

# Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter

Juan P. López-Siguero

*Unidad de Gestión clínica de Pediatría. Endocrinología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédico de Málaga.*

## Resumen

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo primario en varones con una prevalencia de 1/660. La etiología es genética, los afectados tienen un cromosoma X extra que proviene de cualquiera de los padres. Sin embargo por su escasa expresión fenotípica, la mayoría no son diagnosticados (75%) o lo son tarde. Únicamente el 10% se diagnostican antes de la pubertad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: talla alta, sobrepeso, predominio del segmento inferior, alteraciones neuropsicológicas, microgenitosomía y ginecomastia. Los análisis hormonales y la función endocrinológica son normales hasta mediada la pubertad, cuando aparecen los signos de hipogonadismo primario.

La pubertad precisa ser inducida con testosterona a dosis creciente. La fertilidad futura es posible bien mediante la criopreservación del semen en pubertad o con extracción del mismo y posterior inyección intracitoplasmática. Es muy importante, ya desde la primera infancia, proporcionar una atención neuropsicológica adecuada y para ello realizar un diagnóstico precoz y una aproximación pluridisciplinar.

**Palabras clave:** Klinefelter, hipogonadismo, testículos, tratamiento con testosterona.

## Abstrat

Klinefelter syndrome is the most common sex chromosome disorder in males. It affects one out of 660 men. The genetic background is the extra X-chromosome, which may be inherited from either parent. Only 25% of the expected numbers cases are diagnosed, and barely 10% of these are diagnosed before puberty, due to a severe delay in the diagnosis. The classical Klinefelter patient phenotype is a tall, obese man with long arms and legs who suffers

from neuropsychological disorders, micropenis and gynaecomastia. The endocrine function is normal until midpuberty period, and then the features of primary testicular failure appears.

Androgen replacement therapy should be administered in boys diagnosed of permanent hypogonadism has been established in increasing doses.

Future fertility could be possible by sperm cryopreservation in puberty or surgical sperm retrieval with further intracytoplasmic injection. It is very important because an adequate neuropsychological and multidisciplinary approach since early childhood.

**Key words:** Klinefelter, hypogonadism, testes, testosterone therapy.

## Definición

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) (SK), está caracterizado por tener un cariotipo con más de un cromosoma X, y es la causa más frecuente de fallo testicular primario. La mayoría de los pacientes tienen un cromosoma X extra (80%), 47XXY, mientras que en el resto de los casos se pueden presentar mosaicos u otros cariotipos. El cariotipo 47XXY se identifica en el 11% de los hombres azoospermicos y en el 3% de los infértiles, y es la causa más frecuente de infertilidad masculina.

## Epidemiología y Diagnóstico

Es el trastorno más frecuente de los cromosomas sexuales en varones, afectando a 1/660 recién nacidos varones. Estudios daneses muestran que sólo se diagnostican el 25% de los pacientes esperados y de ellos el 10% antes de la pubertad<sup>1</sup>. Estos datos indican un retraso importante en el diagnóstico y especialmente que la mayoría de los pacientes

con SK no se diagnostican. De estos estudios se deduce que en el conocimiento de la clínica de los SK, esta sesgado ya que solo tenemos datos en el 25% de los casos

El diagnóstico puede realizarse intraútero, a través de una amniocentesis (en ocasiones inesperada). También en niños prepuberales por problemas de aprendizaje o trastornos del lenguaje, ante un fenotipo característico: talla alta con predominio del segmento inferior y discreta obesidad, y durante la pubertad por falta de aumento del volumen testicular; sin embargo, la mayoría de los casos se diagnostican en estudios de infertilidad en adultos. El diagnóstico por cribado neonatal sería posible junto con la detección del cromosoma X-Frágil <sup>2</sup>. Sin embargo, hay que valorar cuestiones éticas y legales antes de iniciar este tipo de estudios.

### Historia natural

La degeneración de las células germinales testiculares se inicia en fases tardías de la vida fetal, progresa durante la infancia y de forma más rápida a mediados de la pubertad. En testículos adultos, se observa una extensa fibrosis e hialinización de los túbulos seminíferos e hiperplasia del intersticio. La media del volumen testicular del adulto con SK es de 3 ml.

### Genética

El fenotipo es la consecuencia de la presencia de genes "extra" no inactivados procedentes del cromosoma X supernumerario <sup>3</sup>, que proporciona un exceso de dosis del gen SHOX (talla alta, péptido cerebral natriurético y FCFR3). La repetición en serie de tripletes CAG en el receptor de andrógenos parece relacionarse con algunos rasgos fenotípicos, además del exceso del gen SHOX en la talla alta, elevación del hematocrito y otros. Más del 10% de los genes localizados en el cromosoma X se expresan en el testículo y por ello están implicados en el fenotipo del SK <sup>4</sup>.

