

SÍNDROME DE KLINEFELTER: UNA PATOLOGÍA FRECUENTE PERO POCO DIAGNOSTICADA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

E. Mayayo; J.I.Labarta; M. Tamparillas **; B. Puga *; A.Ferrández Longás.

Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

- *Centro de Crecimiento "Andrea Prader". Diputación General de Aragón. Zaragoza.
- ** Sección de Genética. Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Publicado en la revista "HORMONA FACTORES CRECIMIENTO" vol. IV , núm 2; abril-noviembre 2000

INTRODUCCION

El Síndrome de Klinefelter (SK) es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrofo en el varón. Fue descrito inicialmente en 1942 como síndrome caracterizado por hipogonadismo hipergonadotrofo, esterilidad por azoospermia, testículos pequeños y ginecomastia. Posteriormente se observó el cariotipo 47XXY definiéndose el Síndrome de Klinefelter como una disgenesia gonadal con un exceso de gonosomas, dos o más cromosomas X y uno o más cromosomas Y. La presencia de un cromosoma X de más es el factor etiológico fundamental del SK.

La frecuencia del SK es de 1 caso por cada 1000 recién nacidos varones pero se estima que su frecuencia es mayor, posiblemente en torno a 1 caso por cada 500 concepciones masculinas. La prevalencia del SK es mayor en determinados grupos de población como pacientes psiquiátricos o en consultas por infertilidad; entre varones con retraso mental moderado su frecuencia es 8 casos por 1000. A pesar de su elevada frecuencia se diagnostica poco en la infancia debido a la pobreza o ausencia de sintomatología clínica en la edad prepuberal. En una encuesta realizada en el año 1993 en once centros de Francia de Endocrinología Pediátrica, sobre la experiencia de 10 años, se comunicaron un total de 53 casos de SK, de los cuales solamente 23 (39,6%) habían sido detectados antes de la pubertad. El SK puede tener implicaciones físicas, intelectuales y psicosociales, que obligan a realizar un mayor esfuerzo en su detección en la edad pediátrica en aras a adoptar las medidas preventivas que eviten o palien sus efectos.

La anomalía cromosómica más frecuente es la fórmula 47XXY (80%) pero se han descrito otras variantes: cariotipo normal, 48 XXXY, mosaicismos (47XXY/46XY; 47XXY/46XX; 47XXY/46XY/45 X) y formas con varios gonosomas X ó Y (48XXYY o 47XXY/46XX/poli X). Son varones con masa de Barr positiva. La aparición de más de dos cromosomas X ocasiona una patología que se diferencia del cuadro clásico y se denomina polisomías X del varón (48XXXXY, 49XXXXXY). La fórmula XXY es secundaria a la no disyunción del cromosoma X durante la primera o segunda división meiótica de la

gametogénesis o por no disyunción mitótica del cigoto. En el 53% de los casos ha ocurrido una no disyunción paterna en la primera división meiótica, el 34% es por una no disyunción materna en la primera división meiótica y el 9% es por una no disyunción materna en la segunda división meiótica. Solamente el 3% es debido a una no disyunción de la mitosis del cigoto. El hecho de que los errores paternos y maternos contribuyan en un porcentaje similar a los fenómenos de no disyunción de los gametos contrasta con la mayor frecuencia de errores maternos en otras aneuploidias autosómicas como la trisomía 21. Esto es importante desde el punto de vista del consejo genético pues la mayoría de las veces no se puede afirmar que una familia afecta tenga más probabilidades de presentar un nuevo caso por fenómenos de no disyunción que la población general. La frecuencia de SK aumenta con la edad materna, al existir una asociación entre edad materna y frecuencia de alteraciones en la primera meiosis, pero no con la edad paterna.

CLINICA

Las manifestaciones clínicas del SK varían con la edad. Conceptualmente los mosaicismos tienen una forma más moderada de presentación clínica y es frecuente que pasen desapercibidos hasta la edad adulta. En la tabla 1 se exponen las principales características clínicas y anomalías asociadas.

Prepubertad

Generalmente el SK suele pasar desapercibido durante la época prepuberal ya que no tiene sintomatología clínica y los signos clínicos pueden estar ausentes. Antes de la pubertad el SK suele presentarse de 3 formas:

Asintomático o con ligeras alteraciones en el fenotipo

Lo más característico del SK es su patrón de crecimiento. Presentan una talla elevada que se manifiesta ya al cabo de pocos años situándose generalmente por encima de la talla diana o genética y en la que hay un predominio del segmento inferior sobre el superior. La talla al nacimiento es normal y la velocidad de crecimiento suele aumentar a partir de los 4-5 años. La maduración esquelética es generalmente acorde a la edad cronológica. Algunas variantes de SK se asocian con talla baja como 49XXXXY y varones 46XX. Igualmente se ha comunicado la asociación de SK con déficit de GH con buena respuesta al tratamiento con rhGH.

