

A propósito de un síndrome de Klinefelter

Juan Manuel Carrión Pastor *
 Pablo Mateo Gullón *
 M^a Luisa García Vasco **
 José Antonio Jiménez Alfaro Romero ***
 Vicente Pérez Ribelles ****

RESUMEN

Se presenta un caso de Síndrome de Klinefelter típico diagnosticado clínicamente y corroborado por el sexo cromosómico (XXY). Se discute la etiología y tratamiento así como los cambios operados con la terapéutica endocrina impuesta.

SUMMARY

A case of typical KLINEFELTER SYNDROME is presented. The diagnostic was made by chromosomic map. We discuss the ethiological aproahc, clinical and morpholical, and treatment of this particular case.

EN 1942, Klinefelter, Reifenstein, Albright y colaboradores, describieron, en nueve pacientes varones un síndrome caracterizado por la ginecomastia y testículos pequeños con azoospermia y presencia de células de Leydig.

Con la determinación del número de cromosomas y su estudio, comenzado a finales de siglo por Arnold y otros y completados por Tjio en 1956, concluyeron en la protocolización de los mismos en la Convención de Denver en 1960. Paralelamente, en investigaciones realizadas por Barr sobre la cromatina sexual, contribuyen a poner los cimientos de lo que más tarde constituiría el denominado sexo nuclear.

En los casos iniciales, referidos por Klinefelter, se comprobó, a posteriori, que estos pacientes presentaban un sexo cromosómico XXY (con al menos 47 cromosomas) cromatín positivos.

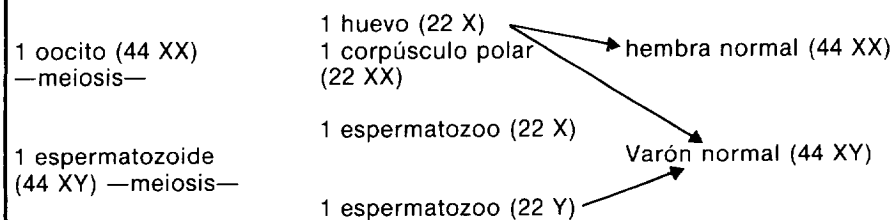
Con los estudios realizados sobre los cromosomas y la cromatina sexual, se

estableció el punto de partida para el reconocimiento etiológico y la diferenciación de estos síndromes que hasta entonces se habían considerado como unitarios. Nelson, propugnó la designación de genuino y falso síndrome de Klinefelter, nomenclatura que hizo oportuna en la terminología médica, tanta que incluso el propio Nelson intentó modificarla con otras denominaciones sin conseguirlo. Posteriormente fueron propuestas otras denominaciones para estos cuadros, como la de disgenesia testicular (Plunkket y Barr) disgenesia tubular seminífera (Grumbach, Blanc y col.) y disgenesia medular o gonadal, (Stewart). Aún justificadas estas denominaciones hoy en día, en aras de un mejor ajuste diagnóstico para estos cuadros sindrómicos, continuaría sin hacerse extensivo a la terminología médica e incluso los mismos autores

que proponen esta nomenclatura, temen, con razón, ser mal entendidos.

CROMOSOMAS Y SEXO NUCLEAR (CROMATINA SEXUAL)

Hoy día sabemos que la provisión diploide cromosómica de la especie humana alcanza el número de 46 cromosomas, de los cuales 44 son autosomas y 2 cromosomas sexuales, denominados con las letras X e Y, surgiendo de su combinación aleatoria la normal constitución cromosómica sexual de los individuos de sexo masculino y femenino, que corresponde respectivamente a las siglas XY o XX, es decir, el sexo cromosómico masculino vendría dado por la unión de un cromosoma sexual X con otro cromosoma sexual Y, mientras que el sexo cromosómico femenino estaría condicionado por la



* Teniente Médico
 ** Doctora
 *** Teniente Coronel Médico
 **** Tte. Col. Méd. Jefe Servicio Endocrinología
 Servicio Endocrinología. Hospital Militar del Aire. Madrid.

