

Hallazgos de laboratorio en el síndrome de Klinefelter

Por los Dres.:

SANTIAGO HUNG,⁶ MANUEL UCEA,^{*} PEDRO PERICH,⁷
RUBEN S. PADRON,⁸ BARTOLOME ARCE⁸

Hung, S. et al. *Hallazgos de laboratorio en el síndrome de Klinefelter*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

Se presentan los hallazgos de laboratorio de 78 pacientes con síndrome de Klinefelter. La anemia se encontró en pocos pacientes (11,8%), mientras que la eritrosedimentación se halló acelerada en más de la mitad de los casos. Cinco pacientes presentaron hipercolesterolemia. Mediante la radiología de tórax, cráneo, silla turca y manos, no se encontraron alteraciones de importancia; sin embargo, en la tercera parte de los casos se comprobaron anomalías de la columna vertebral. La gonadotropinuria estuvo aumentada en la tercera parte de los pacientes, mientras que los 17-cetosteroides y los estrógenos urinarios se hallaron disminuidos o normales en la gran mayoría de los casos. Se realizó histología testicular en 44 pacientes y se discuten los resultados. Aproximadamente el 95% de nuestros pacientes fue cromatín positivo. Las fórmulas cromosómicas más frecuentes fueron 47 XXY y 46 XY/47 XXY.

INTRODUCCION

En la serie original de *Klinefelter y colaboradores*¹, los autores hicieron hincapié en algunos hallazgos de laboratorio en este síndrome, como fueron: aumento de las gonadotropinas urinarias, disminución de los 17-cetosteroides urinarios e histología

testicular con espermatogénesis. Estudios posteriores han demostrado que estos hallazgos no son constantes y orientan hacia otros exámenes complementarios que pueden alterarse en estos casos.²⁻⁵

Nosotros hemos realizado el estudio de un grupo de pacientes portadores del síndrome de Klinefelter, para tratar de establecer en nuestro medio cuáles son los exámenes complementarios que se alteran con más frecuencia. En este trabajo se presentan los resultados de dicho estudio.

MATERIAL Y METODO

Esta serie consta de 78 pacientes, diagnosticados como síndrome de Klinefelter en el Instituto de Endocrinología y

⁶ Especialista de primer grado en endocrinología del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM).

Especialista de primer grado en endocrinología. Responsable provincial de endocrinología, Pinar del Río.

Jefe del departamento de endocrinología de la reproducción. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D, Vedado, Habana 4. Instructor de medicina interna de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana.

Enfermedades Metabólicas, entre los años 1968 y 1975. El diagnóstico se basó en el cuadro clínico, estudio cromatínico^{n.f} y, en 35 casos, estudio cariotípico/

Los exámenes complementarios realizados fueron: hemograma, eritrosedimentación, colesterol, ECG, radiología de cráneo, silla turca, tórax, manos, columna vertebral y mamografía en los pacientes con ginecomastia.

El estudio hormonal consistió en determinación de gonadotropinas urinarias totales (GUT)/¹ 17-cetosteroides (17 KS), 17 hidrocorticoides (17 OH'S) y estrógenos totales,¹⁰ en orinas de 24 horas. Se realizó espermatograma e histología por biopsia testicular bilateral, según las técnicas utilizadas en otras investigaciones de la institución.^{11,12}

RESULTADOS

Se comprobó anemia en el 11,8% de los pacientes (8/68) y eritrosedimentación acelerada en el 52,0% (26/50). El colesterol se halló elevado en el 33,3% de los casos estudiados (5/15). En el 26,7% (4/15) hallamos alteraciones electrocardiográficas de distintos tipos: bloqueo incompleto de rama derecha en 2 pacientes, bloqueo incompleto de rama izquierda en uno, y trastornos de la conducción intraauricular en otro.

La radiología de tórax realizada en 30 pacientes sólo demostró un lóbulo supernumerario de la ácigos, cardiomegalia, arco medio prominente y nódulo tuberculoso calcificado, uno en cada caso.

En 65 pacientes se llevó a cabo estudio de cráneo, y se constató silla turca pequeña en dos, pineal calcificada en dos, y calcificación interclinoideas en tres. La mamografía, realizada a 15 pacientes con ginecomastia, demostró presencia de tejido mamario en 5 de ellos (33,3%). Mediante radiología de las manos se demostró un cuarto metacarpiano corto en un paciente, y clinodactilia en otros dos.

