

Síndrome de Klinefelter, 48 XXYY: a propósito de un caso

M.Á. Palomero Domínguez, E. Moreno Gómez¹, I. Alía Arroyo¹, G. Sacoto Erazo¹, P. García Gutiérrez¹, M.P. Aragón García¹

Servicio de Pediatría. Hospital «Nuestra Señora del Prado». Talavera de la Reina (Toledo).

¹Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 8 años de edad, que fue diagnosticado en el periodo neonatal de síndrome de Klinefelter (SK), por mostrar rasgos dismórficos en las manos, los pies y la cara, así como un bajo peso al nacimiento, en cuyo estudio genético se obtuvo un cariotipo 48 XXYY.

Si bien el SK típico (con incidencia de 1/500-1.000 recién nacidos varones) se debe a errores en la meiosis paterna o materna, esta variante mucho menos frecuente (un 3% de la forma clásica, supone la dotación cromosómica anómala de ambos gametos.

Evolutivamente, ha presentado un importante retraso psicomotor y escolar. En la actualidad, además de retraso ponderoestatural, presenta los rasgos fenotípicos del SK. No se detectan alteraciones hormonales de gonadotropinas ni de la testosterona. Todavía no ha presentado alteraciones psiquiátricas conductuales, y su carácter es tranquilo y apacible. Su edad, aún prepuberal, justifica la ausencia de ginecomastia y de las alteraciones psiquiátricas descritas.

Se realiza una revisión conceptual del SK y sus variantes.

Palabras clave

Klinefelter, cariotipo, coeficiente intelectual bajo, alteraciones psiquiátricas

Abstract

Title: A case report of 48 XXYY Klinefelter's syndrome

We present an eight year old male who was diagnosed during the neonatal period with the Klinefelter's syndrome, because he presented dysmorphic features in hands, feet and face, low birth weight and genetic study with e 48 XXYY karyotype.

Although the typical KS (with incidence of 1/500-1.000 NB males) is due to errors in the paternal or maternal meiosis, this variant much less frequent (3 % of the classic form), represents the anomalous chromosome complement of both gametes.

Evolutionarily he has presented an important psychomotor and school retardation. Nowadays, he presents growth delay and the phenotypic features of SK. He doesn't show hormonal alterations relating to the gonadotrophins or testosterone. He still has not showed psychiatric behavioural alterations; rather his personality is calm and pleasant. His age which is still prepuberal explains the absence of gynecomastia or psychiatric alterations.

A conceptual review of SK is carried out as well as its differences.

Keywords

Klinefelter, karyotype, low intellectual coefficient, psychiatric alterations

Introducción

El síndrome de Klinefelter (SK) 47 XXY es la cromosomopatía más frecuente, y su incidencia se estima en 1 caso por cada 500-1.000 varones recién nacidos¹⁻⁵.

La variante 48 XXYY es mucho menos habitual: representa sólo el 3% de los casos de SK, con una equivalencia de 1/25.000 recién nacidos varones^{2,6}.

El SK fue descrito por Harry Klinefelter en 1942 en 9 varones que presentaban ginecomastia, testes pequeños y escaso pelo facial y corporal. En la mitad de las ocasiones, la cromosomopatía se debe a errores en la meiosis I paterna, y el resto a

errores en la meiosis I o II materna^{1,7,8}. Dentro de las variaciones del SK, la más común es el mosaicismo 46 XY/XXY, en el que el proceso de no disyunción sucede después de la fertilización⁹; la frecuencia de la línea celular mutante es variable, y permite incluso la fertilidad del individuo afectado. Se han descrito en la literatura médica SK con dos y tres X adicionales y, como caso menos frecuente, la forma 48 XXYY; genéticamente, ésta supone la dotación cromosómica anómala de ambos gametos, y errores en la meiosis II paterna (a diferencia de la forma clásica) más I o II materna. Además de las características clásicas acentuadas, los pacientes asocian retraso mental en menor o mayor grado, y clásicamente se describen como individuos agresivos o violentos^{2,6,10}.