TABLA I

unión de dos cromosomas X. Observemos que esta situación permite explicar, por una parte, que un cruzamiento entre un macho y una hembra da lugar a machos y hembras, pero por otra parte, la proporción de machos y hembras oscila alrededor del 50% (Ver tabla I).

Ahora bien, puede suceder, en algunos casos errores cromosómicos debidos a una falsa respuesta de las células germinales durante la espermatogénesis o la ovogénesis, o producirse por una defectuosa división mitótica de células en el cigoto después de la fecundación en cuyo caso pueden acontecer las siguientes situaciones esquematizadas, para mayor comprensión, en los cuadros I y II.

Se discute la pertenencia, a este Síndrome de las siguientes dotaciones genéticas:

- A.— Mosaicismo 46XX/47XXY.
- B.— Intercambio X/Y.
- C.— Traslocación Y/autosoma.
- D.— Traslocación de alguno de los múltiples genes para el antígeno H-Y.
- E.— Mutación genética.

El sexo nuclear se fundamenta en la presencia de un especial centro cromosómico, la cromatina sexual, en la membrana nuclear de las células de los individuos femeninos.

En pacientes con más de dos cromosomas X, el número máximo de corpúsculos de cromatina sexual en cualquier núcleo diploide, es uno menos que el número total de cromosomas X (Figura 1).

La contradicción existente entre el sexo nuclear cromatín + de los pacientes con Síndrome de Klinefelter, y el fenotipo masculino que presenta, justifi-

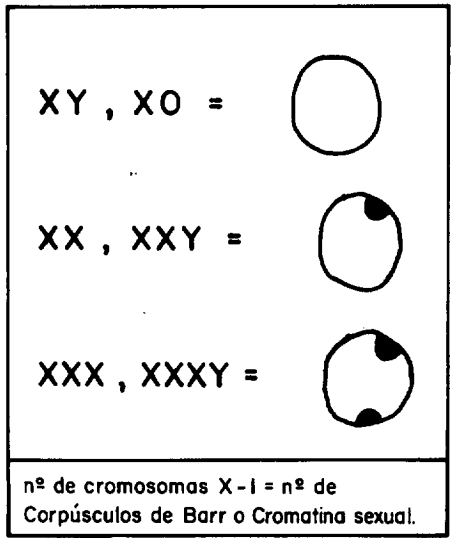
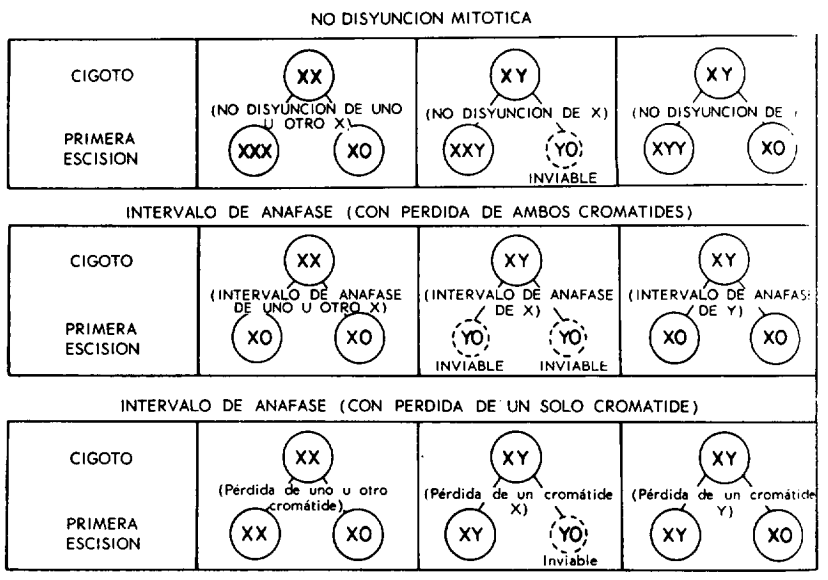


