

Casos Clínicos

Embarazo espontaneo generado por un varón con síndrome de Klinefelter sin-mosaico

Spontaneous pregnancy in a case of non-mosaic Klinefelter's syndrome

Quintana M, Matorras R, Coscóstegui B, Ramón O, Rodríguez- Escudero FJ.

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Cruces. Vizcaya. España

Resumen

El síndrome de Klinefelter es una conocida causa de esterilidad masculina. Presentamos el caso de una pareja, cuyo varón está diagnosticado de síndrome de Klinefelter sin- mosaico, con gestación espontánea. Realizamos una revisión de esta entidad, enfatizando en la necesidad de un diagnóstico genético correcto, con el fin de pronosticar el futuro en cuanto a fertilidad de estos varones.

Palabras clave: Síndrome de Klinefelter sin- mosaico. Gestación espontánea. Diagnóstico genético.

Summary

The Klinefelter's syndrome is a known cause of sterility male. We present a woman's case whose husband is diagnosed of klinefelter's syndrome and who has an spontaneous pregnancy. We make a revision about this syndrome, attaching importance about the need of a right genetic diagnosis with the purpose of making a pronostic about these men's future fertility.

Key words: Nonmosaic klinefelter's syndrome. Spontaneous pregnancy. Genetic diagnosis.

Correspondencia: Dr. Roberto Matorras Weing
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces s/n
48903 Baracaldo. Vizcaya. España.
E- mail: rmaterras@hcru.osakidetza.net

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Klinefelter es una de las más comunes anomalías de los cromosomas sexuales. Es una alteración cromosómica que afecta aproximadamente a 1 de 500-600 niños nacidos (1) y puede presentarse con una forma no mosaica - 47,XXY -, como sucede en el 85% de los casos o con una forma mosaica - 46,XY/47,XXY -, que acontece en el 15% de los casos.

Muchos hombres con este síndrome presentan pocos o inaparentes signos clínicos, la mayoría son desconocidos hasta que debutan con esterilidad. El hallazgo más frecuente es el tamaño pequeño de los testículos, pero el aspecto clínico también incluye ginecomastia.

La probabilidad de encontrar espermatozoides en el eyaculado o en el tejido testicular de pacientes con un síndrome de Klinefelter tipo mosaico es baja, siendo aún menor en las formas sin-mosaico. Por ello, el síndrome de Klinefelter es una bien conocida causa de esterilidad aunque se ha reseñado algún caso de gestación espontánea. Los hombres con síndrome de Klinefelter que tienen descendencia son normalmente formas mosaicas (2).

Se cree que el síndrome de Klinefelter es debido a un error en la meiosis. La lesión testicular más importante es la detención de la espermatogénesis y el predominio de las células de Sertoli. Sin embargo, no todos los afectos tienen una supresión completa de la espermatogénesis; concretamente, aquellos que cursan con mosaicismo cromosómico pueden tener algún pequeño foco de espermatogénesis. La escasez de estos focos en los hombres con síndrome de Klinefelter no mosaico ha frustrado los intentos de superar esta forma común de esterilidad masculina.

CASO CLÍNICO

La pareja está constituida por una mujer de 32 años, sin antecedentes destacables, tanto familiares como personales, y que respecto a los ginecológicos es nuligesta y ha utilizado el preservativo durante 1 año, como método anticonceptivo. En cuanto al hombre, tiene 29 años, tampoco destacan antecedentes familiares (tiene tres hermanos con descendencia), y a los 21 años fue diagnosticado de síndrome de Klinefelter. La pareja consulta por su deseo de descendencia.

Fenotípicamente, el varón es normal, presenta un desarrollo estatura- ponderal normal, así como una

distribución masculina del vello, sin ginecomastia. Respecto a los genitales externos, el pene es de tamaño normal, pero los testículos son hipotróficos (1 x 1.5 cm.). En el estudio básico del semen, se observó algún espermatozoide muy aislado sin motilidad.

En el cariotipo de sangre periférica todas las metafases estudiadas presentan 47 cromosomas, comprobándose por bandas GTG que el extra es un X. No se observan otras anomalías. Por lo tanto, el cariotipo es 47,XXY, síndrome de Klinefelter.