El SK presenta las siguientes características clínicas generales: talla alta, cuerpo redondeado, panículo adiposo aumentado, hábito eunucoide con escaso vello facial y corporal; dismorfia facial con alteraciones dentarias; hipogonadismo con testes pequeños o criptorquídicos, micropene, vello pubiano escaso, y esterilidad por una esclerohialinosis y fibrosis de los túbulos seminíferos. Los pacientes presentan un comportamiento inmaduro con un déficit intelectual ocasional^{1,2,6,10}.

La variante que nos ocupa, la 48 XXYY, corresponde a individuos de talla más baja que presentan con más frecuencia alteraciones psicomotoras, del aprendizaje y psiquiátricas^{2,6,10}. Su coeficiente intelectual (CI) suele ser bajo y a veces presentan un comportamiento agresivo. Las alteraciones fenotípicas suelen ser más evidentes a partir de la pubertad.

Asimismo, estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar tumores germinales, cáncer de mama, osteoporosis, enfermedades pulmonares y autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, tiroiditis..., todas ellas circunstancias que comprometen su pronóstico¹¹.

Los objetivos de esta revisión son los siguientes:

1. Establecer las diferencias entre la clínica del SK 47 XXY (forma clásica) con sus variantes (48 XXYY y 48 XXXY) y con la aneuploidía 47 XYY.
2. Indicar las pruebas complementarias para llegar al diagnóstico de certeza (entre ellas el cariotipo es definitorio), complementado con la clínica, el estudio hormonal y radiológico.
3. Revisar los beneficios de la terapéutica con hormonoterapia de sustitución.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 8 años de edad, diagnosticado de SK variante 48 XXYY, hijo de padres consanguíneos de segundo grado, que no presenta antecedentes familiares relacionables. La gestación fue de 38 semanas y el peso al nacimiento de 2.130 g (P <3, según las tablas de Carrascosa et al.). Presentaba signos de desnutrición intrauterina con dismorfias en las manos, los pies y la cara, destacando un occipucio prominente, aperturas palpebrales antimongoloides e implantación descendida de los pabellones auriculares. Asimismo, presentaba una hernia de línea alba, pies en mecedora con sindactilia entre el segundo y el tercer dedo, manos con surco palmar transversal y clinodactilia del quinto dedo, y genitales masculinos con teste derecho pequeño y el izquierdo criptorquídicos. El periodo neonatal cursó sin incidencias.

Presentaba un retraso en el desarrollo psicomotor (pronunció bisílabos a los 18 meses y deambuló a los 2 años), así como un retraso escolar (está dos cursos por debajo de su edad y en la actualidad está aprendiendo a leer). A los 8 años no controla los esfínteres y necesita ayuda para las actividades básicas de la vida diaria. Presenta un retraso ponderoestatural con un percentil <3 (peso de 16.600 g, talla de 114 cm e índice de masa corporal de 13). Presenta un hábito longilíneo, es delgado (con



Figura 1.
Hipogonadismo del paciente con 48 XXYY



Figura 2. Clinodactilia del quinto dedo. Edad ósea de 4 años y 8 meses (Atlas de Greulich y Pyle)

poco panículo adiposo), tiene escaso vello corporal, se observa una cifoscoliosis (figura 1), y la facies es inexpressiva, con epicanthus e hipertelorismo. Las manos presentan un surco palmar transversal, las eminencias tenar e hipotenar son planas y muestran clinodactilia del quinto dedo. En los pies destaca la sindactilia entre el segundo y el tercer dedo. En cuanto al área genital, presenta un pene pequeño, el teste derecho tiene un volumen inferior a 3 mL y el izquierdo continúa siendo criptorquídicos. Su desarrollo genital se clasifica como un grado I de Tanner.

Los resultados de las investigaciones hormonales practicadas revelaron cifras normales: hormona foliculoestimulante (FSH) 2 mUI/mL, hormona luteinizante (LH) 0,2 mUI/mL y testosterona 0,03 ng/mL, en el límite normal bajo, sin tener aún la afectación descrita en dicho síndrome debido a la edad prepu-



Figura 3. Cifoscoliosis

beral del paciente. Asimismo, las cifras de estradiol, perfil tiroideo (TSH 2,82 $\mu\text{U/mL}$), test de la GnRH (Luforán), hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1: 118 ng/mL) y proteína-3 enlazante de IGF-1 (IGFBP-3: 3,3 $\mu\text{g/mL}$) fueron normales.