El crecimiento postnatal ha sido estudiado por *Ratcliffe et al* en un estudio longitudinal escocés sobre 18 casos diagnosticados al nacimiento mediante screening neonatal. En lo que se refiere al nacimiento los niños con SK presentan una talla, peso y perímetro cefálico normales si bien discretamente inferiores a la población control (50,7 cm, 3,23 Kg y 34,5 cm. respectivamente). Postnatalmente presentan un mayor crecimiento de los huesos largos, no así del perímetro cefálico; en el periodo prepuberal la talla y la velocidad de crecimiento están por encima de la media, mientras que el estirón puberal y el tempo de la pubertad son semejantes a la población control. La talla final se

situa en 186,2 cm, mayor que la población control y menor que la población XYY. El incremento de talla de los SK se debe sobre todo, pero no únicamente, a un incremento en el segmento inferior, que está ya presente a los 3-4 años de edad, ya que también existe una mayor talla sentada y una mayor braza a partir de los 5,5 años. El peso se mantiene semejante a la población normal hasta los 5-6 años de edad, pero a partir de ese momento se sitúa por encima del percentil 50; ello es debido no solamente a una mayor talla sino también a un mayor acúmulo de grasa subcutánea como lo demuestran los pliegues grasos tricipital y subescapular que se encuentran por encima de la media.

En ocasiones se puede apreciar una dismorfia facial discreta con epicantus, mentón pequeño, hipertelorismo, blefarofimosis, raíz nasal hundida y orificios nasales antevertidos. También pueden existir alteraciones dentarias asociadas consistentes en malposición dentaria, taurodentismo (aumento de la pulpa dental y cubierta dentaria fina) y disminución del espesor del esmalte o de la dentina. El taurodentismo está presente en más del 40% de casos de los SK y es más frecuente en los casos con más de un cromosoma X extra. Pueden producirse asimismo alteraciones esqueléticas como cifoscoliosis, clinodactilia, acortamiento del 4º metacarpiano, cúbito valgo, bloqueos vertebrales, hemivertebbras, sinóstosis radiocubital, pectus excavatum y coxa valga. La sinóstosis radiocubital se asocia con más frecuencia con los cariotipos 48XXYY, 48 XXXY y 49 XXXXY.

Alteraciones neuropsicológicas

Si bien la inteligencia suele ser normal la puntuación del global del cociente intelectual puede estar disminuida sobre todo por afectación del área verbal. El retraso en el lenguaje puede ser precoz, tienen dificultades en el aprendizaje y todo ello se manifestará con un fracaso escolar. El área de la lectura y la comprensión oral están afectadas, pueden tener menor memoria para hechos recientes y es frecuente la dislexia y el déficit de atención. Sin embargo se ha visto una correlación positiva entre la capacidad intelectual de los pacientes con la de sus hermanos. Los pacientes con cariotipo 48XXXXY o 49 XXXXY tienen un retraso mental mucho más marcado y presentan una facies más dismórfica.

Alteraciones de los genitales externos

En ocasiones la presencia de criptorquidia, uni o bilateral, escroto hipoplásico, micropene, o malformaciones de los genitales como hipospadias lleva a sospechar el SK. Habitualmente durante los años prepuberales el desarrollo sexual es normal y las alteraciones de los genitales externos son poco frecuentes. En la serie escocesa fue necesaria la orquidopexia en el 37% de los casos y un porcentaje similar presentó un escaso crecimiento del pene en la época prepuberal.

Edad puberal y adolescencia

Se observa generalmente un desarrollo puberal espontáneo, pudiendo ser normal el comienzo de la pubertad, o más raramente estar retrasado. En cualquier caso, la pubertad no es progresiva ya que los testículos permanecen pequeños, entre 3 y 6 ml., siendo de consistencia firme a la palpación. El grado de virilización suele ser satisfactorio con pene de tamaño normal y pubarquia y axilarquia normales. Los niveles plasmáticos de testosterona están dentro de la normalidad durante las primeras fases de la pubertad pero a partir del estadio III se encuentran en los límites inferiores ya que al existir una insuficiencia testicular no presentan el incremento puberal característico por lo que progresivamente se hacen insuficientes. Suelen tener una proporciones eunucoides con una relación entre segmento inferior/segmento superior >1 o una envergadura mayor que la talla. El hecho de que el hábito eunucoide este presente ya prepuberalmente indica que no es debido a una deficiencia de andrógenos, pues el eje hipofisotesticular funciona con normalidad prepuberalmente, sino que más bien es consecuencia de la alteración cromosómica. El crecimiento estatural suele persistir durante más tiempo debido al cierre tardío de los cartílagos de crecimiento lo que contribuye a alcanzar una talla final alta y habitualmente superior a la talla genética. La función sexual suele ser aparentemente normal y casi la totalidad de los pacientes tiene infertilidad por azoospermia, aunque se han descrito casos de espermatogénesis incompleta y de paternidad en mosaicismos.

Presentan ginecomastia, uni o bilateral hasta en un 60% de los casos debido a una relación estradiol/testosterona elevada. El mecanismo patogénico no se conoce completamente. Existe una mayor conversión periférica de testosterona en estradiol pero lo más determinante es una menor producción de testosterona por el testículo, que junto a la existencia de niveles elevados de globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG), indirectamente estimulada por los niveles elevados de estrógenos, determinan una disminución de la testosterona libre. Suelen presentar una obesidad moderada, más acentuada en la cintura pélvica, que facilita la aromatización periférica de testosterona en estradiol.

