



Mi Universidad

Síndrome de Klinefelter

Yahir Franco Cristiani Vázquez

Cuarto parcial

Genética Humana

Qfb. Hugo Nájera Mijangos

Medicina Humana

Tercer semestre, grupo C

Comitán de Domínguez, Chiapas a 2 diciembre del 2024

El Síndrome de Klinefelter

Introducción

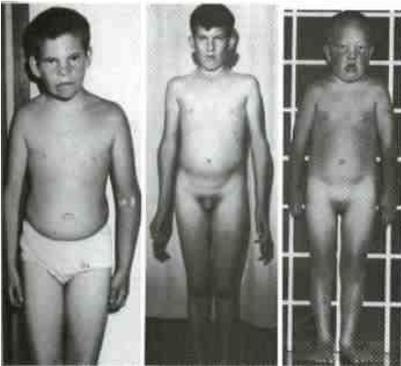
El síndrome de Klinefelter (SK) es una alteración genética caracterizada por la presencia de uno o más cromosomas X adicionales en los hombres, cuyo cariotipo más común es 47, XXY.

Descrito por primera vez en 1942 por Harry Klinefelter, esta condición es una de las aneuploidías sexuales más frecuentes en humanos.

Se estima que afecta aproximadamente a 1 de cada 500 a 1,000 recién nacidos masculinos. Este trabajo aborda sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, cariotipo y tratamiento, proporcionando una visión integral para comprender su impacto en la salud y calidad de vida de los pacientes. Ya que tenemos que tener en cuenta que influye en lo que es el estado anímico de las personas que padecen este síndrome.

Clínica

El síndrome de Klinefelter tiene una amplia variabilidad en su presentación clínica, que puede no manifestarse hasta la pubertad o edad adulta. Entre los signos más comunes se encuentran:



1. Talla alta desproporcionada: Longitud excesiva de las extremidades en comparación con el tronco.

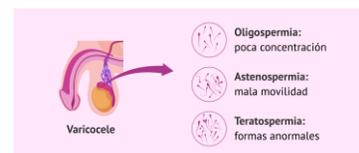
2. Hipogonadismo: Testículos pequeños y firmes que producen niveles bajos de testosterona.



3. Ginecomastia: Desarrollo de tejido mamario en aproximadamente el 30-50% de los pacientes.



4. Infertilidad: Oligospermia o azoospermia.



Síntomas adicionales



Retraso en el desarrollo del lenguaje y dificultades de aprendizaje.



Aumento del riesgo de enfermedades metabólicas, como diabetes tipo 2.

Osteopenia u osteoporosis.



Alteraciones conductuales, como timidez o ansiedad social.



Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico del síndrome de Klinefelter combina datos clínicos y pruebas de laboratorio.

Síndrome de Klinefelter
diagnóstico y tratamiento

¿Cómo se diagnostica?

- Análisis cariotípico:
- Análisis hormonal:

Tratamiento

El daño en los cromosomas **es irreparable**, pero existen diversos **tratamientos para atenuar los síntomas**:

- Tratamientos de sustitución hormonal
- Intervenciones quirúrgicas
- Terapia psicopedagógica
- Terapia logopédica
- Terapia psicológica
- Tratamientos de fertilidad

fertilIT

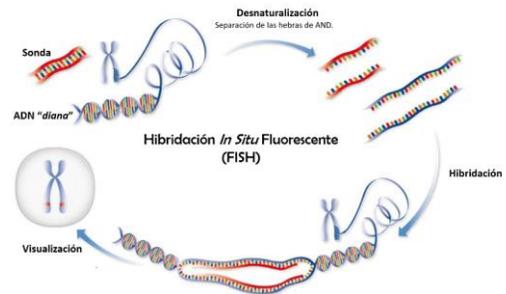
Pruebas hormonales Testosterona: Niveles bajos en suero.

Hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH): Elevadas debido a la insuficiencia testicular primaria. Estradiol: Puede estar elevado en casos de ginecomastia significativa.