El cromosoma supernumerario en el SK corresponde en un porcentaje similar al padre o a la madre y no se considera que influya en el fenotipo de los pacientes. Sin embargo algunos cambios en el receptor de andrógenos (concretamente repeticiones CAG en el exón 1) pueden relacionarse con el volumen testicular o el tamaño del pene.

### Clínica

Al nacer los niños muestran un fenotipo normal y su diagnóstico no es posible, salvo por una anomalía genital (ambigüedad, criptorquidia, micropene), por otra parte muy poco frecuente. El diagnóstico, durante la infancia proviene frecuentemente de neuró-

logos y sobre todo de psicólogos por los problemas ya mencionados que presentan. En la niñez podemos ver un fenotipo con talla alta, discretamente desproporcionada (con aumento del segmento inferior) y aumento discreto de grasa abdominal. El diagnóstico en este momento sigue siendo difícil, ya que la edad de inicio de la pubertad es normal. Sólo a mediados de la pubertad se puede observar el cuadro clínico característico que incluye: testes pequeños, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia, dificultades del aprendizaje e infertilidad. Sin embargo en la mayoría de los casos los pacientes son asintomáticos, o muestran escasos signos típicos.

La relación entre los dedos segundo y cuarto de la mano se correlaciona con la testosterona prenatal. Un razón elevada se asocia con un menor nivel de testosterona y con una reducida sensibilidad a la misma. En el estudio presentado <sup>5</sup> la relación entre los dedos segundo y cuarto en pacientes con SK fue similar a la encontrada en mujeres.

Se recomienda la detección precoz del SK con el objetivo de ofrecer una intervención terapéutica a una edad y estado de desarrollo apropiados y tratar de prevenir algunas de las complicaciones asociadas con el fenotipo, por ejemplo el hipogonadismo, la osteopenia/osteoporosis, síndrome metabólico y minimizar la disfunción neurológica y psicosocial.

### Antropometría y composición corporal

En general estos pacientes tienden a tener una talla más elevada que la media a expensas del segmento inferior (aunque una talla baja no lo excluye). En los últimos años ha crecido la evidencia sobre la influencia del *homeobox-containing* gene (SHOX) en la regulación del crecimiento y la etiología de la talla baja <sup>6</sup>. Son más altos aquellos que iniciaron el tratamiento con testosterona mas tarde. Aunque el índice de masa muscular sea normal, los pacientes tienen un exceso de grasa abdominal, ya presente antes de la pubertad. Esta composición corporal es dependiente de la escasa producción de testosterona y se corrige parcialmente con su administración.

### Mineralización ósea

Los pacientes con SK tienen una disminución de la DMO, en relación con varios factores, fundamentalmente el hipogonadismo y la baja actividad física. El riesgo de osteopenia no se observa hasta después de la pubertad.

Se ha observado que los hombres con mutaciones en el gen RXFP2 (que codifica el receptor de INSL3) tienen menor masa ósea. Por este motivo se ha hipotetizado que la osteopenia en el SK puede estar en relación con niveles bajos de INSL3 <sup>7</sup>.

## Afectación de otros órganos

Los pacientes con SK tienen una discreta disminución de la esperanza de vida, unos dos o tres años menos que la media de hombres<sup>8</sup>. Es posible que además de los problemas derivados del síndrome metabólico, pueda afectar un bajo nivel socioeconómico. El perfil característico del adulto con SK es un individuo con bajo nivel educacional y de instrucción, bajos ingresos, sin ocupación laboral, menor proporción de parejas y pocos hijos.

Las dos cohortes más importantes en número de pacientes (inglesa y danesa) se centran en la incidencia de cáncer y mortalidad. La esperanza de vida se reduce a causa de trastornos como diabetes, enfermedad pulmonar, cerebro vascular, insuficiencia vascular intestinal. En la cohorte inglesa se observa una mayor incidencia de cáncer de mama, linfoma no Hodgkin y pulmón.

### **Estos pacientes tiene mayor riesgo de presentar:**

#### *1. Alteración de la homeostasis de la glucosa y ejercicio físico*

Existe una asociación con la diabetes tipo 2 con alta incidencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Recientemente en un estudio realizado en 89 niños prepuberales con SK, el 37% tuvo un aumento de LDL-Colesterol, el 24% resistencia a la insulina y un 7% cumplieron los criterios de síndrome metabólico<sup>9</sup>.