Se han descrito casos de pubertad precoz en pacientes con SK y para algunos autores la asociación de pubertad precoz y SK es más frecuente que la esperada por mera coincidencia. La pubertad precoz se manifiesta por aumento del tamaño del pene, pubarquia precoz, aumento de la velocidad de crecimiento, edad ósea acelerada y niveles de LH y testosterona en rangos de pubertad con testes pequeños. Esta pubertad precoz puede ser debida a procesos tumorales, especialmente tumores embrionarios como teratomas intratorácicos productores de Beta-hCG, pero también se han descrito casos de pubertad precoz idiopática en el SK. La presencia de una pubertad precoz idiopática no tratada en el SK lleva a una normalización del crecimiento, ya que al existir un mayor crecimiento del tronco que de las extremidades produce una normalización de las proporciones corporales no existiendo hábito eunucoide, y de la talla final haciendo que sea más semejante a su talla genética y a la media poblacional. Dada esta asociación de pubertad precoz y SK algunos autores aconsejan hacer cariotipo en aquellos pacientes con pubertad precoz

idiopática y testes discordantes y pequeños que no progresan paralelamente. Se desconocen los mecanismos responsables de la presencia de pubertad precoz idiopática en varones con SK pero posiblemente estaría relacionado con una alteración en los mecanismos de retroalimentación negativa a nivel del gonadostotato. En el SK la mayoría de las veces la pubertad precoz central es idiopática y no tumoral, a diferencia de lo que ocurre en los varones normales XY donde la causa tumoral es más frecuente que la idiopática. Posiblemente la presencia de un cromosoma X de más predispone a estos pacientes a un gonodostato "femenino" con un inicio adelantado de la pubertad, lo que explicaría el mayor número de casos idiopáticos remediando el patrón de pubertad precoz femenino. Esta hipótesis coincide con la observación de que en el SK la edad media y la intensidad del pico de velocidad del crecimiento es intermedio entre lo observado para chicos y chicas normales. Otros autores ponen en duda esta mayor frecuencia de pubertad precoz en el SK y encuentran una correlación entre la severidad del retraso psicomotor y la incidencia de pubertad precoz por lo que sostienen que el adelanto puberal en estos pacientes es inespecífico y semejante al que ocurre en otros cuadros neurológicos con retraso mental.

En la adolescencia y en la edad adulta pueden asociar trastornos de conducta y manifestar apatía, inseguridad, menor autoestima, falta de iniciativa y transtornos emocionales y de la personalidad como hiperactividad, agresividad e incapacidad de controlar sus impulsos. Estos trastornos psicoemocionales aparecen con más frecuencia si no se adoptan las medidas terapéuticas oportunas.

Edad Adulta

En la edad adulta presentan los signos y síntomas completos de un hipogonadismo como son atrofia testicular, disminución de la líbido, impotencia, infertilidad, menor masa muscular y vello corporal escaso. Síntomas no específicos del SK incluyen tendencia a la fatiga. En esta edad el diagnóstico es más sencillo pero los transtornos psicoconductuales ya están establecidos y será más difícil establecer medidas terapéuticas. Para algunos autores transtornos psiquiátricos como ansiedad, neurosis, psicosis o depresión son relativamente frecuentes en el SK.

Signos mayores	%
Testes pequeños	100
Gonadotrofinas elevadas en la pubertad	92
Azoospermia	90
Vello pubiano disminuido	88
Talla alta con eunocoidismo	81
Retraso mental	51
Ginecomastia postpuberal	41
Anomalias asociadas	
Cúbito valgo, sinostosis radiocubital, coxa valga, pectus excavatum	

Clinodactilia, cuarto metacarpiano corto	
Hipertelorismo, paladar ojival, paladar hendido, micrognatia, disformia y alteraciones dentales, mentón pequeño, mandíbula triangular, epicantus	
Criptorquidia, escroto bífido, hipospadias, micropene	
Distrofía muscular, fatiga, varices	
Cardiopatías congénitas, tetralogía de Fallot, enfermedad de Ebstein, comunicación interventricular	
Trastornos de conducta	

Tabla 1. Características clínicas, frecuencia (%) y anomalías asociadas en el Síndrome de Klinefelter (2)

ANATOMIA PATOLOGICA

La biopsia testicular muestra alteraciones progresivas con la edad. Antes de la pubertad se observa disminución del número de espermatogonias, pero tanto el tubo como la basal y el intersticio suelen tener un aspecto normal. En la edad puberal desaparecen las espermatogonias y se inicia progresivamente la esclerosis e hialinosis tubular que determina la pérdida de células de Sertoli. Suele existir hiperplasia de las células de Leydig que aparecen formando acúmulos pero se comportan como hipofuncionantes. En la edad adulta la atrofia testicular se manifiesta por hialinización, esclerosis y fibrosis de los tubos seminíferos que llevan a la pérdida del epitelio germinal y a la ausencia de espermatogénesis (azoospermia). Los pacientes con mosaicismos XY/XXY presentan hallazgos anatomopatológicos variables ya que entre 14%-61% de los tubos seminíferos estudiados contienen espermátidas maduras que explicarían los casos descritos de fertilidad (14)

MANIFESTACIONES ASOCIADAS

La morbilidad está aumentada en los pacientes con SK. Tiene mayor frecuencia de la obesidad, hiperlipemia e insulinoresistencia. Es frecuente la osteoporosis por la deficiencia de andrógenos; los adultos con SK presentan un menor contenido mineral óseo en comparación con los controles debido a una menor ganancia de masa ósea durante la adolescencia. Se ha visto una correlación positiva entre los niveles de testosterona libre y la densidad mineral ósea. El tratamiento con testosterona, si se inicia antes de los 20 años, mejora la ganancia de masa ósea, pues estimula la formación de osteoide y la mineralización ósea. Pero si se inicia tarde el beneficio será menor aunque evitara una pérdida precoz de masa ósea.