La columna vertebral fue investigada radiológicamente en 22 pacientes con

síntomas en ese nivel y se hallaron alteraciones en 8 de ellos (36,4%), las cuales consistieron en: osteoporosis en 4, espina bífida en 2, estrechamiento del espacio lumbosacro en 2, y rectificación de la lordosis lumbar, aumento de la lordosis cervical, anomalías transicionales y cifosis dorsal, uno en cada caso.

Los resultados del estudio hormonal se muestran en el cuadro I y gráfico. El 33,3% presentó un aumento de las gonadotropinas urinarias; el 72,9% disminución de la excreción urinaria de 17 KS (fluctuaron entre 1 y 24 mg/24 h); el 17,8% mostró excreción baja de 17 OH'S y en la mitad de los pacientes la excreción de estrógenos totales estuvo disminuida.

Los valores normales en nuestro laboratorio son los siguientes: 17 KS: 9 a 17 mg/24 h; 17 OH'S: 3 a 9 mg/24 h; y estrógenos totales: 10 a 20 mcg/24 h.

El examen espermatoográfico se indicó en 53 de los 78 casos (15 pacientes eran prepuberales y en los 10 restantes no se realizó este examen). Se halló azoospermia en 39 pacientes (73,6%), citospermia en 4 (7,5%) y aspermia (ausencia de eyaculación) en 10 pacientes (18,9%) (cuadro II).

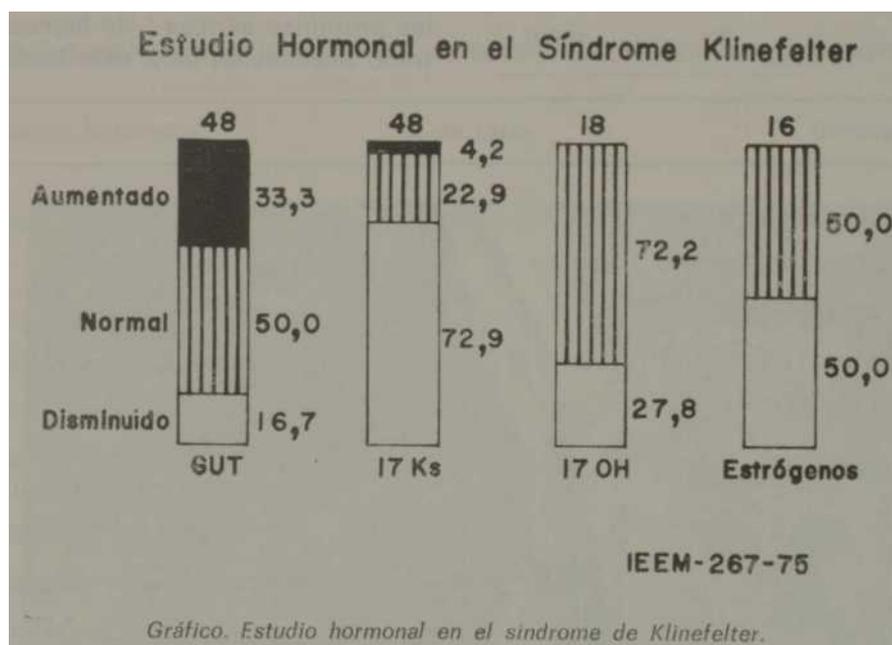
Se practicó biopsia testicular bilateral en 44 pacientes. La histología testicular permitió observar la imagen clásica, descrita en el síndrome de Klinefelter, en 34 casos (77,2%) (figuras 1 y 2), y en 5 pacientes (11,3%) el cuadro histológico fue similar al de la aplasia germinal (síndrome de sólo células de Sertoli). Los otros diagnósticos histológicos fueron: testículo prepuberal normal, testículo puberal normal, desorganización y descamación del epitelio germinal (DDEG), hipoespermatogénesis intensa e hipogonadismo primario; cada uno en un caso. En el cuadro III presentamos un resumen del estudio citogenético e imagen histológica testicular de los 44 pacientes.