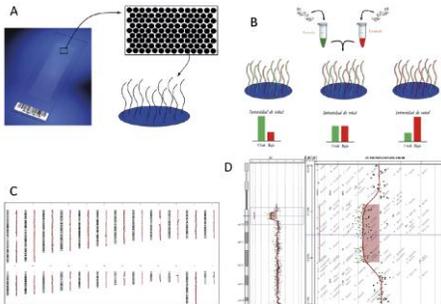
Análisis genético

Cariotipo estándar: Identificación del cromosoma X adicional en un cariotipo 47, XXY. En casos de mosaïcismo, el cariotipo puede revelar una mezcla, como 46, XY/47, XXY.

FISH (hibridación fluorescente in situ): Método complementario para detectar mosaïcismos o aneuploidías menos comunes.



Microarrays genómicos: Útiles en variantes atípicas o diagnóstico prenatal.



Tratamiento

El manejo del síndrome de Klinefelter es multidisciplinario y depende de las manifestaciones clínicas del paciente.

Terapia hormonal

Reemplazo con testosterona: Indicada para tratar el hipogonadismo, aumentar la masa muscular, mejorar la densidad ósea y reducir la ginecomastia.



Asistencia reproductiva

Técnicas como la aspiración de espermatozoides del testículo (TESA) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) han permitido a algunos pacientes lograr paternidad biológica.



Apoyo psicológico y educativo

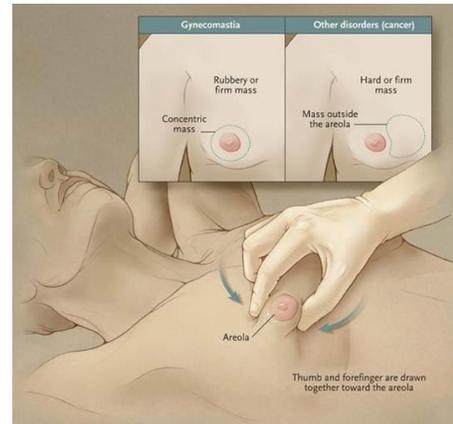
Intervenciones tempranas en casos de retrasos del lenguaje o dificultades escolares.

Terapias conductuales para abordar problemas sociales o emocionales.

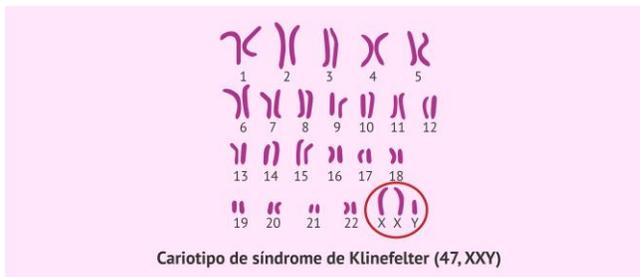


Cirugía

Mastectomía: En casos de ginecomastia severa con impacto estético o psicológico.



Cariotipo



El cariotipo 47,XXY es el más común, presente en el 80-90% de los casos de síndrome de Klinefelter. Sin embargo, existen variantes menos frecuentes:

Mosaicismo: 46,XY/47,XXY, que se asocia con una presentación clínica más leve.

Cariotipo 48,XXXXY o 49,XXXXXY: Fenotipos más graves con discapacidad intelectual significativa.

El análisis citogenético permite confirmar el diagnóstico, siendo esencial en casos con manifestaciones clínicas sutiles.

Conclusión

Este síndrome que se presenta en el sexo masculino, tendrá cierto rechazo hacia la sociedad debido a que, tendrá atributos femeninos que no serán bien vistos ante la sociedad, generando que la persona necesite de apoyo multidisciplinario, en donde se busque contribuir a que la persona se sienta cómoda y que pueda realizar su vida de la mejor manera.

Referencias

1. Bojesen, A., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2003). Prevalence of Klinefelter syndrome in newborns: A systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
2. Tartaglia, N., Ayari, N., Howell, S., D'Epagnier, C., & Zeitler, P. (2011). 47,XXY (Klinefelter syndrome): Clinical and molecular aspects. *Hormone Research in Paediatrics*.

