 kg; talla, 152 cm (P75). Hábito marfanoide. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Exploración neurológica sin alteraciones. Ginecomastia bilateral. Pubarquia III, axilarquia II. Testes de 3 cc, de consistencia firme. Edad ósea de 12 años.

Ante la sospecha de SK se deriva al Servicio de Endocrinología, donde se realiza cariotipo con el resultado de 47/XXY.

CONCLUSIONES

El conocimiento básico de los aspectos genéticos, endocrinos, psicológicos y sociales del SK es limitado. Incluso su manejo y tratamiento básicos todavía están por desarrollar.

Como resumen, nunca es demasiado tarde para el diagnóstico. Cuanto más precoz sea este, mayor beneficio se obtendrá. El tratamiento hormonal precoz en la infancia es todavía debatido y necesita estudios controlados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Síndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942;2:615-27.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959;183:302-3.
3. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex*. 2006;118(2):e488-500.
4. Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D, Granato S, Gandini L, Isidoro AM, *et al*. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction*. 2010;16:434-40.
5. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo PR, Usher JS, *et al*. Clinical presentation of Klinefelter's Syndrome: differences according to age. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:324835.
6. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter Syndrome: nacional registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):622-6.
7. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol*. 2009;182:1108-13.
8. Juul A, Aksglaede L, Bay K, Grigor KM, Skakkebaek NE. Klinefelter syndrome: the forgotten syndrome. *Acta Paediatrica*. 2011;100:791-2.
9. Zinder PJ. Causes of primary hypogonadism in males. En *UpToDate*. Wolters Kluwer. Helath. Last updated: dic 12, 2011.
10. Mayayo E, Labarta JI, Tamparillas M, Puga B, Fernández Longas A. Síndrome de Klinefelter: una patología frecuente pero poco diagnosticada en la edad pediátrica. *Hormona factores crecimiento*. 2000;4(2): 247-9.