En todos los casos se hizo el estudio de la cromatina sexual en la mucosa del carrillo, en sangre periférica o en ambas.

CUADRO I

ESTUDIO HORMONAL EN EL SINDROME DE KLINEFELTER

Exámenes		Disminuido		Normal		Aumentado	
		No. de casos	%	No. de casos	%	No. de casos	%
GUT	(n = 48)	8	16,7	24	50,0	16	33,3
17-KS	(n = 48)	35	72,9	11	22,9	2	4,2
17-OH'S	(n = 18)	5	27,8	13	72,2	0	—
Estrógenos	(n = 16)	8	50,0	8	50,0	0	—



El extendido de la mucosa del carrillo se realizó en 76 pacientes y fue positiva en 73 (96,0%). La investigación de cromatina sexual en sangre periférica, se realizó en 30 casos y fue positiva en 28 (93,3%) (cuadro IV).

Los resultados del análisis cromosómico se presentan en el cuadro V, don-

CUADRO II

ESPERMATOGRAMA EN EL SINDROME DE KLINEFELTER

Hallazgos	No. de casos	%
Aspermia	10	18,9
Azoospermia	39	73,6
Citospermia	4	7,5
Total	53	100,0

de se aprecia que 19 pacientes tenían la fórmula 47 XXY; y 10 un mosaicismo: 46 XY/47 XXY. Otros cariotipos se hallaron sólo en un caso.

COMENTARIOS

Muchos de los hallazgos de laboratorio en el síndrome de Klinefelter son de gran interés. Según *Becker y colaboradores*,¹ la mayoría de estos pacientes no tienen anemia, en contraste con los casos de hipogonadismo masculino de otras causas. Nuestros resultados fueron coincidentes con un porcentaje bajo de anemia, que según estos autores, se explicaría por existir en el síndrome de Klinefelter una deficiencia androgénica parcial.

Al igual que otros autores⁴ hallamos un alto porcentaje de pacientes en quienes la eritrosedimentación estaba acelerada (52%), lo cual contrasta con la baja frecuencia de anemia y la normalidad de las proteínas séricas.⁴ No hemos encontrado explicación para este hecho.



Figura 1. Nótese la hiperplasia de las células in testiculares.

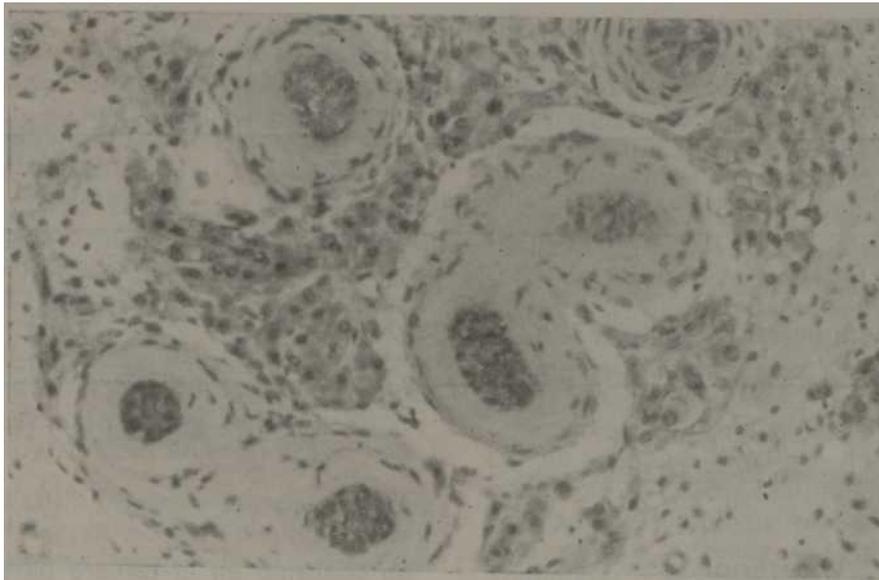


Figura 2. Obsérvese la esclerohialinización tubular y la ausencia de espermatogénesis.