#### *2. Cáncer de mama*

La etiología no es clara, aunque se hipotetiza sobre una ginecomastia previa, leve aumento de la relación estrógenos/testosterona, obesidad e inactividad física puedan contribuir a esta patología<sup>10</sup>.

#### *3.- Enfermedades autoinmunes*

Especialmente el lupus eritematoso diseminado se ha observado que es 14 veces más frecuente que en varones sin SK<sup>11</sup>.

## Afectación endocrina

Los hombres con SK son considerados infértiles, pero estudios recientes con alta tecnología permiten obtener esperma (TESE) y tras inyecciones intracitoplasmáticas (ICSI), conseguir la paternidad. Los resultados más recientes muestran un porcentaje de recuperación de esperma de un 66% (euploide en la gran mayoría), y en el 45% de estos casos pueden llegar a fecundar un óvulo<sup>12</sup>. Los resultados mejoran cuando la testosterona plasmática aumenta tras administrar HCG.

La denominada "minipubertad", que los niños presentan entre los 2 y 6 meses de vida, con un aumento moderado de testosterona que refleja una actividad del gonadostato, se presenta normalmente en niños con SK diagnosticados por amniocentesis<sup>13</sup>.

Un estudio reciente realizado con espectrometría de masas en tandem en 68 niños, demuestra valores normales de testosterona y LH, aunque por debajo de los controles<sup>14</sup>.

Durante la infancia los niños con SK se caracterizan por concentraciones normales de testosterona, FSH, LH, hormona antimülleriana (AMH), Inhibina B (que refleja la función de las células de Sertoli) e INSL3 B (péptido secretado por las células de Leydig dependiente de LH, relacionado con el descenso testicular)<sup>15</sup>.

Una vez que comienza la pubertad, hay un aumento normal en las concentraciones de testosterona, INSL3 e inhibina B. Sin embargo, alrededor de mediada la pubertad las concentraciones de testosterona e INSL3 disminuyen y se mantienen en el rango bajo-medio durante toda la etapa. Al mismo tiempo, los valores de inhibina B caen y permanecen indetectables al final de la pubertad<sup>16</sup>.

Existe una falta de efecto supresor de testosterona sobre la secreción de AMH, lo que es consistente con el hallazgo de que las células de Sertoli no expresen el receptor de andrógenos. Estas células, al menos en algunos pacientes con SK, son parcialmente resistentes a FSH.

Al final de la pubertad y en adultos con SK, los niveles de testosterona, INL factor 3, inhibina B y hormona antimülleriana están disminuidas, mientras que los de gonadotropinas están elevados y los de estradiol y SHBG son comparables a los controles.

## Función Neurocognitiva

Existe una afectación especial del área verbal, con retraso en el lenguaje. En este sentido hay alteración en la pronunciación, capacidades como deletrear, leer. Esta discapacidad conlleva que los adultos con SK tengan un bajo nivel educacional. También se han descrito alteraciones en la memoria no verbal y funciones ejecutivas<sup>17</sup>.

Las causas propuestas de los defectos neuropsicológicos son sobre todo genéticas: origen del cromosoma X supernumerario, efecto dosis de tres cromosomas sexuales, polimorfismos del receptor de andrógenos por las repeticiones CAG, etc. Se ha comprobado que un número elevado de adolescentes con SK tienen trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, crisis de ansiedad, trastornos depresivos y déficit de atención.

Tabla 1. Recomendaciones clínicas según edad.

<b>LACTANCIA (0-2 años)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmación del cariotipo.</li> <li>- Determinaciones hormonales a los tres meses de vida.</li> <li>- Consejo genético.</li> <li>- Tratamiento de la criptorquidia.</li> </ul>
<b>NIÑEZ (2-10 años)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medidas auxológicas.</li> <li>- Vigilar trastornos del lenguaje y aprendizaje. Logopedia.</li> <li>- Apoyo psicológico.</li> <li>- DMO</li> <li>- Medidas nutricionales y fomentar ejercicio físico.</li> </ul>
<b>PUBERTAD</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomendaciones sobre estilo de vida.</li> <li>- Considerar terapia hormonal con andrógenos.</li> <li>- Comentar posibilidades de fertilidad.</li> <li>- Criopreservación de semen (si está presente).</li> <li>- Suplementos de calcio/vitamina D.</li> <li>- Vigilar comorbilidades.</li> <li>- Apoyo psicológico.</li> </ul>

Un estudio reciente que compara SK con pacientes XYY<sup>18</sup>, demuestra que la afectación neuropsicológica es más importante en los XYY, pero en ambos casos los pacientes tienen una prevalencia elevada de déficit de atención (62% en XYY y 42% en SK), espectro autista (50% XYY vs 12% en SK). Estudios de imagen cerebral muestran que los pacientes con SK tienen menor volumen encefálico<sup>19</sup>.