Sin embargo, el estudio radiológico del miembro superior constató un retraso en la madurez ósea equivalente a una edad de 4 años y 8 meses (figura 2), así como una sinostosis radiocubital y una clinodactilia del quinto dedo; en la radiografía de la columna se observa una importante cifoscoliosis dorsolumbar (figura 3).

El estudio del cariotipo mediante técnica de bandeo G demostró la presencia de una cromosomopatía gonosómica 48 XXYY, en 20 metafases analizadas (figura 4).

Asimismo, el estudio psicológico confirma un carácter tímido y en los test de inteligencia realizados se obtuvo un CI de 55.

Discusión

A pesar de la baja frecuencia con la que se presenta el SK 48 XXYY en la población, sí es motivo de publicación y citación bibliográfica relativamente frecuente, al contrario de lo que ocurre con el SK clásico con cariotipo 47 XXY^{2,6,9}.

En la tabla 1 se recoge una descripción comparativa entre el SK clásico y sus variantes, así como con el síndrome con genotipo XYY. La deficiencia intelectual y las alteraciones conductuales son más habituales en las formas SK variantes, al igual que las alteraciones óseas, que incluyen las sinostosis radiocubital y la escoliosis². A medida que hay más cromosomas X, las manifestaciones clínicas del SK se acentúan, mientras que el exceso de cromosomas Y deriva en problemas psiquiátricos y manifestaciones agresivas en estos individuos⁶.

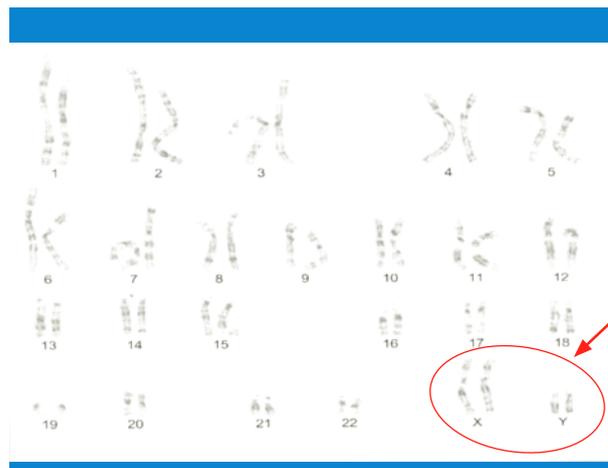


Figura 4. Cariotipo del niño con técnica de bandeo G

En la actualidad, el diagnóstico prenatal es factible tras realizar el estudio cromosómico fetal, mediante amniocentesis o por biopsia coriónica. La historia familiar de defectos genéticos, la edad materna superior a 35 años y otros índices médicos de riesgo justifican su realización^{1,3,6,12,13}.

Estos niños pueden ser diagnosticados en cualquier momento de su vida: en el periodo posnatal inmediato por sus dismorfias; evolutivamente, por su retraso psicomotor; en el periodo escolar, en el que se asocian las dificultades del aprendizaje, y ante situaciones de hipogonadismo, ginecomastia, infertilidad y trastornos conductuales. Para hacer un diagnóstico temprano del SK, algunos autores recomiendan medir sistemáticamente los testes en niños prepuberales, y determinar el cariotipo en los que tengan un volumen $<3 \text{ mL}$ ¹³.