Tienen mayor mortalidad por procesos neoplásicos que la población normal. Si bien un estudio reciente de una cohorte de 696 casos de SK no encuentra una mayor incidencia de neoplasias de lo esperado (19). En este estudio se encuentra una mayor incidencia de neoplasias en relación a la típicamente esperada para los tumores pulmonares, mediastínicos y sarcomas, mientras que existe una menor incidencia de tumores genitales de próstata y testículo. Por edades se encuentra una mayor incidencia de neoplasias entre los

15 y 30 años, especialmente a costa de los tumores mediastinicos de celulas germinales(19).En algunas series se describen procesos ceoplasticos hasta en 1,6% de los pacientes con SK(20).Entre las neoplasias que se han asociado con el Sk en la infancia destacan la leucemia aguda linfocitica, leucemia cronica mieloide, linfomas y otros sindromes mieloproliferativos (21,22) pero no existen datos suficientes a nivel epidemiologico que permitan afirmar que sean mas frecuentes en el Sk que en la poblacion general(19).El riesgo d e cancer de mama es 20 veces superior que en la poblacion normal.La etiologia del cancer de mama en el Sk es probablemente multifactorial y no completamente conocida.Se el ha querido relacionar con una ginecomastia prolongada, alñetaraciones en los estrioides sexuales con un exceso relativo de estrogenos o bien aneuploidia celular.

Se han descrito casos de tumores mediastinicos de celulas germinales productoras de hCG que pueden ocasionar un cuadro de pubertad precoz periferica. La inciidencia de tumores embrionarios, especialmete de localizacion mediastinica, son mas frecuentes en el SK que en la poblaion general. Los pacientes con SK representaban el 21 y 22 % de todos los casos de tumoeres mediastinicos de celulas germinales (23,24). Se estima que este tipo de tumores es 30 a 50 veces mas frecuentes en el SK que en la poblacion general (25). Igualmente es llamativo en el SK la frecuente localizacion extragonadal, principalmente mediatino pero tambien en el sistema nervisos central, ya que en la poblacion general los tumores de celulas germinales son habitualmente de localizacion gonadal (26). El origen de estos tuores de debe a una migracion aberrante e incompleta de las celulas germinales primordiales desde el endodermo del saco vitelino hasta la region urogenital, pero el motivo de su mayor incidencia se desconoce. Esta p`roduccion excesiva de beta-hCG puede detrerminar un mayor desarrollo del voumne testicular y una mayor produccion de testodterona. Se recomienda el screening de beta-hCG en auquellos casos con SK con pubertad de inicio adelantado y volumen tetsicular y niveles de testosterona aparebntemente normales(26). La localizacion mas frecuente de los tumores embrionarios extragonadales es el mediatino(71%) siendo el teratoma y el coriocarcinoma los mas frecuentes.

Existe una prdisposicion a tener enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso, artritis reumatoide o sindrome de Sjogren mayor que en la poblacion general y ello este posiblemente relacionado con el deficit de androgenos y el exceso de estrogenos, dado que los androgenos protegen y los estrogenos favorecen los fenomenos de autoinmunidad. Igualmente se ha encontrado una disminucion de los linfocitos supresores en el SK. Aproximadamante un 10% de los SK presentan anticuerpos antitiroglobulina positivos(27).

Tambien se ha descrito asociacion del SK con distrofia muscular y con incontinenia pigmenti(2). Existe un aumento en la frecuenciay severidad de ulceras por estasis venoso y varices que a su vez puede facilitar la enfermedad tromboembolica. Puede ser frecuente el temblor esencial. Se ha descrito la asociacion entre 47XXY y sindrome de X-fragil con mayor frecuencia de la esperada(28) Se ha descrito un disregulacion hipotalamo-hipofisiaria en el eje tiroideo por presentar unos niveles de TSH inferiores a los controles que se han

querido relacionar con las alteraciones de las hormonas sexuales.(29). Para algunos autores existiría una menor reserva de hormonas torideas(4). En los varones poliX la mortalidad por la enfermedad cerebrovascular es mayor que en la población normal, por enfermedad aortica valvular y rotura de aneurismas (30).

VARIANTES DEL SINDROME DE KLINEFELTER

Isocromosoma Xq

Un pequeño porcentaje de pacientes muestran alteraciones estructurales de uno de los cromosomas X. La frecuencia del isocromosoma del Xq en los pacientes con SK se estima en un 0,35-0,87%. Existen en la literatura casos de SK que presentan una anomalía tipo isocromosoma de los brazos largos del cromosoma X (47,Xi(Xq) Y) y si bien presentan los rasgos típicos del SK existen algunas diferencias clínicas revelantes especialmente en los que se refiere a la talla y al desarrollo intelectual. A diferencia del SK clásico, estos casos presentan talla normal, presentando una talla final semejante o discretamente inferior al promedio de control y desarrollo intelectual normal (31). Esta observación implicaría que la talla alta del SK se relaciona con una duplicación del material cromosómico Xp y se ha hipotetizado que una duplicación del gen SHOX podría explicar este hipercrecimiento(32). Por ello se piensa que la presencia de un isocromosoma Xq en el SK se asocia con mejor pronóstico en términos de talla y desarrollo intelectual que es importante conocer para poder establecer un pronóstico adecuado(33).