El efecto del tratamiento con testosterona en esta área, es dudoso, con datos discordantes en diversos estudios.

### RECOMENDACIONES DE CUIDADO CLÍNICO

Debe existir un abordaje pluridisciplinar en el cuidado del paciente, incluyendo a pediatras endocrinólogos, endocrinólogos, logopedas, médicos de familia, psicólogos, andrólogos y urólogos.

Durante la niñez el problema más importante es el retraso del lenguaje y aprendizaje. En ocasiones se presenta con micropene que precisa terapia con pequeñas dosis de testosterona.

En la fase prepuberal, las deficiencias extragonadales (psicológicas y neurológicas) predominan sobre las endocrinas.

Describimos las principales actuaciones según la edad en la Tabla 1.

### Tratamiento hormonal

El tratamiento sustitutivo obvio debe ser la testosterona. El objetivo principal es inducir y mantener una virilización apropiada a la edad. Su administración ha demostrado aumentar la energía y el rendimiento muscular además de mejorar el humor, concentración y relaciones con los demás. Se aconseja su uso durante toda la vida para la prevención de osteoporosis, obesidad, síndrome metabólico y diabetes.

Todos los pacientes con SK deberían recibir testosterona aunque sus valores plasmáticos sean normales, siempre que las gonadotropinas estén elevadas. El tratamiento de los niños (inducción) merece especial atención, ya que debe ser administrado en progresión<sup>20</sup>.

Los testículos comienzan a aumentar durante la pubertad, aunque raramente superan los 6 ml, evidenciándose una discordancia entre el grado de desarrollo sexual y el tamaño de los testículos.

La terapia androgénica se debe iniciar una vez el diagnóstico de hipogonadismo ha sido establecido. Se debería realizar a una edad adecuada, dentro del margen de la pubertad normal (de media unos 12-13 años). Es preciso que la dosificación se adecue a los diferentes estadios puberales, aumentando la dosis de forma progresiva hasta la dosis adulta. Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

- Inducir la aparición de los caracteres sexuales secundarios.
- Optimizar el crecimiento y proporciones corporales.
- Alcanzar una adecuada masa ósea.
- Reducir el riesgo cardiovascular.
- Inducir una maduración psicosocial normal.

En general se utilizan los esteres de testosterona parenterales, más que las formulaciones en parches (no comercializadas en España) o en gel. El esquema terapéutico es llegar en 3-4 años a la dosis adulta. En el caso de las sales de testosterona (enantato, cipionato o propionato este último de acción más corta), se inyectan cada 2-4 semanas iniciando con 50 mg y aumentando 50 mg al año hasta llegar a 250 mg. El problema fundamental de los preparados parenterales (además del dolor) es la variabilidad importante de los niveles de testosterona entre inyecciones. El tratamiento con gel no conlleva estas oscilaciones, aunque exige una aplicación diaria, y requerimientos en su aplicación que complican la aceptación y dificultan su adherencia.

La monitorización de la terapia se puede hacer midiendo los niveles de testosterona (las sales cipionato y enantato, a las dos semanas de la inyección), niveles de gonadotropinas (LH normal), los efectos clínicos (virilización), densidad mineral ósea y efectos adversos (niveles elevados de hematocrito, lípidos).

### Fertilidad

Los análisis histomorfológicos revelan que en el inicio de la adolescencia la mayoría de los niños con SK tienen células germinales en sus testes. El número de espermatogonias, sin embargo está marcadamente reducido y lo está más aún según progresa la pubertad. La diferenciación de las células germinales no se completa y se detiene en el estadio de espermatocito. Al parecer la espermatogonia tiene dificultades para entrar en meiosis y sufre apoptosis al inicio de la pubertad <sup>21</sup>.

Con la edad aumenta la fibrosis y la hialinización de los tejidos y aproximadamente sobre los 14 años en los testículos de los niños con SK se pueden observar enormes células de Leydig hiperplásicas. En ausencia de andrógenos su receptor se sitúa en el citoplasma de las células de Sertoli y además pocas células lo expresan <sup>22</sup>.