Síndrome de Klinefelter

Definición

El síndrome de Klinefelter (47, XXY) (SK), está caracterizado por de 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 azospérmicos y en el 3% de los infértiles, y es la causa más frecuente de infertilidad masculina.

Síndrome de Klinefelter

También llamado 47, XXY, es una afección genética que se presenta en los hombres cuando tienen un cromosoma X extra. Esto puede causar problemas con el desarrollo y la fertilidad. Algunos hombres no tienen síntomas y nunca sabrán que lo tienen.

Causas

La mayoría de las personas tiene 46 cromosomas. Los cromosomas contienen todos los genes y el ADN, los pilares fundamentales del cuerpo. Los 2 cromosomas sexuales (X y Y) determinan el sexo genético de un bebé. El sexo genético de un niño se determina al momento de la concepción. El óvulo de la madre contiene 1 cromosoma X, y el espermatozoides del padre contiene ya sea 1 cromosoma X o 1 cromosoma Y.

Normalmente, un bebé hereda 1 par de cromosomas sexuales, 1 X de la madre y 1 X o 1 Y del padre. Un bebé que hereda el cromosoma X del padre es una mujer genéticamente y tiene 2 cromosomas X. Un bebé que hereda el cromosoma Y del padre es un varón genéticamente y tiene 1 cromosoma X y 1 cromosoma Y.

El síndrome de Klinefelter se presenta cuando un hijo varón nace con al menos 1 cromosoma X extra. Él tiene 47 cromosomas en lugar de 46. Esto se escribe como 47, XXY.

El síndrome de Klinefelter se presenta como un evento aleatorio. No existe causa exacta, y la afección no es hereditaria.



El síndrome de Klinefelter se presenta en aproximadamente 1 de cada 500 a 1,000 bebés varones. Las mujeres que resultan embarazadas después de los 35 años tienen una probabilidad ligeramente mayor de tener un varón con este síndrome que las mujeres más jóvenes.

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 pubertad¹. 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-Frágil². 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 supernumerario³, 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 estar implicados en el fenotipo del SK ⁴.

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, micro pene), por otra parte, muy poco frecuente. El diagnóstico, durante en la infancia proviene frecuentemente de neurólogos 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. Una razón elevada se asocia con un menor nivel de testosterona y con una reducida sensibilidad a la misma. En el estudio presentado ⁵ 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 baja⁶. Son más altos aquellos que iniciaron el tratamiento con testosterona más 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 INSL3⁷.

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 hombres⁸. 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.

Este paciente 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 metabólico⁹.

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 patología¹⁰.

3.- Enfermedades autoinmunes

Especialmente el Lupus eritematoso diseminado se ha observado que es 14 veces más frecuente que en varones sin SK¹¹.

Afectación endocrina

Los hombres con SK son considerados infértiles, pero estudios recientes con alta tecnología permiten obtener esperma (TESE) y tras inyecciones intracitoplasmáticas (ISCI), 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 óvulo¹². Los resultados mejoran cuando la testosterona plasmática aumenta tras administrar HCG.

La denominada "mini pubertad", 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 amniocentesis¹³.

Un estudio reciente realizado con espectrometría de masas en tándem en 68 niños, demuestra valores normales de testosterona y LH, aunque por debajo de los controles¹⁴.

Durante la infancia los niños con SK se caracterizan por concentraciones normales de testosterona, FSH, LH, Hormona antimuleriana (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)¹⁵.

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 ¹⁶.

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 antimuleriana 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 ¹⁷.

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.

Un estudio reciente que compara SK con pacientes XYY ¹⁸, 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 ¹⁹.

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 ²⁰.

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 ²¹.

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 ²².

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 ²³. 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.

Referencias

1. Klinefelter, H.F., Reifenstein, E.C., & Albright, F. (1942). Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2, 615–627.
2. Bojesen, A., Juul, S., & Gravholt, C.H. (2003). Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national registry study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(2), 622–626.
3. MedlinePlus. (s. f.). Gastroenteritis aguda. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Recuperado el 21 de noviembre de 2024, de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000382.htm>