Mosaicismos y polisomias X

Los mosaicismos y las polisomias X se conocen como "variantes del SK" y están presentes en un 10-20% de los pacientes. El mosaicismo más frecuente es el 46XY/47XXY siendo rara la aparición de más de dos líneas celulares; se debe a la coexistencia de un error en la disyunción en la primera división meiótica en la gametogénesis con una no disyunción postcigótica. Los mosaicismos presentan una forma clínicamente atenuada y en casos 46XY/47XXY se han descrito casos con descendencia. Los pacientes son poliX (48XXXY, 48XXYY o 49XXXXY) se presentan con un marcado hipogonadismo con criptorquidismo, retraso mental, dismorfia facial y anomalías esqueléticas con retraso del crecimiento y baja talla. La polisomía 49XXXXY (tres cromosomas X extras) fue descrita por Fraccaro y se caracteriza por bajo peso al nacer, microcefalia, dismorfia craneofacial, hipogonadismo marcado (micropene, escroto hipoplásico, criptorquidia), atrofia testicular con escasas células de Leydig, malformaciones viscerales (renales) y óseas (sinostosis radiocubital con dificultad de los movimientos del codo, deformidades vertebrales)(34).

Varones XX

Este síndrome presenta una disgenesia gonadal semejante al S.K. que hace estériles a los pacientes. El mecanismo patogénico consiste en un intercambio normal entre los cromosomas X e Y durante la meiosis paterna y en la mayoría de los casos se demuestran fragmentos de cromosoma Y traslocados en el

brazo corto del cromosoma X y/o se detecta la presencia del gen SRY que codifica el factor determinante de la diferencia con testicular. El cuadro clínico es semejante al SK; es frecuente el hipogonadismo e incluso al ambigüedad genital y es más rara la presencia de trastornos de conducta y de retraso mental(34)

DIAGNOSTICO

La sospecha de SK puede realizarse de forma sistemática y precoz, mediante su "screening" neonatal estudiando la cromatina X o masa de Barr en la mucosa bucal. El exceso de cromosomas X hace que los individuos afectados de SK sean cromatin positivos detectándose en ellos una masa de cromatina, teñible con orceína acética tras ser fijada con una solución de éter y alcohol, en la periferia del núcleo, en yuxtaposición a la superficie interna de la membrana nuclear, de una micróvira de diámetro. El número máximo de cromatinas X es de uno menor al número de cromosomas X existentes en el individuo. Mediante este método sencillo puede realizarse un despistaje sistemático que puede incluirse en los programas de "screening" neonatal, y que puede resultar conveniente dadas las dificultades existentes en la sospecha clínica del SK y dadas las implicaciones físicas, intelectuales, y psicosociales del síndrome. La detección de un varón cromatin positivo exige siempre la práctica de un cariotipo para confirmar el SK. En ocasiones y en la actualidad cada vez más frecuente se pueden detectar por diagnóstico prenatal al estudiar el cariotipo fetal.

La sospecha diagnóstica se realiza mediante la valoración clínica y los estudios hormonales. La valoración clínica requiere una anamnesis tanto familiar como personal en la que se deben investigar las tallas familiares, antecedentes del embarazo y parto, longitud y peso al nacer, anomalías de los órganos genitales, estigmas malformativos, desarrollo psicomotor, rendimiento escolar, carácter y conducta. En el examen físico es importante una somatometría completa, que comprenda también la medición de los segmentos corporales y maduración ósea, la evaluación del estadio puberal, que incluya la medición del volumen testicular, y un examen general.

Aunque la disfunción testicular endocrina ya está presente en la época fetal, ya que los niveles de testosterona en los recién nacidos con SK son inferiores a la población normal, el eje hipofisogonadal funciona con normalidad hasta la pubertad (13) y su estudio ofrece poco rendimiento como herramienta diagnóstica durante la infancia. Los niveles séricos de gonadotropinas, tanto basales como tras estímulo con LHRH, suelen ser normales o discretamente elevados. Los niveles de testosterona son apropiadamente bajos como corresponden a la prepubertad y responden a la estimulación con hCG. En la pubertad, a partir de los doce-catorce años se incrementa el nivel plasmático de FSH mientras que los niveles de LH pueden ser normales o estar ligeramente elevados y la testosterona es normal o se sitúa en el límite inferior de la normalidad, siendo débil su respuesta a hCG. En la edad adulta, los niveles séricos de LH y FSH, tanto basales como tras estímulo con LHRH, están elevados como es propio de un hipogonadismo hipergonadotrofo,

mientras que los niveles de testosterona basal y tras hCG están claramente disminuidos. Los niveles de testosterona total pueden estar falsamente normalizados al existir un aumento de la globulina transportadora de los esteroles sexuales, pero los niveles de testosterona libres están disminuidos y reflejan mejor la insuficiencia endocrina testicular existente(35). Estudios recientes demuestran que los niveles de inhibina B, que es la forma activa de la inhibina que se producen en las células de Sertoli, se correlacionan muy bien con el estado funcional de las células de Sertoli y en los pacientes con SK se encuentran claramente disminuidos(36). El diagnóstico diferencial se plantea con las otras entidades que cursan con hipogonadismo masculino y especialmente con el hipogonadismo hipergonadotropo congénito o adquirido. El diagnóstico exige ineludiblemente la confirmación mediante cariotipo. En algunos mosaicismos puede darse el caso de que el cariotipo de sangre periférica sea 46XY a pesar de presentar los signos y síntomas propios del SK; en estos casos puede estar indicado la biopsia testicular en donde además de la anatomía patológica, que ayudaría a realizar el diagnóstico, se puede

determinar el cariotipo de las células testiculares y demostrar la ausencia de un cromosoma X de más.

