



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico

Síndrome de Klinefelter que cursa con talla baja.

Autor:

María Isabel Peña Rosas.

Director:

**Dra. Katherine Leonor Estévez Abad. Endocrinología pediátrica.
Profesora titular de la facultad de medicina.**

Cuenca, Mayo 2022

Resumen

El síndrome de Klinefelter es la principal causa de hipogonadismo primario en varones. La mayoría de los hombres no son diagnosticados, probablemente por la omisión por parte de los médicos a los síntomas y signos del hipogonadismo y su fenotipo distintivo del síndrome clásico que alcanza a tener un impacto tanto personal como social y familiar, debido a las consecuencias puberales y comunitarias que trae consigo.

El presente estudio tiene como objetivo general, describir el Síndrome de Klinefelter asociado a déficit de crecimiento en un paciente pediátrico diagnosticado en el Hospital San Juan de Dios en Cuenca, durante el año 2020.

El motivo de consulta de este caso fue un retraso puberal y talla baja en un paciente masculino de 12.6 años de edad, en el cuál los hallazgos clínicos más relevantes fueron el peso de 29 kg (-1.96 Desviaciones Estándar (DE)), talla de 130.5cm (-3.0 DE), edad ósea de 10 años, cariotipo periférico de 47XXY, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) de 101 ng/ml, testosterona de 52 ng/dl y hormona folículo estimulante (FSH) de 13.7 UI, que fueron comparados con casos atípicos expuestos en la literatura.

Este síndrome es más común en varones y su evolución no siempre concuerda con lo descrito en la bibliografía por lo que su diagnóstico se basa en la no progresión puberal y su manejo deberá ser individualizado y especializado.

Palabras clave: cariotipo periférico de 47 XXY; hipogonadismo; Síndrome de Klinefelter; déficit de crecimiento.

Abstract

Klinefelter Syndrome is the leading cause of primary hypogonadism in males. Most cases go undetected due to physicians neglecting the symptoms and signs of hypogonadism when patients don't present the classic phenotype causing

personal, social, and familiar conflicts, associated with pubertal changes and community-related consequences that accompany it.

This study aims to describe the Klinefelter Syndrome associated with growth deficit in a pediatric patient diagnosed at the San Juan de Dios Hospital in Cuenca, during 2020.

The main complaint was delayed puberty and short stature in a 12.6-year-old male patient in whom the most relevant clinical findings were the weight of 29 kg (-1.96 Standard Deviations (SD)), the height of 130.5cm (-3.0 SD), bone age of 10 years, peripheral karyotype of 47XXY, insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) of 101 ng/ml, testosterone of 52 ng /dl and follicle-stimulating hormone (FSH) of 13.7 IU, which were compared with outlier cases displayed in the literature.

This syndrome is more common in males and its evolution does not always match the literature, so its diagnosis is based on the absence of pubertal progression and its management should be individualized.

Keywords: 47 XXY peripheral karyotype; hypogonadism; Klinefelter Syndrome; growth deficit.

Translated by



María Isabel Peña Rosas

Introducción

El síndrome de Klinefelter, continúa siendo la forma más común de hipogonadismo primario en varones, debido a una anomalía en los cromosomas sexuales, obteniendo cromosomas X supernumerarios en un hombre, es decir debido a “la

no disyunción meiótica materna o paterna del cromosoma X durante la gametogénesis” (1) se adquiere un cromosoma X adicional, teniendo como resultado un cariotipo 47 XXY.

Las características clínicas del síndrome de Klinefelter varían según la etapa de desarrollo y gravedad del fenotipo, sin embargo entre la clínica que se utiliza para su detección y diagnóstico se encuentra entre muchas otras, el micropene, clinodactilia, hipospadias, criptorquidia, anomalías en el comportamiento, retraso del lenguaje, hipertelorismo, ginecomastia, talla alta discretamente desproporcionada con predominio del segmento inferior.(2)

En el mundo existen pocos casos reportados de pacientes con este síndrome que cursan con talla baja por un déficit de Hormona del Crecimiento (GH), esta presentación está dada por un isocromosoma Xq. (3)

En los últimos tiempos los estudios disponibles acerca de esta patología son muy limitados. En Cuenca- Ecuador existe un caso pediátrico de este síndrome y al no haber información relacionada, resulta de gran importancia proporcionar datos para a su vez incentivar a que se continúe con una investigación exhaustiva y poder llegar a un diagnóstico en el momento oportuno, por lo que este estudio se plantea con el objetivo de describir este síndrome en su forma atípica.

