

SINDROME DE KLINEFELTER

DRA. MIRENTXU OYARZABAL
JEFE DE LA UNIDAD DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL "VIRGEN DEL CAMINO"
PAMPLONA - IRUÑA

SINDROME DE KLINEFELTER (SK)

Es la cromosomopatía más frecuente y la causa más habitual de hipogonadismo hipergonadotrópico en el varón. Descrito en 1942 como un síndrome caracterizado por hipogonadismo, testes pequeños y duros, azoospermia y ginecomastia. Se comprobó posteriormente que el cuadro corresponde a una patología genética, cuya alteración cromosómica más habitual es la presencia de un cromosoma X adicional, reflejando un cariotipo 47 XXY, que representa el 80% de los casos de SK, pero se han descrito otras variantes como mosaicismos: 47XXY/46XY, 47XXY/46XX, 47XXY/46XY/45X, etc. y formas con más de un cromosoma X ó Y (48XXYY ó 47XXY/46XX/poliX). Esto hace que estos sujetos presenten una cromatina de Barr con masa presente, siendo esto propio de las mujeres por la presencia de 2 cromosomas X. La aparición de más de 2 cromosomas X, ocasiona una patología que se diferencia del cuadro clásico de SK y se denomina polisomía X del varón: 48XXY, 49XXXXY.

La fórmula XXY se debe a una no disyunción del cromosoma X en la primera ó segunda división meiótica, siendo más frecuente la aparición de SK en relación a la edad materna más avanzada.

Su frecuencia se estima en 1/1000 recién nacidos varones, pero posiblemente sea más elevada: en torno a 1/500 concepciones masculinas, y en varones con retraso mental moderado la frecuencia aumenta a 8/1000 aproximadamente.

CLINICA: en general el diagnóstico es tardío, debido a la pobre expresividad clínica de este síndrome en la infancia.

- 1) **Talla alta:** es propia del síndrome de Klinefelter en la edad de la adolescencia, pero no lo es en la época prepuberal de forma habitual. Las proporciones corporales son eunucoides, con aumento desproporcionado de las extremidades inferiores y con inversión del cociente: segmento superior/inferior. Cuando este cociente es inferior a 1 en la edad puberal, sugiere fuertemente la existencia de un SK si se asocia a un cuadro de hipogonadismo aunque sea leve.

La velocidad de crecimiento suele aumentar a partir de los 4 – 5 años, y se adopta ya en la infancia un cierto hábito eunucoide. La edad ósea es normal ó poco retrasada, coincidiendo con el marcado retraso de otras variantes benignas de retraso puberal.

- 2) **Alteraciones genitales:** Los testículos pequeños y duros en la edad prepuberal, pueden presentarse en ocasiones, siendo por el contrario un hallazgo típico pasada la adolescencia.

La presencia de criptorquidia, micropene, hipospadias etc y a veces un fenotipo peculiar, puede orientar al diagnóstico.

En la edad puberal, la atrofia testicular es un signo constante, los testículos son pequeños y su tamaño va involucionando con el tiempo, contrastando con un desarrollo normal del pene y del relativamente normal desarrollo puberal. La histología del testículo demuestra atrofia testicular con hialinización de los túbulos seminíferos.

- 3) **Ginecomastia:** Está presente en un elevado nº de casos (más del 60%), siendo el riesgo de neoplasia mamaria 20 veces superior al de la población normal.
- 4) **Desarrollo intelectual:** la inteligencia en general suele ser normal, ó “borderline”, especialmente es el **área verbal** la más precoz y afectada, lo que condiciona dificultades de aprendizaje y en general peor rendimiento escolar.
- 5) **Alteraciones hormonales:** En la edad prepuberal, tanto el nivel de gonadotropinas como de testosterona se encuentran en rango normal, tanto basal como tras estímulo. En la pubertad se va estableciendo ya respuesta propia del hipogonadismo hipergonadotrópico, especialmente el nivel de FSH que se eleva de forma llamativa.
- 6) **Otras alteraciones asociadas:** anomalías del tracto urinario, cúbito valgo etc. (se recogen en la tabla adjunta). Especial relevancia por la ayuda que puede suponer para el pediatra, es la relativamente aumentada incidencia de incontinencia pigmenti. Son frecuentes las asociaciones del SK con neoplasias especialmente las de células germinales mediastínicas, y con otros tumores en la edad adulta.