TRATAMIENTO

Entre los objetivos del tratamiento del SK destacan los siguientes: evitar el daño psicológico y social; desarrollar y mantener los caracteres sexuales secundarios, optimizar el crecimiento; asegurar libido y potencia sexual normal y tratar las anomalías asociadas si se presentan. La realización de un diagnóstico precoz es fundamental para poder realizar un seguimiento de la esfera psicomotora, instaurar medidas preventivas si es necesario, orientar adecuadamente a la familia y realizar un apoyo escolar y psicológico individualizado. Es importante el seguimiento psicológico para instaurar medidas lo más precozmente posible; si se detecta retraso del lenguaje se deben instaurar medidas rehabilitadoras como logopedia(37).

Para la inducción y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios se aconseja administrar a la edad adecuada un tratamiento de testosterona por vía intramuscular 50 mg/mes durante los primeros 6-12 meses, 100 mg/mes durante el 2º año y 200 mg/mes durante el 3º año. Dado que muchos niños se virilizan espontáneamente con normalidad, pues presentan una producción de testosterona suficiente hasta los 18-20 años de edad, se podría esperar la iniciación del tratamiento determinando los niveles séricos de testosterona hasta que se sitúen por debajo de los límites normales que invariablemente ocurrirá en la adolescencia tardía (38). No obstante, muchos autores son partidarios de la instauración de un tratamiento precoz de testosterona depot, a partir de los 11-12 años de edad o sea, a una dosis de 50 mg cada 4 semanas, especialmente en aquellos niños con producción escasa de testosterona y

proporciones eunucoideas para ir aumentando gradualmente la dosis en función de la situación del paciente (39). Ello se ha asociado con una mejor virilización puberal (tamaño del pene, masa muscular, vello), crecimiento normal (se atenúa el hábito eunucoide), menor tendencia a desarrollar ginecomastia, mejor rendimiento escolar, mejoría en la esfera psicoemocional, pues tienden a ganar autoestima y sociabilidad, y supone además un factor protector frente a la osteoporosis y a las enfermedades autoinmunes (40). En cualquier caso la instauración de tratamiento con testosterona en un adolescente será individualizada y dependerá del grado de virilización del adolescente, de sus niveles de testosterona, de su densidad mineral ósea y de su adaptación psicoemocional pero se aconseja no demorar su inicio más allá de los 18-20 años. En la edad adulta todos necesitarán tratamiento que se basa en la administración de preparados depot de testosterona a una dosis entre 250 mg cada 2-3 semanas y se aconseja mantenerlo de por vida. En la actualidad se disponen de otros preparados y de otras vías de administración de testosterona, como puede ser vía transdérmica, pero todavía la experiencia es limitada.

El tratamiento de las anomalías asociadas depende obviamente de la naturaleza de las mismas. En el caso de anomalías de los órganos genitales como criptorquidia e hipospadias se requiere el tratamiento médico y/o quirúrgico oportuno al igual que si se produce ginecomastia. El micropene precisa de tratamiento precoz, ya en el periodo neonatal, con testosterona, bien por vía i.m. (enantato de testosterona depot: 25 mg/4 semanas, 2-3 veces) o por vía tópica (solución alcohólica de testosterona al 1 por mil, o solución alcohólica de dihidrotestosterona al 1%) (41).

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL MIGUEL SERVET

Un estudio reciente sobre el crecimiento y desarrollo longitudinal-transversal espontáneo que incluye 60 pacientes, desde los 0,1 años a los 19 años de edad, realizado por la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza nos ha permitido conocer mejor sus características de crecimiento (42,43). La talla media (figura 1) es normal en relación a la población general. Está por debajo de la media desde los 0,1 años hasta los 4 años de edad (entre -0,5 y 0,0 DE). Desde los 2 a los 6 años la talla media experimenta un incremento progresivo situándose en 0,6 DE. Durante el periodo puberal se mantiene estable en torno a 0,6 DE y ligeramente por encima de la media (entre 0,1 y 0,6 DE) en la postpubertad. La velocidad de crecimiento (figura 2) está por encima de la media durante toda la rática totalidad del periodo de crecimiento postnatal. El dato más llamativo es la evolución de la talla para la talla genética (figura 3) que se mantiene claramente por encima de la media durante todo el crecimiento situándose desde los 3-4 años hasta el final entre 1 y 2 DE. La talla final (n:5) y casi final (n:6) fue de 180,3 mas-menos 5,1 cm. En nuestra experiencia la edad media de comienzo de la pubarquía, constatada en 19 pacientes fue de 12,9 mas-menos 1,7 años, similar a la de los controles. La edad de comienzo de la pubertad (volumen testicular de 4 ml) observada en 14 pacientes fue superior a los controles (13,4 mas-menos 1,4 vs 12,1 mas-menos 0,8 años, respectivamente, $p < 0,005$). El desarrollo de la pubertad, como es característico en este

síndrome, fue incompleto ya que el volumen testicular alcanzado, no superó los 8 ml, salvo en un paciente.