Materiales y métodos

El síndrome de Klinefelter es el trastorno cromosómico sexual más frecuente en varones, se trata de cromosomas X supernumerarios con un cariotipo 47XXY en el 80%, en donde el 11% se identifica con azoospermia y el 3% con infertilidad, mientras que en otros casos se pueden presentar a modo de mosaicos u otros cariotipos, afectando aproximadamente 1/660 recién nacidos.(4)(3) Se conoce además que del 5 al 10% de la población nacen pequeños para la edad gestacional (PEG), lo que significa que tanto el peso como la talla se encuentran dos o más desviaciones estándar por debajo de la media establecida para su población y sugieren un factor de riesgo importante para desarrollar un déficit de hormona del crecimiento posterior, ya que suelen tener una talla más baja durante

la infancia y la adolescencia, alcanzando finalmente una talla adulta de por lo menos -1 DE de la media poblacional. Se debe tomar en cuenta que estos pacientes pueden presentar un crecimiento acelerado o también conocido como catch-up que tiene lugar durante el primer año de vida que en caso de no ocurrir, el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante ha demostrado efectividad en pacientes con talla inferior a -2.5 DE y -1 DE a una dosis de 0.035-0.067 mg/kg/día. (5)

El síndrome de Klinefelter se caracteriza por hipogonadismo hipergonadotrófico, estatura alta con algunas excepciones, sobrepeso, dominio del segmento inferior, ginecomastia. Generalmente la función endocrinológica se mantiene normal hasta la pubertad en donde se encuentran los primeros signos de hipogonadismo primario, debido a que en fases tardías de la vida fetal inicia la degeneración de células germinales testiculares que se continúa en la infancia y progresivamente a mediados de la pubertad. En los análisis sanguíneos se ha podido observar testosterona en concentraciones séricas notablemente disminuidas, estradiol, hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) elevadas en casi todos los casos, es por esto también que en el adulto con síndrome de Klinefelter se puede estudiar la presencia de hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos e hiperplasia del intersticio, teniendo como resultado un volumen testicular de 3ml en el adulto.(4) Aun así estos valores hormonales de LH y FSH pueden estar normales y el paciente puede estar cursando con este síndrome. Existen también diversos grados de dificultades tanto cognitivas, sociales, conductuales y de aprendizaje que dependerán del grupo etario en el que se desarrollen, sin embargo, los recién nacidos con síndrome de Klinefelter suelen presentar un fenotipo masculino normal con el único hallazgo clínico significativo de testes pequeños que no se identifica sino hasta después de la pubertad cuando existe un notable retraso en el desarrollo puberal, es por esto que se encuentra en muchas ocasiones infra diagnosticado ya que solo el 10% recibe diagnóstico antes de la pubertad y el 39% recibe un diagnóstico postnatal. (6)

Existen complicaciones que se tratan de evitar con el entendimiento del síndrome y a su vez con el diagnóstico cada vez más temprano, teniendo en cuenta que estos pacientes tienen una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) relacionada con el hipogonadismo y la actividad física deficiente, por lo que el riesgo de osteopenia se establece hasta después de la pubertad; así también existen otros órganos que pueden verse afectados y disminuyen la esperanza de vida a unos 3 años de la media de hombres a raíz de insuficiencia vascular, diabetes, enfermedades pulmonares, síndrome metabólico, enfermedades cerebro vasculares, cáncer de mama y enfermedades autoinmunes.(2)

En los últimos años ha aumentado la evidencia acerca de la presencia de un gen denominado homeoboxcontaining (SHOX) en la regulación del crecimiento en los pacientes y en el origen de la talla baja.(2)

La talla media en este síndrome es significativamente mayor tanto en la infancia como en la adultez, sin embargo, hay pocos casos a nivel mundial de pacientes con síndrome de Klinefelter que cursan con talla baja, en su mayoría se deben a la presencia de un isocromosoma Xq o por una deficiencia de hormona de crecimiento como en ciertos casos descritos en la literatura que pueden darse de forma aislada o como parte de un hipopituitarismo que puede ser parcial o total.
(3)