La pareja solicita asesoramiento sobre la conveniencia de anticoncepción. Se le informa de la alta improbabilidad de embarazo por lo que la anticoncepción no resulta recomendable. Se les comunica igualmente que si se produjera embarazo nos lo refieran, al ser un hecho excepcional y merecedor de estudio.

Seis meses después, la paciente acude a la Unidad de Reproducción Humana con gestación espontánea; la paciente niega una relación extraconyugal, hecho en principio creible debido al interés demostrado por ambos en el estudio.

Se repite el seminograma, evidenciándose algún espermatozoide muy aislado con motilidad no progresiva.

Se explica a ambos cónyuges por separado que para una eventual publicación de su caso sería conveniente la realización de las pruebas de paternidad mediante análisis de DNA y ambos acceden de muy buen grado.

Sin embargo, 4 semanas después, siendo la edad gestacional por amenorrea de 11 semanas, la ecografía vía transvaginal informa de la presencia de un saco gestacional único intraútero de 31 mm de diámetro máximo, con un polo embrionario de 7 mm., sin latido cardíaco. Con el diagnóstico de aborto diferido, la paciente es sometida a un legrado evacuador. El resultado anátomo-patológico de los restos ovulares es de restos deciduo- coriales.

DISCUSIÓN

La introducción de la microinyección espermática intracitoplasmática (ICSI) para parejas con esterilidad por factor masculino severo y el uso de espermatozoides testiculares para la microinyección conlleva un gran avance para los hombres afectos de síndrome de Klinefelter.

Son numerosas las publicaciones en las que encontramos casos de niños nacidos después de ICSI con espermatozoides de hombres diagnosticados de síndrome de Klinefelter sin-mosaico. La mayoría se han realizado con espermatozoides testiculares (3-8)

y sólo dos casos con espermatozoides del eyaculado (9, 10). Respecto a gestaciones espontáneas de varones con síndrome de Klinefelter (11, 12), una posible explicación estaría basada en la existencia de mosaicismo limitado al tejido testicular, con la consiguiente producción ocasional de espermatozoides maduros en el eyaculado.

Es comúnmente conocido que la mayoría de los hombres con síndrome de Klinefelter son estériles. Algunos presentan en el eyaculado espermatozoides que pueden dar como resultado el nacimiento de un niño siguiendo la técnica ICSI (8). Pero, por otro lado, para Crüger et al. la presencia de espermatozoides en el eyaculado en un hombre con síndrome de Klinefelter es siempre debido a mosaicismo.

En nuestro caso el varón está diagnosticado de síndrome de Klinefelter no- mosaico y sin embargo, en los análisis de semen que se le realizaron presentó espermatozoides en el eyaculado e incluso alguno con movilidad. Por lo tanto, los hallazgos son más acordes con la publicación de Kitamura et al., siempre que estemos hablando de un estudio genético realizado con corrección.

Ahondando a nivel genético, normalmente el cariotipo se realiza con sangre periférica, pero para minimizar la posibilidad de mosaicismo, se recomienda que por lo menos otro tejido debe ser analizado (13). En el caso de Ron-El et al., 1999, se analizó el cromosoma X en un frotis bucal, pero este análisis es inadecuado y anticuado, con lo que no es la mejor manera de revelar un mosaicismo.

Se aconseja que en aquellos varones con síndrome de Klinefelter, en los que se encuentran espermatozoides en el eyaculado, o incluso, en el testículo, se realice cariotipaje tanto en sangre periférica (leucocitos), como en otro tejido (piel), con el objetivo de confirmar la presencia de mosaicismo (13).

Siguiendo esta misma línea, para ser realmente válido el análisis debería ser realizado en metafase, así como que el análisis en interfase nucleica no se recomienda para el diagnóstico de mosaicismo. Si repasamos el informe emitido por el Servicio de Genética, en nuestro caso sí se realizó el estudio en metafase. Sin embargo, esto no puede reemplazar el análisis de otros tejidos con el cual el cariotipo de mosaico debería ser excluido.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expresado, en nuestro caso no queda más que realizar cariotipo del varón en piel, ya que si se confirma que se trata de una forma sin-mosaico, estamos ante un caso de gestación espontánea en un varón con síndrome de Klinefelter sin-mosaico.