Aparte de la sospecha clínica, que tiene muchas limitaciones, existe la posibilidad de detectarse de forma sistemática y precoz mediante su "screening" estudiando la cromatina X o masa de Barr en la mucosa bucal (44). El exceso de cromosomas X hace que los individuos afectados del síndrome sean cromatín positivos, mediante este método el Servicio de Genética del Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza ha estudiado desde 1980 a 1998 la cromatina de 56.343 recién nacidos con fenotipo masculino con objeto de realizar un "screening" de las anomalías de los cromosomas sexuales,. El número de casos cromatín positivos fue de 59, lo que supone una frecuencia de 1 caso por cada 945 recién nacidos varones. El diagnóstico se confirmó mediante el estudio del cariotipo que resultó ser: 47XXY: 45 casos (76,2%); 47XXY/46XX: 7 casos (11,8%); 47XXY/46XY: 2 casos (3,3%); 47XXY/48XXYY: 1 caso (1,6%); 48XXXY: 1 caso (1,6%); 48XXYY: 1 caso (1,6%); 49XXXXY: 2 casos (2,3%). Se demuestra pues la efectividad de este método de screening pues se detectó una incidencia semejante a la esperada, en la tabla 1 se comparan los signos clínicos de los pacientes diagnosticados convencionalmente con aquellos detectados por screening neonatal. Controlamos en el Hospital Infantil "Miguel Servet" 14 casos de SK diagnosticados en base a la sospecha clínica, realizada a la edad media de 7,5 años (rango 2-15 años), por anomalías de los órganos genitalle en 10 casos, dismorfia craneofacial en 3 casos y retraso psicomotor en 3 casos. Hay que destacar que en un caso el motivo de la coonsulta fue retraso ponderoestatural. La realización del screening neonatal permite y obliga a realizar un seguimiento psicológico. En nuestra experiencia y sobre un gruplo de 23 casos seguidos longirudinalmente se ha plodido obsevar que el coeficiente de desarrollo de los niños con SK tiende a situarse por debajo de la media en relación a una poblacion conntrol aunque se demuestra una amplia variabilidad con casos normales y otros con retraso destacables. El área verbal es la más frecuentemente e intensamente afectada a todas las edades. La detección de alteraciones en el desarrollo intelectual nos ha permitido establecer pautas de apoyo en aquellos pacientes afectados (45).