CUADRO III			
ESTUDIO HISTOLOGICO TESTICULAR Y CARIOTIPO EN EL SINDROME DE KLINEFELTER			
Diagnóstico histológico	No. de casos	%	Cariotipos
Imagen "clásica"	34	77,2	XXY (11 casos) XXXY (1 caso) Mosaicos (4 casos)*
Aplasia germinal	5	11,3	XXY (1 caso) XY/XXY (3 casos)
Hipogonadismo primario inespecífico	1	2,3	—
DDEG	1	2,3	XY/XXY
Hipoespermatogénesis intensa	1**	2,3	—
Testículo puberal normal	1**	2,3	XXY
Testículo prepuberal normal	1**	2,3	XXY

CUADRO IV

CROMATINA SEXUAL EN EL SINDROME DE KLINEFELTER

Cromatina	Positiva		Negativa	
	No. de casos	%	No. de casos	%
Mucosa del carrillo (n = 76)	73*	96,0	3	4,0
Sangre periférica (n = 30)	28	93,3	2	6,7

* 4 casos con cuerpos de Barr dobles. 2 casos con cuerpos de Barr triples.

CUADRO V

CARIOTIPO EN 35 CASOS DE SINDROME DE KLINEFELTER

Cariotipo	No. de casos	%
<i>Con una línea celular:</i>		
XXY	19	54,1
XXXY	1	2,9
XXXXY	1	2,9
<i>Con dos líneas celulares:</i>		
XY/XXY	10	28,5
XXY/XXYY	1	2,9
XXY,/XXXXY	1	2,9
<i>Con tres líneas celulares:</i>		
XY/XXY/XXYY	1	2,9
XXY/XXXXY/XXXXY	1	2,9
Totales	35	100,0

En el hipogonadismo masculino, en general,¹³ y en el síndrome de Klinefelter en particular,^{3,4-14} se han descrito: aumento de las cifras de colesterol, lo cual se confirmó en

la tercera parte de los casos investigados por nosotros. Se considera que la enfermedad coronaria es rara en el síndrome de Klinefelter,^{3,-} esto coincide con nuestros hallazgos, pues no encontramos ningún paciente con infarto del miocardio ni cardiopatía isquémica.

Aunque en este síndrome se asocian frecuentemente algunas enfermedades broncopulmonares,^{4,15,16} las radiografías de tórax no mostraron signos característicos de estas enfermedades, y las alteraciones halladas pueden ser coincidencia, pues sólo se observaron en casos aislados.

En el síndrome de Klinefelter se han descrito distintas anomalías esqueléticas al nivel de la columna vertebral.¹⁷ Algunas de ellas sólo son detectadas radiológicamente.^{3,18,19} La tercera parte de nuestros pacientes presentó algún tipo de anomalía vertebral observada radiológicamente, pero la frecuencia de cada anomalía en particular fue baja, lo cual coincide con otros estudios.³

Se realizó mamografía a 15 pacientes con ginecomastia y sólo en 5 se pudo demostrar presencia de tejido mamario. Esto evidencia la limitación de esta investigación.

La excreción de gonadotropinas urinarias en este síndrome, suele encontrar

se elevada,¹⁰ aunque muchas series muestran un porcentaje de casos en límites normales^{9,10} o aún bajos.¹¹ La tercera parte de nuestros pacientes presentaban gonadotropinuria aumentada, mientras que en el resto era normal o disminuida. Estas variaciones de las gonadotropinas, halladas en nuestra serie, puede estar determinada por la poca especificidad del método utilizado,¹⁰ aunque también pudiera estar en dependencia del grado de alteración del tejido intersticial testicular. La producción de gonadotropinas sería directamente proporcional a la deficiencia androgénica.

Los 17 OH'S urinarios fluctuaron entre 0,9 y 11 mg/24 horas. En ningún caso se detectaron signos de insuficiencia suprarrenal.

Los 17 KS fluctuaron entre 1 y 24 mg/24 horas. En la mayoría de nuestros pacientes (72,9%) su excreción estaba disminuida. Este porcentaje es similar a otras series.^{5,21,22} Igual a otros autores,^{5,21,23} encontramos que los niveles de estrógenos urinarios pueden estar normales o disminuidos.