Al igual que el paciente del presente caso, estos niños suelen presentar un bajo peso al nacer, y en la vida adulta una talla baja y un retraso en la maduración ósea. Son frecuentes diversas alteraciones craneofaciales, como aperturas palpebrales antimongoloideas, con epicanthus, estrabismo, puente nasal ancho, prognatismo mandibular, pabellones auriculares de implantación baja y cuello corto. Las alteraciones en las extremidades son la limitación de la pronación del codo, con sinostosis radiocubital, clinodactilia del quinto dedo, coxa valga, *genu valgum*, pies planos, alteraciones del dermatoglifo y otras anomalías, como la no segmentación del esternón y la luxación congénita de caderas⁵. Las alteraciones en los genitales son el hipogonadismo con pene pequeño y la criptorquidia frecuente, con asociación o no de hipospadias. La mayor parte de los autores coincide en señalar que, a mayor poliploidía, existe más afectación del crecimiento, y se observa un retraso mental más grave con un CI bajo y alteraciones del aprendizaje^{7,8}; el hipogonadismo está también más acentuado.

La analítica de estos pacientes debe incluir la determinación de FSH, LH basal, test de GnRH (Luforán), testosterona libre,

TABLA 1

Diagnóstico diferencial de los síndromes de Klinefelter y sus variantes con el síndrome XYY

	47 XXY	48 XXXY	48 XXYY	47 XYY
Síndrome	SK típico	Variante SK	Variante SK (caso clínico)	Aneuploidía 47 XYY
Incidencia	1/500-1.000	<SK clásico	1/25.000	1/1.000
Genética	Errores en la meiosis I P o I-II M	Errores en la meiosis I P + I-II M	Errores en la meiosis II P + I-II M	Errores en la meiosis II P
Talla	↑↑	↑	↓	Variable
Coefficiente intelectual	Normal	↓	↓	Normal
Trastornos psiquiátricos	No	Sí	+/-	Sí
Trastornos del lenguaje	+/-	Sí	Sí	No
Trastornos de conducta	+/-	+/-	Sí	No
Retraso escolar	+/-	Sí	Sí	+/-
Retraso psicomotor	+/-	++	++	No
Hipogonadismo	Sí	Sí	Sí	No
Micropene	Sí	Sí	Sí	No
Esterilidad	+/-	Sí	Sí	No
Hipospadias	+/-	+/-	+/-	No
Criptorquidia	Sí	Sí	+/-	No
Ginecomastia	Sí	Sí	Sí	No
Clinodactilia del quinto dedo	+/-	Sí	Sí	No
Escoliosis	+/-	Sí	Sí	No
Osteoporosis	+/-	Sí	Sí	No
Sinostosis radiocubital	No	Sí	Sí	No
Enfermedades autoinmunitarias	+/-	+/-	Sí	No
Mayor riesgo de neoplasias	+/-	Sí	Sí	No
Niveles de FSH/LH	↑	↑	↑	Normales
Testosterona	↓	↓↓	↓↓	↑

SK: síndrome de Klinefelter.

A medida que hay más cromosomas X, la clínica del Klinefelter se acentúa.

A medida que se expresan más cromosomas Y, son más frecuentes los problemas psiquiátricos en estos individuos, manifestados sobre todo como síntomas de agresividad.

GH e IGF-1, y perfil tiroideo. Este paciente no presenta aún gonadotropinas altas por su edad prepuberal, pero la testosterona está en el límite bajo de la normalidad para su edad.

En pocos casos está indicada la realización de una biopsia testicular, observándose una ausencia de las células germinales con hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos y azoospermia^{1,6}. Ya que estos niños suelen desarrollar osteoporosis, es recomendable llevar a cabo un estudio de masa ósea mediante ultrasonidos¹².

Es imprescindible la realización del cariotipo para llegar al diagnóstico certero, para lo cual es útil la técnica de hibridación *in situ* fluorescente, apreciándose dos señales para el cromosoma X (color verde) y otras dos para el Y (color rojo)². La genética es irreversible, aunque algunos síntomas son tratables.

El tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona intramuscular cada 3 semanas debe empezarse cuando se inicia la pubertad, alrededor de los 12 años, para conseguir la maduración sexual de estos pacientes y controlar sus fantasías sexuales, a veces violentas^{2,14}. La esterilidad por azoospermia no se beneficia de ningún tratamiento^{1,9}. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para vigilar la aparición de posibles efectos secundarios, como hipercolesterolemia y poliglobulia. El tratamiento quirúrgico incluye la corrección de la ginecomastia y de las alteraciones en los genitales⁵. Precozmente se instaurará soporte cognitivo, psicológico y apoyo escolar.