TRATAMIENTO: Se aconseja tratamiento precoz con testosterona depot, a partir de los 12 años de edad ósea, a dosis inicial de 50 mg cada 3 semanas, en especial en aquellos niños en los que se constata déficit de testosterona; aumentando progresivamente la dosis. Con ello se consigue mejor virilización, aumento de masa muscular y ósea, menos hábito eunucoide y mejor calidad de vida y de los aspectos psicológicos y de personalidad.

La realización de un diagnóstico precoz en la infancia, permite trabajar de forma especial sobre el área psicomotora, dar apoyo escolar, especialmente en el área del lenguaje.

DIAGNÓSTICO EN PEDIATRÍA

Sólo el screening neonatal en recién nacidos varones para detección de cromatina de Barr en células del epitelio bucal, puede garantizar al 100% un diagnóstico y seguimiento adecuado. La presencia de cromatina de Barr, justificaría la confirmación diagnóstica con la realización de un cariotipo. Dado que este screening no está aún instaurado en nuestros hospitales, los signos de sospecha que pueden ayudar al pediatra serían:

- 1) En niños pequeños: 2 – 3 años, que presenten retraso psicomotor leve especialmente en el área de lenguaje.
- 2) Talla alta a partir de los 4 – 5 años, con cierto hábito eunucoide.
- 3) Alteraciones genitales: micropene, hipospadias, criptorquídea etc.
- 4) Presencia de incontinencia pigmenti
- 5) Especialmente en la **pubertad**, la evidencia de disociación entre un aparente correcto desarrollo puberal: pene, vello pubiano etc, con un volumen testicular pequeño: 5 – 6 ml, y que además no va evolucionando de forma paralela, así como la existencia de ginecomastia.

Estos síntomas justificarían la solicitud de una sencilla determinación como es la cromatina de Barr, que de ser positiva se debe completar con la realización de un cariotipo.

EN DEFINITIVA: El síndrome de Klinefelter, cromosomopatía más frecuente en la edad pediátrica, no está siendo diagnosticada en nuestro medio por los pediatras, debido a la ausencia de screening neonatal, por la escasa expresividad de los signos clínicos en la edad prepuberal, y por la aún no instauración de la obligada atención al adolescente por parte de los pediatras. Si ello se corrigiera, estos niños, adolescentes y sus familias, podrían disponer de una atención temprana en el área psicomotora, orientación y apoyo psicológico familiar y pedagógico, y mejoría evidente de los signos clínicos y aspectos psicológicos en la pubertad.

**TABLA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FRECUENCIA (%) Y ANOMALÍAS
ASOCIADAS EN EL SÍNDROME DE KLINEFELTER**

<u>Signos Mayores</u>	<u>%</u>
Testes pequeños	100
Gonadotropinas elevadas en la pubertad	92
Azoospermia	90
Vello pubiano disminuido	88
Talla alta con eunuoidismo	81
Retraso mental	51
Ginecomastia postpuberal	60

Anomalías asociadas

- Cubito valgo, sinostosis radiocubital, coxa valga, pectus excavatum
- Clinodactilia, cuarto metacarpiano corto
- Hipertelorismo, paladar ojival, paladar hendido, micrognatia, dismorfia y alteraciones dentales, mentón pequeño, mandíbula triangular, epicantus
- Criptorquidea, escroto bifido, hipospadias
- Distrofia muscular, fatiga, varices
- Cardiopatías congénitas, tetralogía de Fallot, enfermedad de Ebstein, comunicación interventricular.
- Incontinentia pigmenti