La azoospermia es el hallazgo característico en la forma clásica del síndrome de Klinefelter,¹ lo cual se comprobó en el 73,6% de nuestros casos. En 10 pacientes no fue posible realizar el estudio del líquido seminal, porque fueron incapaces de eyacular como

consecuencia de su hipogonadismo. Ocasionalmente pueden hallarse espermatozoides en el eyaculado.²⁰ Un estudio más detallado de la espermatogénesis en el síndrome de Klinefelter, fue objeto de una comunicación anterior.²⁴

En el 77,2% de los casos en que se realizó biopsia testicular, la imagen histológica fue la clásica del síndrome de Klinefelter. De los 10 pacientes con una imagen histológica "no típica" de este síndrome, 3 eran prepuberales; cinco de los 7 casos restantes tienen estudio cromosómico, y en 4 de ellos se encontró un mosaico con una línea celular normal 46 XY. Estos resultados demuestran que la histología testicular puede estar menos alterada durante la edad prepuberal y en los mosaicos.

Algunos autores han clasificado el síndrome de Klinefelter en cromatín positivo y cromatín negativo.²³ La gran mayoría de nuestros pacientes eran cromatín positivos. Esta forma de clasificarlos tiene el inconveniente de no mostrar la constitución cromosómica de otros tejidos. Los tres pacientes cromatín negativos de esta serie, eran mosaicos XY/XXY.

El estudio de la fórmula cromosómica demuestra el polimorfismo cariotípico de este síndrome y que las fórmulas más frecuentes son: 47 XXY y 46 XY/47 XXY, lo cual coincide con otros estudios similares en la literatura médica.^{2,5,22}

SUMMARY

Hung, S. et al. *Lab findings on Klinefelter's syndrome*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

Lab findings of 78 patients with Klinefelter's syndrome are presented. In a few of them (11,8%) anemia was found, while in more than half of the cases the erythrocytation was accelerated. There were five patients with hypercholesterolemia. No significant alterations were found through thorax, cranial, sella turcica, and hand radiology; however in a third part of the cases anomalies in the spinal cord were found. Gonadotropinuria was found increased in one third of the patients, while 17 testosterone and urinary steroids were found diminished or normal in the great majority of the cases. Testicular histology was made on 44 patients, and results are discussed. About 95% of our patients had positive chromatin. The most frequent chromosome formulae were 47 XXY and 46 XY/47 XXY.

Hung, S. et al. *Trouvailles de laboratoire dans le syndrome de Klinefelter*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

Les trouvailles de laboratoire de 78 patients porteurs du syndrome de Klinefelter sont présentées. L'anémie a été trouvée chez très peu de patients (11,8/0), tandis que l'érythrocytation a été accélérée chez plus de la moitié des cas.

9 Paulsen, C. A. Testículos. En: Tratado de Endocrinología, 3ra. ed. Pág. 422, Ed. R. H. Williams, Salvat Editores, SA, Barcelona, 1969.

10 Zuppinger, K. et al. Klinefelter's syndrome. A clinical and cytogenetic study in twenty-four cases. Acta

Endocrinol (Suppl) 113: 3, 1967.

11 Turpin, J. C. Consequences biochimiques endocriniennes des aberrations gonosomiques. Rev Pediatr 6: 214, 1970.

throsédimentation été accélérée chez plus de la moitié «tes reme de l se í
 cnpnt hvnercholesterolémie. Au moyen de la radiologie du thorax, du crane, ae la sene turciaue et des mains
 ón na pas trouvé d'altérations importantes: pourtant. dans la troisième partie des cas on a constaté des
 anomalies de la colonne vertebral^ ^ 90"a- dotrophine a augmenté chez la troisième partie des patjents
 tandis que les 17 ce roides et les oestrogènes urinaires ont diminué ou ont ete normaux dans la plupart oes
 cas On a réalisé la histologie testiculaire chez 44 patients et les resultáis ont ete d cutés. A peu près 95% de
 nos patients avaient f^matine positWe. Les formules chro- mosomiques les plus fréquentes furent 47 XXY
 et 46 XY/ 47 XXY.