Conclusiones

La variante 48 XXYY es una excepcionalidad, ya que ambos gametos fecundantes deben presentar la dotación cromosómi-

ca anómala producida en la meiosis II paterna y en la meiosis I o II materna.

Hoy día, el diagnóstico es posible en el periodo fetal y neonatal, y evolutivamente en el escolar y durante la adolescencia mediante:

1. Clínica: dismorfias características asociadas a retraso psicomotor e intelectual.
2. Estudio analítico: hipogonadismo hipergonadotrópico con testosterona baja y edad ósea retrasada.
3. Estudio genético: el cariotipo es imprescindible como primer paso para el diagnóstico de certeza tras la sospecha clínica. El caso muestra la presencia de dos gonosomas extra. A mayor aneuploidía, el retraso mental es más grave, hay mayor afectación del crecimiento e hipogonadismo.

En cuanto al tratamiento, es posible la hormonoterapia de sustitución con testosterona, aunque sus beneficios son controvertidos para algunos autores. ■■■

Bibliografía

1. Artigas López M. Síndrome de Klinefelter. En: AEP, ed. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Tomo I: Genética, dismorfología y neurología. Barcelona: Doyma, 2008; 49-51.
2. Vall Combelles O, Solé F, Bonet Alcaina M, Lloveras E, García Algar O. Un caso de síndrome de Klinefelter 48 XXYY. *An Esp Pediatr*. 2000; 52(5): 483-484.
3. Ballesta F, Cruz M. Cromosomopatías. Síndrome de Klinefelter. En: Cruz M, ed. Tratado de pediatría, 8.ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergon, 2001; 265-266.
4. Crespo Hernández M, Fernández Toral MJ. Patología prenatal. Anomalías cromosómicas. En: Sánchez Villares E, ed. Pediatría básica. Madrid: Medicine Idepsa, 1980; 48.
5. Síndrome 48 XXYY. En: Smith-Jones, ed. Patrones reconocibles de malformaciones humanas, 6.ª ed. Madrid: Elsevier Saunders, 2007; 70-71.
6. Barr ML, Carr DH, Soltán HC, Wiens RG, Plunkett ER. The XXYY variant of Klinefelter's syndrome. *Canad Med Ass J*. 1964; 90: 575-580.
7. Battin J, Malpuech G, Nivelón JL, et al. Klinefelter syndrome in 1993. Results of a multicenter study on 58 cases and review of the literature. *Ann Pediatr Paris*. 1993; 40: 432-437.
8. Visoosak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30033. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 42.
9. Nieves Soriano B, Rubial Francisco JL, Pérez Rodríguez O, Ortega Medina L, Cotarelo Pérez C, Lautre Ecenarro MJ. Análisis clínico-analítico de un paciente con un mosaicismo 45 X0/48XYYY. Madrid: Departamento de Pediatría, Anatomía Patológica y Citogenética. Hospital Clínico Universitario San Carlos, 2002.
10. Duque Fernández R, López Mendoza S, Mahtani Chugani V. Síndrome de Klinefelter 48 XXYY con debut psiquiátrico. *An Psiquiatr*. 2003; 19(1): 26-28.
11. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J National Cancer Institute*. 2005; 97(16).
12. Jiménez S, Rueda C, Mayayo E. Evaluación de la masa ósea mediante ultrasonografía en 34 casos de síndrome de Klinefelter entre 4 y 19 años no sometidos a tratamiento hormonal. *Estudio preliminar. An Esp Pediatr*. 2003; 58(2): 160.
13. Villa Milla A, Martínez Frías ML. Diagnóstico citogenético con resultado 47, XYY. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. Madrid, 2000; n.º 10.
14. Sourial N, Fenton F. Testosterone treatment of an XXYY male presenting with aggression: a case report. McGill University, Montreal, Quebec. *Can J Psychiatry*. 1988; 33(9): 846-850.