En la literatura se han descrito casos específicos de pacientes que cursan el síndrome con talla baja y han sido estudiados. La universidad de California nos proporciona bibliografía referente al tema en donde existen reportes de casos en la farmacéutica de Pfizer a nivel global en New York y el estado de Rhode Island, Estados Unidos. Se reportó el seguimiento de un paciente pediátrico masculino de 11 años de edad con síndrome de Klinefelter, déficit de hormona del crecimiento y pubertad precoz central, que no recibió atención prenatal y estuvo expuesto en el útero a etanol y metanfetaminas, este paciente fue adoptado a las 3 semanas de edad y en cuanto a los antecedentes familiares conocidos, la altura materna informada fue de 145 – 150 cm y la altura paterna de 165-168 cm lo cual es significativo para talla baja familiar. (7)

En otro estado se presentó a los 2 años de edad un paciente masculino con desaceleración del crecimiento (-1.6 DE). Este paciente clínicamente se presentó con las características típicas de un déficit de hormona del crecimiento congénito clásico (GHD), adiposidad central, rostro querubínico y ensanchado. Luego de estudiarlo el cariotipo reveló 47 XXY, siendo un síndrome de Klinefelter con deficiencia aislada de hormona del crecimiento, habiéndose realizado la prueba de estimulación de dicha hormona con un pico de 3.1 ng/ml. El tratamiento con hormona del crecimiento (GH) se realizó a partir de los 3 años de edad a una dosis de 0.23 mg/kg/semana con mejoría de la curva de crecimiento pediátrica a los 5 años teniendo una velocidad de crecimiento de 15.6 cm/año. Posterior a esto la GH dio lugar a una desaceleración, teniendo una velocidad de 2.2 cm/año por lo que deciden suspender el tratamiento y reanudarlo a los 7 años de edad. A los 8 años su estatura era de 136.4 cm a una tasa de crecimiento de 11 cm/año con un agrandamiento testicular de 4 ml bilateral que llevó a un diagnóstico de pubertad precoz central (PPC), LH sérica de 1.9 mUI/ml, FSH de 1.5 mUI/ml y testosterona de 3016 pmol/L, siendo normal en pre púberes de <346 pmol/L. Pruebas de función tiroidea y B-HGC fueron normales.(7)

El carpograma en ese paciente reveló una edad ósea de 10 años con una edad cronológica de 9 años, por lo que se decide iniciar una terapia con agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por el avance de edad ósea.

Por otra parte, la base de datos KIGS de Pfizer, estudió 9 pacientes con síndrome de Klinefelter y GHD diagnosticados en una edad promedio de 7 años, de los cuales ninguno de estos pacientes presentaba pubertad precoz central y fueron tratados con una dosis media de GH 0.2 mg/kg/semana, en donde se pudo observar que estatura mejoró notablemente y se podía evidenciar en la curva de valoración pediátrica.(7)

A un paciente masculino de 11 años de edad con diagnóstico de síndrome de Klinefelter, GHD y PPC se le realizó seguimiento durante 8 años, este paciente no fue tratado con agonistas de GnRH y sin embargo alcanzó su estatura normal por lo que se puede intuir que tanto el síndrome de Klinefelter como el déficit de

hormona de crecimiento y la pubertad precoz central coexisten de manera independiente tal como se describe en la literatura. (7)

Resultados

En Cuenca, Ecuador, nuestro paciente masculino de 12.6 años de edad acude para valoración de talla baja; derivado desde el Departamento de Pediatría. Como antecedentes importantes a destacar presentó: antropometría perinatal: Peso: 2400 gramos (-2.09 DE) y Longitud: 46cm (-2.22 DE) un retraso en el desarrollo del lenguaje, rendimiento escolar bajo, peso de 29 Kg (-1.96 DE), talla de 130.5cm (-3.0 DE), con un IMC de 16.4 (-1.05 DE). A la exploración física se evidencia, dismorfismo facial, un estadio puberal correspondiente a TANNER I, con un volumen testicular de 2/3 ml. Y se constata un crecimiento no adecuado tanto para edad, sexo y rango medio parental. Se decide iniciar el estudio de talla baja (analítica basal + carpograma) y además de solicitar un cariotipo en sangre periférica por los dismorfismos y la talla baja inadecuada. El cálculo de talla diana objetivo o Talla familiar es de 171cm que en la gráfica presenta (con talla promedio de 162 – 184cm, utilizado y calculado mediante calculadora pediátrica Ped (z) calculator)