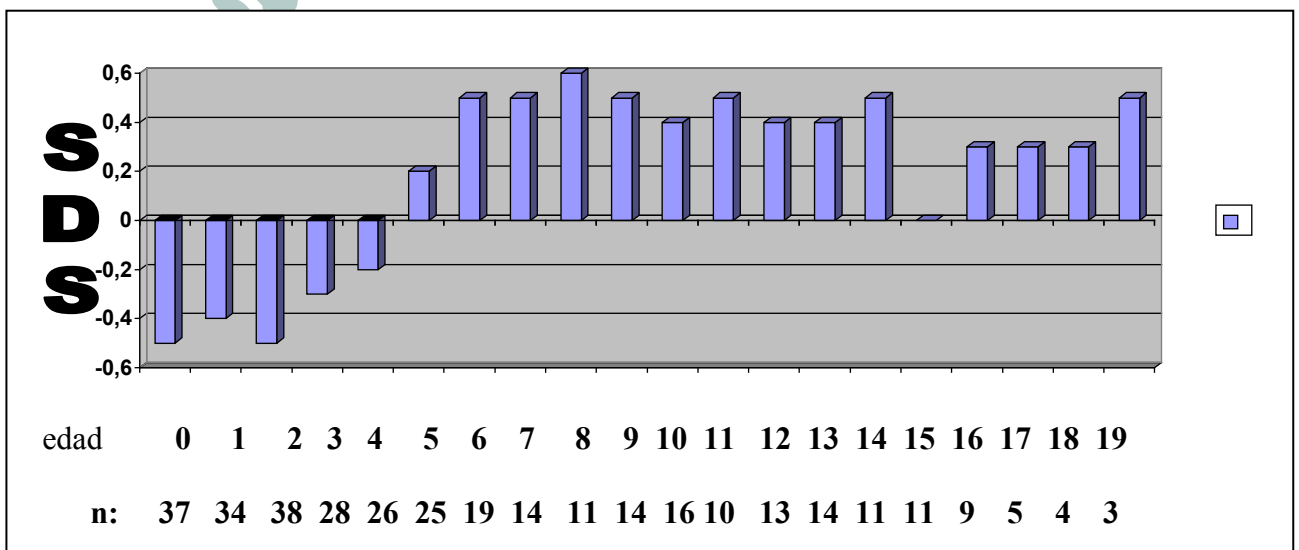


FIGURA 1. EVOLUCION DE LA TALLA

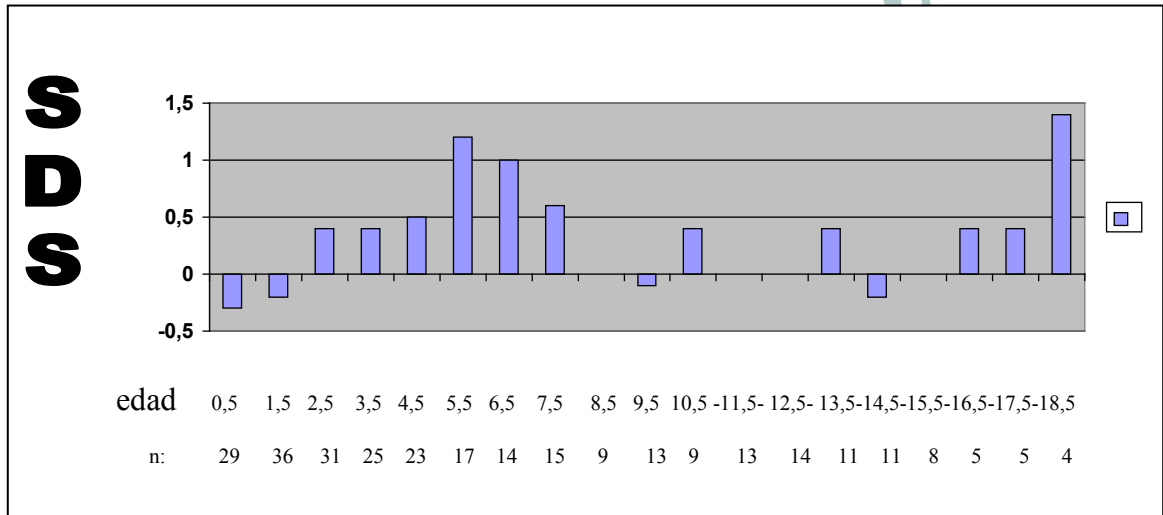


FIGURA 2- EVOLUCION DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

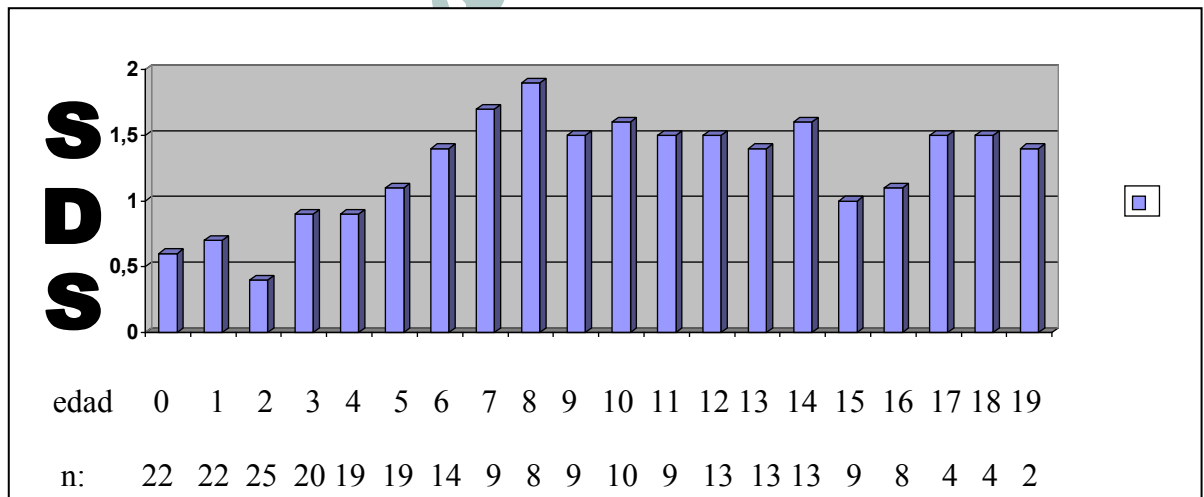


FIGURA 3. EVOLUCION DE LA TALLA PARA LA TALLA GENETICA

Comentario final

Las dificultades existentes para la sospecha diagnóstica del SK en base a la clínica y a los estudios hormonales en la edad prepuberal exige su búsqueda minuciosa, debiendo sospecharse en niños con: a) talla por encima de la media poblacional, pero no debiendo esperar encontrar una talla superior al percentil 97 pues generalmente se sitúan alrededor de 0,5-1 DE e incluso hay casos que se sitúan por debajo del percentil 50; b) talla alta para la talla genética, dato muy constante; c) desarrollo intelectual bajo o "border line", retraso en el lenguaje, mal rendimiento escolar; d) alteraciones de los órganos genitales, como micropene o criptorquidia, o dismorfia facial, aunque sea leve, y e) alteraciones esqueléticas; no se debe esperar a observar un hábito eunucoide para sospechar el SK. El "screening" neonatal puede permitir la sospecha diagnóstica precoz, aumentando el rendimiento del programa de "screening" endocrinometabólico actual y adoptar las medidas preventivas y rehabilitadoras que muchos de estos pacientes precisan.

Grupo I: Sospecha clínica: 14 casos. Edad 7,5 años (2-15 a)

Grupo II: "screening" neonatal: 46 casos

Síntomas y signos clínicos	Grupo I		Grupo II	
	n	%	n	%
Anomalías órganos genitales	10	71,4	2	4,3
Hipogenitalismo	4			
Criptorquidia	3		2	
Micropene	3			
Microteste unilateral	1			
Hipospadias			1	
Dismorfia craneofacial	3	21,4	3	6,5
Pabellones auriculares de implantación baja	2			
Macrocefalia	2			
Hipoplasia lóbulo oreja	1			
Hipertelorismo	1			
Epicantus	1			
Platirrinia	1			
Labio pseudoleporino			1	
Apéndice preauricular			1	
Retraso psicomotor	3	21,4		
Retraso lenguaje	2			

TABLA 2. Clínica de 60 pacientes pediátricos afectados de SK:

Grupo I: diagnosticados por sospecha clínica;

Grupo II: diagnosticados por screening neonatal.

A continuación el original cita la bibliografía utilizada.