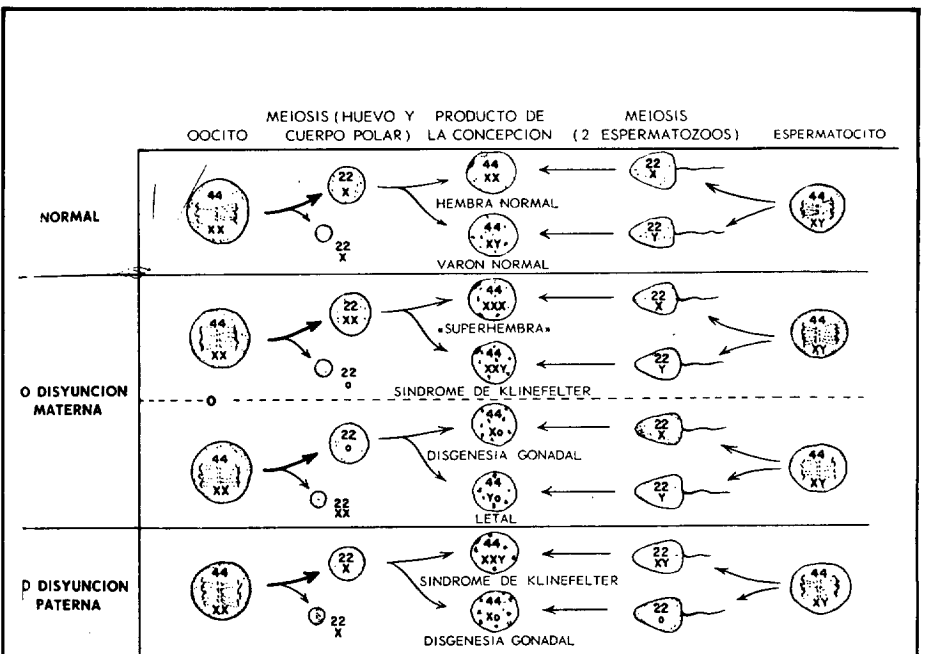
FIGURA 1

ORIGEN DE ERRORES CROMOSOMICOS EN EL CIGOTO



Líneas celulares hijas que pueden surgir de la no disyunción mitótica o del retraso de la anafase durante la primera división mitótica en el cigoto. Puede producirse un mosaicismo complejo si el cigoto es aneuploide o si se presentan errores en la respuesta después de la fecundación unicelular. En las mujeres, la no disyunción o el retraso de la anafase puede afectar al cromosoma X de la madre o del padre. A veces pueden hacerse deducciones acerca del origen de los cromosomas X en pacientes aneuploides correlacionando los rasgos ligados al sexo con los padres.

Cuadro I



Posibles tipos cromosómicos que pueden surgir en el cigoto a causa de la no disyunción de los cromosomas sexuales durante una de las dos divisiones meióticas de las células germinales maternas o paternas. La sucesiva no disyunción en ambas divisiones meióticas podría dar origen a nueva poliploidia de los cromosomas X o Y. Los cigotos aneuploides están predispuestos a más errores disyuncionales durante la división mitótica, con formación de líneas celulares múltiples (mosaicismo) (fig. 227).

Cuadro II

ficaría encuadrar este Síndrome dentro de los Intersexuales. Nelson (1956) y Prader (1957) propusieron englobarlos dentro del Pseudohermafroditismo Femenino a causa del sexo nuclear, una propuesta que carece de aceptación por consecuencia del sexo cromosómico (XXY).