A los cuatro meses de control el paciente acude a consulta con una edad de 12.10 años de edad, peso de 30.3 Kg (-1.81 DE), una talla de 132cm (-3.23 DE), un IMC de 17.4 (-0.77 DE), se mantiene en Tanner I con un volumen testicular de 2 a 3 ml. Se estudian los resultados de exámenes, obteniendo una hemoglobina (Hb) de 13 g/dl, glucosa de 98 mg/dl, insulina de 9 U/L, hormona estimulante de tiroides (TSH) de 2.8 mU/L, Ft4 de 1.2, factor de crecimiento de insulina 1 (IGF-1) de 90 ng/ml, testosterona de 36 ng/ml. El carpograma reveló una edad ósea de 10 años con una edad cronológica de 12 años. El cariotipo fue 47 XXY confirmando el diagnóstico de síndrome de Klinefelter asociado a talla baja.

En cuanto a la analítica gonadal se presentó un IGF-1 de 101ng/ml, testosterona de 52ng/dl, LH de 4.8 UI (1- 5.8), FSH de 13.7 UI (1-6). La resonancia magnética

(RMN) hipofisaria fue normal y el test de HGH/Clonidina tuvo un pico máximo de a los 60 minutos de 2.3ng/ml. (pico normal para edad >7ng/ml).

En el seguimiento ulterior del paciente que se ha desarrollado de manera periódica, se inició una intervención dentro del área nutricional para optimizar dieta para edad, sexo y actividad física, obteniéndose buenos resultados y adaptabilidad a los hábitos alimenticios adecuados, dentro del contexto familiar y económico del paciente. Además se inició tratamiento con Somatropina – Hormona de Crecimiento para optimizar el crecimiento del paciente por el diagnóstico de PEG sin catch-up (sin recuperación pondoestatural) + Déficit de Hormona de Crecimiento, con lo cual se ha obtenido una recuperación en crecimiento pondoestatural durante el primer año de 12cm y el segundo año mantiene todavía una velocidad de crecimiento de recuperación de 7cm/año. Todavía al momento el volumen testicular demuestra un cambio de 4ml y características normales.

El paciente con controles analíticos y carpogramas que demuestran adecuado control metabólico secundario al uso de somatropina.

Discusión

Se presentan casos descritos en la literatura de pacientes con síndrome de Klinefelter de presentación atípica en los cuales como se describe anteriormente se evidencia un déficit de hormona del crecimiento asociado, sin embargo la coexistencia de síndrome de Klinefelter y déficit de hormona del crecimiento o pubertad precoz central se relacionan de manera independiente.(7)

Todos estos casos publicados fueron tratados con hormona del crecimiento obteniendo una notable mejoría en su velocidad de crecimiento sin presentar pubertad precoz central. Sin embargo hasta donde se sabe no existe ningún caso reportado en el que se evidencie las tres condiciones antes mencionadas de forma concomitante.(7)

La base de datos KIGS de Pfizer en su estudio a 9 pacientes mostró una excelente respuesta a la hormona del crecimiento y ninguno presentaba pubertad precoz central al igual que los casos descritos anteriormente.

La literatura nos menciona que todos los pacientes con síndrome de Klinefelter y pubertad precoz central alcanzaron una estatura adulta normal; sin embargo el riesgo de presentar talla baja se ve agravado por la presencia de déficit de hormona del crecimiento como diagnóstico.(7)

En nuestro caso el paciente al igual que los casos reportados a nivel mundial reveló un cariotipo 47 XXY sin presentar pubertad precoz central, sin embargo, se evidenció un déficit de hormona de crecimiento asociado de manera independiente. Este paciente también mostró una respuesta adecuada al tratamiento con GH, que se fue evidenciando con una notable mejoría en la curva de evaluación pediátrica revisada cada control.

Conclusiones

El síndrome de Klinefelter es considerado la anomalía cromosómica sexual más frecuente en varones, sin embargo, en los últimos tiempos se han descrito presentaciones atípicas que han sido estudiadas tanto por el impacto social como personal y familiar que conlleva además del difícil diagnóstico que muchas de las veces se pasa por alto.