En resumen, todos estos datos expresan el proceso de degeneración testicular que se acelera en la

pubertad. Por este motivo los adultos con SK son considerados tradicionalmente como infértiles.

La única esperanza para la paternidad biológica de los pacientes con SK es la TESE combinada con la ISCI, cuyo éxito en diversos estudios alcanza el 40%. Nuevas técnicas (microdissección TESE) en la recuperación de esperma han mostrado porcentajes más elevados <sup>23</sup>. Ningún factor, hormonal o de imagen, predice el resultado de la técnica. La criopreservación de muestras de semen debería ser ofrecida a los niños antes de iniciar la terapia con testosterona. No hay que olvidar el riesgo de que la paternidad biológica en pacientes con SK puede asociar a fetos con anomalías cromosómicas sexuales o de los autosomas 13, 18 y 21.

### Bibliografía

1. Bojesen A, Juul S & Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 622-626.
2. Aksglaede L, Garn I, Hollegaard M, Hougaard D, Rajpert-De ME, Juul A. 2012. Detection of increased gene copy number in DNA from dried blood spot samples allows efficient screening for Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 101:561-563.
3. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, Bojesen A, Sørensen K, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Gerdes T, Lind AM, Kjaergaard S, Juul A 2010 Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A* 152A:1206-1212.
4. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, Platzer M, Howell GR, Burrows C, Bird CP, Frankish A, Lovell FL, Howe KL, Ashurst JL, Fulton RS, Sudbrak R, Wen G, Jones MC, Hurler ME, Andrews TD, Scott CE, Searle S, Ramser J, Whittaker A, Deadman R, Carter NP, Hunt SE, Chen R, Cree A, Gunaratne P, Havlak P, Hodgson A, Metzker ML, Richards S, Scott G, Steffen D, Sodergren E, Wheeler DA, Worley KC, *et al.* 2005 The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 434:325-337.
5. J. T. Manning, L. P. Kilduff and R. Trivers. Digit ratio (2D:4D) in Klinefelter's syndrome. *Andrology* 2013;1:94-99.
6. Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU. 2012. New roles of SHOX as regulator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev* 9:733-738.

7. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jørgensen N, Skakkebaek N, and Juul A. 47,XXY Klinefelter Syndrome: Clinical Characteristics and Age-Specific Recommendations for Medical Management. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 163C:55–63 (2013).
8. Bojesen A, Stochholm K, Juul S, and Gravholt CH. Socioeconomic Trajectories Affect Mortality in Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2098–2104, 2011.
9. Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL 2011 Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 100:866–870.
10. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. 2005b. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. *J Natl Cancer Inst* 97:1204–1210.
11. Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH. 2009. Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: When men have two X chromosomes. *J Autoimmun* 33:31–34.
12. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN 2009 Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 182:1108–1113.
13. Aksglaede L, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;157:345–350.
14. Cabrol S, Ross JL, Fennoy I, Bouvattier C, Roger M, Lahlou N. 2011. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: Insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *J Clin Endocrinol Metab* 96:e746–e753.
15. Rey RA, Gottlieb S, Pasqualini T, Bastida MG, Romina P Grinspon RP, Campo SM, Bergadá I. Are Klinefelter boys hypogonadal?. *Acta Paediatr* 2011;100:830-838.
- 16.- Aksglaede L and Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2013;168:67-76.
17. Messina MF, Sgro DL, Aversa T, Pecoraro M, Valenzise M and De Luca F. A Characteristic Cognitive and Behavioral Pattern as a Clue to Suspect Klinefelter Syndrome in Prepubertal Age. *J Am Board Fam Med* 2012;25:745–749.
18. Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, Zinn AR, Reiss A, Zeger Bardsley M, McCauley E and Taglia N. Behavioral and Social Phenotypes in Boys With 47,XXX Syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2012;129:769-778.
19. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL, et al. XXY(Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*. 2007;119(1):232.
20. Bertelloni S, Baroncelli GI, Garofalo P and Cianfarani S. Androgen Therapy in Hypogonadal Adolescent Males. *Horm Res* 2010;74:292-296.
21. Oates RD. The natural history of endocrine function and spermatogenesis in Klinefelter syndrome: what the data show. *Fertility and Sterility* 2012;98:266-273.
22. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 (2011): 239–250.
23. Mehta A, and Darius A. Paduch DA. Klinefelter syndrome: an argument for early aggressive hormonal and fertility management. *Fertil Steril*, 2012;98:274–83.