En la mayoría de las publicaciones se comenta que existe un porcentaje aumentado de alteraciones cromosómicas en los espermatozoides de hombres con síndrome de Klinefelter (14, 15). Los autores han encontrado que el porcentaje de espermatozoides que transportan 24, XX es más alta en hombres con cariotipo 47, XXY o 46, XY/47, XXY, reforzando la hipótesis de que las pocas espermatogonias 47, XXY son capaces de completar la meiosis y producir espermatozoides maduros (16). El riesgo de un cariotipo alterado en la descendencia está aumentado. Igualmente para Kitamura et al., 2000, el porcentaje de nacimientos es muy bajo comparado con el de fertilización, lo que sugiere un riesgo incrementado de anomalías cromosómicas.

Hubiera sido de gran interés la realización del cariotipo de los restos ovulares, pero no pudo realizarse por problemas logísticos.

Las parejas precisan consejo genético por el hecho de que tienen un riesgo aumentado de tener hijos con alteraciones genéticas y deben decidir entre asumir ese riesgo o realizar un diagnóstico prenatal o preimplantacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Nielsen J, Wohlert M.:** Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991; 70:81-3.
2. **Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H. et al.:** Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 1994; 93(1):32-4.
3. **Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Nagy Z, Jovis H, Van Steinteghen A.:** Surgical sperm retrieval for intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl* 1997; 20 (Suppl 3):69-73.
4. **Palermo GP, Schlegel PN, Sills ES, Veek LL, Zaninovic N, Menedes S, et al.:** Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with non- mosaico Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(9):588-90.
5. **Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, Schenker JG, Safran A, Lewin A.:** A birth in non- mosaico Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1998; 13(7):1887-92.
6. **Nodar F, De Vicentiis S, Olmedo SB, Papier S,**

- Urrutia F, Acosta AA.:** Birth of twin males with normal Kariotype after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular spermatozoa from a nonmosaic patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71(6):1149-52.
7. **Ron-El R, Friedler S, Strassburger D, Komarovsky D, Schachter M, Raziell A.:** Birth of a healthy neonate following the injection of testicular spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:360-70.
 8. **Kitamura M, Matsumiya K, Koga M, Nishimura K, Miura H, Tsuji T. et al.:** Ejaculated spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Int J Urol* 2000; 7(3):88-92.
 9. **Bourne H, Ster K, Clarke G, Pertile M, Spiers A, Baker HWG.:** Delivery of normal twins following the intracytoplasmic sperm injection of spermatozoa from a patient with 47, XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12:2447-50.
 10. **Ron- el R, Raziell A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Friedler S.:** Birth of healthy male twins after intracytoplasmic sperm injection of frozen- thawed testicular spermatozoa from a patient wiht nonmosaic Klinefelter syndrome. *Fertil Steril* 2000; 74 (4):832-3.
 11. **Terzoli G, Lalatta F, Lobbiani A, Simoni G, Colucci G.:** Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril* 1992, 58(4):821-2.
 12. **Laron Z, Dickerman Z, Zamir R, Galatzer A.:** Paternity in Klinefelter's syndrome- A case report. *Arch Androl* 1982, 8:149-151.
 13. **Crüger d, Toft B, Agerholm I, Fedder J, Hald F, Bruun- Petersen G.:** Birth of a healthy girl after ICSI with ejaculated spermatozoa from a man with non-mosaic Klinefenter' s syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16(9): 1909-11.
 14. **Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M.:** Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's kariotype: a FISH analysis. *Hum Genet* 1997; 99(4):474-1.
 15. **Foresta C, Galeazzi C, Betella A, Stella M, Scandellari C.:** High incidence de sperm sex chromosomes aneuploidiesin tw0 patients with Klinefelter's syndrome. *J Clinic Endocrinol Metab* 1998; 83(1):203-5.
 16. **Foresta C, Galeazzi C, Betella A, Marin P, Rossato M, Garolla A. et al.:** Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *J Clinic Endocrinol Metab* 1999; 84(10):3807-10.