Es necesario tener un diagnóstico oportuno para poder tratarlo a tiempo y tener un manejo adecuado. A nivel mundial existen muy pocos casos reportados por lo que es de vital importancia conocer que pueden existir variantes del síndrome y tener pautas para saber identificarlo a tiempo mediante una buena anamnesis y un buen examen físico que nos lleve a los exámenes oportunos para poder confirmarlo y posteriormente tratarlo.

Se debe conocer además que ser PEG es un factor de riesgo importante, ya que implica tener una talla más baja durante la infancia, adolescencia y posteriormente la vida adulta; por lo tanto en pacientes menores de cuatro años que no han presentado un crecimiento recuperador se recomienda el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, el mismo que responderá de acuerdo a la dosis y la edad de inicio del tratamiento, se han informado mejores resultados en pacientes más jóvenes.(5)

Agradecimientos

Mi agradecimiento muy especial a mi directora de trabajo de titulación previo a la obtención del título de médico, Dra. Katherine Leonor Estévez Abad por haberme orientado a lo largo del camino, dedicado su tiempo, compartir conmigo su sabiduría y apoyarme siempre en lo que he necesitado.

Al hospital San Juan de Dios por haberme brindado la oportunidad de estudiar y aprender sobre este caso.

Bibliografía

1. Matsumoto A, Bradley B A. Características clínicas, diagnóstico y manejo del síndrome de Klinefelter. Uptodate [Internet]. 2019;1–18. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-klinefelter-syndrome?search=Características clínicas, diagnóstico y manejo del síndrome de Klinefelter.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_ran
2. López- Sigüero J, Revista Española Endocrinología Pediátrica. Síndrome de Klinefelter. SÍNDROME DE KLINEFELTER [Internet]. 2014;1–7. Available from: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=229&idlangart=ES>
3. Tori C RB. Sx Klinefelter con deficiencia parcial de GH. Rev Medica Hered [Internet]. 1999;10:1–5. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X1999000100006
4. Sunitha G, Gayatri T, Manaswini Y, Mounika G, Anumolu PD. Synchronise derivative spectrofluorimetric simultaneous quantification of nebivolol hydrochloride and amlodipine besylate. Der Pharm Lett. 2016;8(2):447–51.

5. Toda LI, Pediátrica G para el E del NP para la EG de la SE de E. Pequeño para la edad gestacional: consecuencias endocrino-metabólicas. AEPap ed. Curso Actual Pediatría [Internet]. 2018;179–90. Available from: papers3://publication/uuid/6200E532-3796-40B8-870D-EBA63AF2DE4F
6. N V. Panorama epidemiológico. 2013.
7. Gonzales-Ellis BA, Pingul MM, Reddy S, Boney CM, Wajnrajch MP, Quintos JB. Growth hormone deficiency and central precocious puberty in Klinefelter syndrome: Report of a case and review of KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(3–4):361–4.
8. William F PN. Approach to the patient with delayed puberty. Uptodate [Internet]. 2018;1–22. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-delayed-puberty?search=Approach to the patient with delayed puberty&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-delayed-puberty?search=Approach%20to%20the%20patient%20with%20delayed%20puberty&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Philipps S SJ. Measurement of body composition in children. Uptodate [Internet]. 2020;1–16. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-body-composition-in-children?search=Measurement of body composition in children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-body-composition-in-children?search=Measurement%20of%20body%20composition%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
10. Pacenza N, Knoblovits P, Costanzo P, Stewart Usher J, Martínez M, Aszpis S RR. Klinefelter Syndrome at different ages: multicentric experience. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2010;47:1–11.
11. Groth A, Host C BA. Klinefelter Syndrome—A Clinical Update. *Endocr Soc.* 2013;98:1–11.
12. Della Mora M PY. Síndrome de Klinefelter: vicisitudes de la identidad sexual. In: *Síndrome de Klinefelter: vicisitudes de la identidad sexual* [Internet]. 2012. p. 1–6. Available from: [http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/Síndrome de Klinefelter.pdf](http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/Síndrome%20de%20Klinefelter.pdf)

13. Sanz M, Turón N IL, Pediatría A de. Síndrome de Klinefelter de presentación atípica [Internet]. Síndrome de Klinefelter de presentación atípica. 2013. p. 112–5. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-sindrome-klinefelter-presentacion-atipica-articulo-S169540331200481X>
14. Korpysz A SM. Falla de crecimiento. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Mater Wiekui Rozw. 2006;59–61.