Actualmente en el Síndrome de Klinefelter se incluye a todos los indivi-

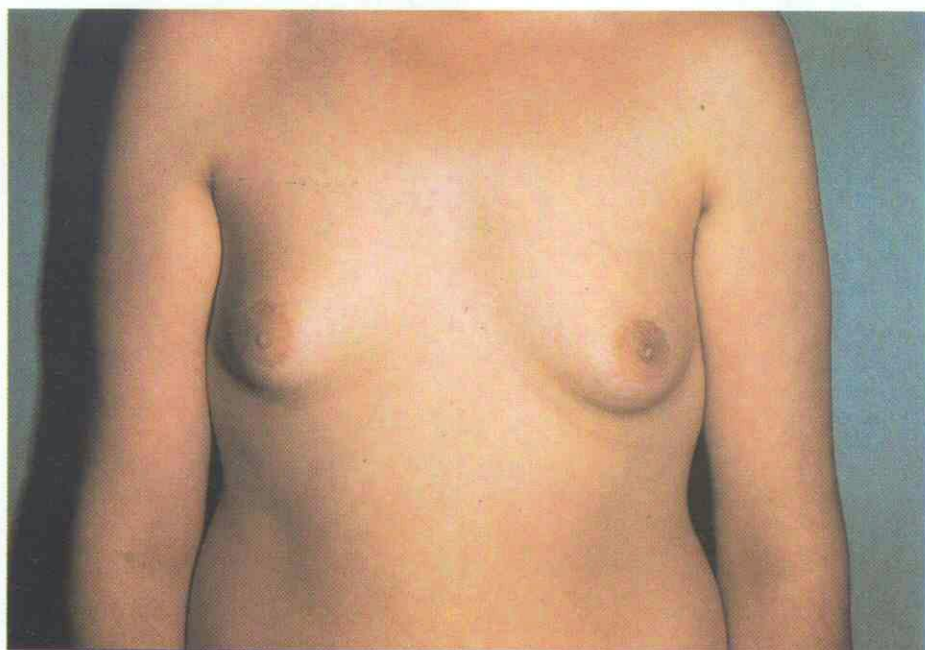


Foto 1

duos, que teniendo al menos 47 cromosomas, presentan dos o más cromosomas X y al menos un cromosoma Y, siendo el más común el 47 XXY con una frecuencia de 1/600 entre los varones y un 10-20% de los varones no fértiles, cifras sujetas a variaciones debidas a la mayor frecuencia de la realización de cariotipos en las técnicas complementarias de exploración actuales.

Los rasgos fenotípicos más importantes, no instaurados antes de la pubertad, consisten en esterilidad, testículos pequeños (menos de 3 cms. de longitud) y firmes, vello facial y púbico escaso. Asimismo, frecuentemente se puede observar ginecomastia, estatura superior a la media masculina con mayor crecimiento de las extremidades inferiores y, en algunos casos, retraso mental de grado medio a moderado. Las formas clínicas son más graves cuanto mayor es el número de cromosomas X, acentuándose el retraso mental y apareciendo alteraciones óseas como cúbito valgo, sinostosis radiocubital, etc.

Entre las alteraciones hormonales encontramos un aumento de las gonadotropinas con disminución de la testosterona y de la excreción urinaria de los 17 cetosteroides.

La anatomía patológica de las mamas presenta una hiperplasia mamaria con fuerte proliferación del tejido conjuntivo pericanalicular; la de los testículos, una hialinización de los canículos seminales y acompañado de una hiperplasia, aunque falsa de las células de Leydig con aspecto inmaduro.

El caso clínico, motivo de la elaboración del presente artículo, contempla a un paciente varón, de 18 años, que

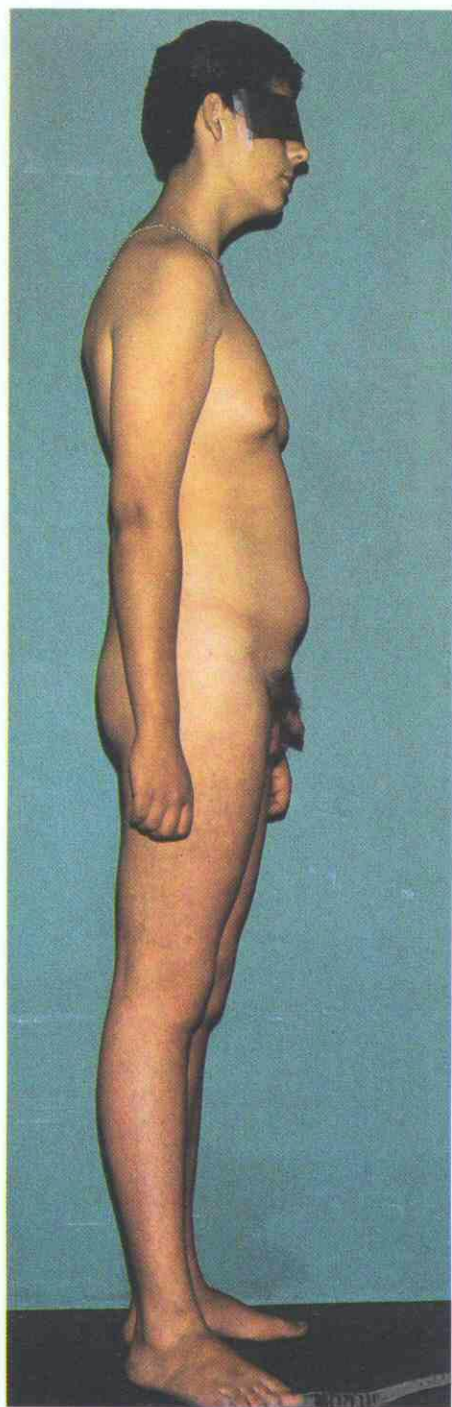


Foto 2

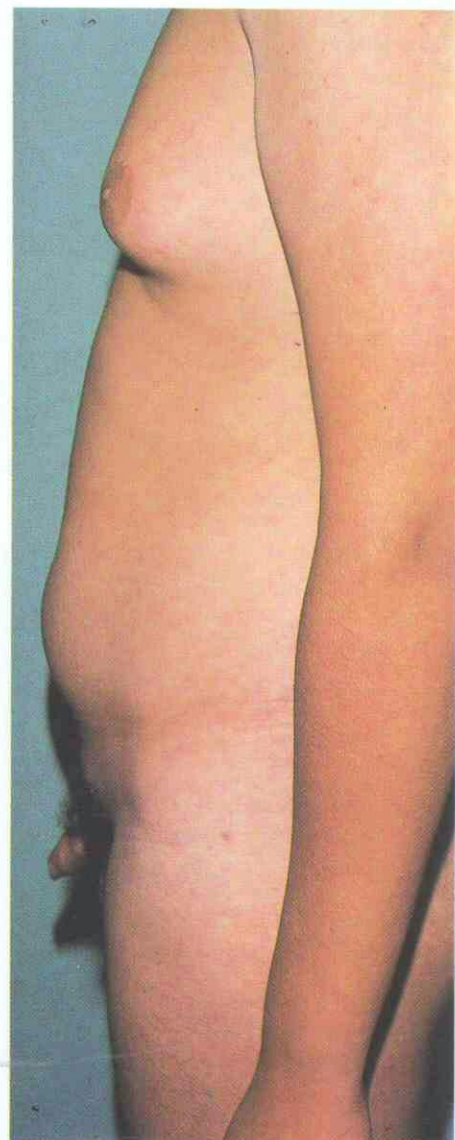


Foto 3

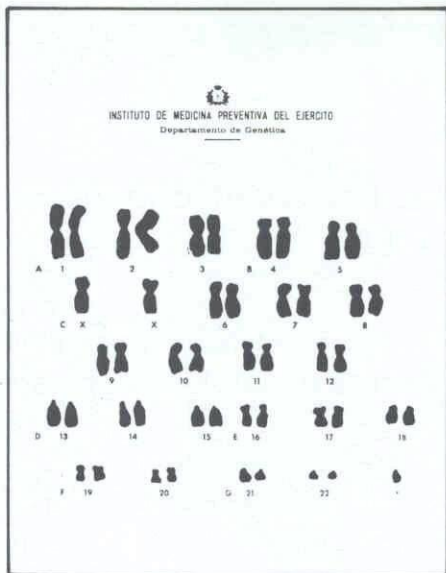


Figura 2

acude a consulta por aumento de ambas mamas. En la anamnesis refiere exclusivamente pérdida de pelo del cuero cabelludo. De la exploración destacamos: varón de 188 cms. de talla y 82 kgs., de peso, de aspecto eunicoide y ginecomastia, escaso vello facial, vello pubiano de distribución femenina, pene pequeño, testículos de 2 cms., desproporción tronco extremidades, en favor de estas últimas, acné y pitiriasis versicolor.

Las pruebas complementarias de laboratorio arrojaron los siguientes datos:

— Fórmula leucocitaria, recuento celular y velocidad eritrosedimentativa, **NORMALES**.

— Colesterol, triglicéridos, lipidograma, ácido úrico, calcio, fósforo y magnesio, con valores incluidos en **PARAMETROS NORMALES**

— Curva asimilativa oral de glucosa, tras la ingestión de 100 grs. de glucosa pura, proporcionó los valores siguientes:

— El estudio de la función tiroidea con cifras de T-3 (1,60 ng/ml) T-4 (97



Foto 4

	GLUCEMIAS	INSULINEMIAS
Basal	78 mgrs. %	15 UI/ml.
A los 30 minutos	117 mgrs. %	80,5 UI/ml.
A los 120 minutos	89 mgrs. %	83,8 UI/ml.

TABLA II

ng/ml) TSH (0,6 ng/ml), T-4 libre (1,42 ng/ml) dan rango normal a estos valores.

Las determinaciones correspondientes al eje hipofiso-testicular expresan las cuantías de LH (7 ng/ml), FSH (2,8 ng/ml), Prolactina (12 ng/ml), estradiol (16 pg/ml), progesterona (0,28 ng/ml), testosterona (1,750 pg/ml), DHEA.s (2,730 ng/ml) y 17-OH-progesterona (1,3 ng/ml), permiten señalar la elevación de las gonadotropinas LH y FSH, así como el descenso, para valores normales de varón de la testosterona.

— SEMINOGRAMA: Azoospermia.
— CARIOTIPO: XXY, sexo nuclear cromatin positivo (figura 2)

Realizado el diagnóstico de Síndrome de Klinefelter se instauró un tratamiento con 100 mgrs., de enantato de testosterona y 25 mgrs. de propionato

de esta misma hormona, cada 15 días, durante dos meses. Al final de este tiempo, las determinaciones hormonales no experimentaron cambios en lo que a funcionalismo tiroideo se refiere, persistiendo esta hormonemia incluida en valores normales.

En cambio, si experimentó modificación, valorable, en el eje hipofiso-testicular, y cuyas cifras fueron:

— LH (4,1 ng/ml), FSH (5,8 ng/ml), PRL (16,5 ng/ml), estradiol (13 pg/ml), progesterona (0,91 ng/ml), testosterona (4,360 pg/ml), DHEA (2,340 ng/ml) y 17-OH-progesterona (0,55 ng/ml), cifras demostrativas, especialmente, la testosterona, del efecto terapéutico de la hormonoterapia, acompañado asimismo, de sensación más cercana a la homeostasis percibida por el propio paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— MONTGOMERY: Endocrinología Médica y Quirúrgica. Capt 6 pag 177. Edt Salvat 1979.
- 2.— PETTIT C; PREVOST G: Tratado de Genética y Evolución. Capt 1.2.3.4.5. Edt Omega 1972.
- 3.— OVERZIER C: La Interssexualidad. Edt Científico Médica 1963
- 4.— GRUMBACH MM; BARR ML: Cytologic test of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man. Rec Progr Hormone Res 14: 335, 1958.
- 5.— ARMSTRONG C MARSHALL A: Interspecificity in Vertebrates Including Man. New York. Academic press. 1964.
- 6.— GREENBLAT RB: Aspectos clínicos de las anomalías sexuales en el hombre. Rec Progr Hormone Res. 15: 335, 1958.