PESKME

XyHi* C., n jp..OTKpHTHp,,.cOBepiDéHHHe jiaóopaTopHea nñn CHHspoMe Kjnme\$ejrb- ■'Tepa. Rev Cub U9d 15- 6j
 ig?6>

OnHCHBaBTCH naHHue OTKpHrae JiatiopaTopaeí nñn Hccja^BOBaHmi Sojibhñx c czhb- poNioM-
 IOiHHe\$e^i)TeEa.He(5ojn>moe -qncjio naimeHTOB (oómee tocjio idc 78) cTpasajio i.iaJiOKPOBzem (11,8%), b
 jto BpeMa KaK P03 óhjo noBumeHO y ¿Sojlee iiojio6úkh H3 Hax. IlflTepo cTpaajni
 rraepxojecTepHHeMHefi.PeHTreHOJiorHHeckoe HccjiejoBamie ppyjHOñ KJieTKH, pepena (Typenjcoro cejvia)»
 pyx He odHappauio Kaicax-juióo 3Ha- ^mTejibHHx HapymeHuS.HO, HecMOTpa Ha bto, TpeitH nacIt
 namieHTOB HMejia cept- éshHe aHOMajraz b oójiacra nosBOHO^Huxa. Kpowie Toro, y TpeTBsá
 ^acTU ns hñx fiájia noBHmeHa roHaEOTponmnpzH, 3 to BpeMa kek 17 bñbob KeraCTepoEaoB h mo- qeBHx
 acTpoEos HMejmcB b HesHa'uiTe jibhom hjñ H0pMaJüHOM KOjmeCTBe y óojnr- mEHCTBa H3 Oojilñx. Bajia
 cnejiaHa TecTHKyjwpHSH rHCTOJtoraf 44 nauseHTaw n oticyjwaiOTCH eé pe3yjñ.Tara.IIpoóa Ha
 xpoMaraH nojioraTSjitHae y 95%. Cawe pao- npocTpaHéHHHe xpojdocoMHHe \$opijm -47Hy H
 46Xy/47XXy. **

BIBLIOGRAFIA

1. *Klinefelter, H. F. et al.* Syndrome characte- rized by ginecomastia, spermatogenesis without a-leydigism, and increased excre- tion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 6: 615, 1942. clear neutrophil leycocytes. *Br Med J* 2: 6, 1954.
8. *Moorhead, P. S. et al.* Chromosome prepara- tions of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 2: 613, 1960.
9. *Albert, A.* Human urinary gonadotropin. *Recent Prog Horm Res* 12: 227, 1956.
10. *Jayle, M. F. et al.* Analyse des steroïdes hormonaux. Masson et Cié Editeurs, Paris, pág. 21, 29, 137, 143, 370, 380, 1962.
11. *Padrón Durán, ff. S.* Infertilidad masculina: etiología, clínica y tratamiento. Tesis de grado, IEEM, La Habana, 1972.
12. *Paramio, A. y cois.* Valor de la biopsia testicular en la infertilidad masculina. Estudio de 170 casos. *Cuad End Met* 1: 49, 1974.
13. *Lederer, J. et al.* A case of mayor hyperli- pemia with hypogonadism cured by male hormone. *Ann Endocrinol* 28: 220, 1967.
14. *Schirren, J.; Janner, M.* Idiopathic hyperli- pidemic xanthomatosis: Association with Klinefelter's syndrome. *Hautarzt* 16: 80, 1965.
15. *Rohde, R. A.* Chromatin-positive Klinefelter's syndrome. ClInical and cytogenetic studies. *J Chronic Dis* 16: 1139, 1963.
16. *Rohde, R. A.* Klinefelter's syndrome with pul- monary disease and other disorders. *Lancet* 2: 149, 1964.
17. *Padrón, R. y cois.* Características clínicas del síndrome de Klinefelter. (En Prensa).
18. *Güell González, J. R. y cois.* Síndrome de Klinefelter: Un caso de mosaïcismo XXY/ XXXY. *Rev Cub Ped* 42: 105, 1970.
19. *Davies, T. S.* Bone abnormalities and XXY. *Lancet* 1: 92, 1970.
20. *Paulsen, C. A. et al.* Klinefelter's syndrome and its variants: A hormonal and chromo- somal study. *Recent Prog Horm Res* 24: 321, 1968.
21. *Giorgi, E. P.; Sommerville, I. F.* Hormone assays In Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 23: 193, 1963.
22. *Milcu, S. M. et al.* Contributions to the study of Klinefelter's syndrome. *Rev Roum Endocrinol* 9: 187, 1972.
23. *Dodge, O. G. et al.* Breast cáncer and inters- titial cell tumor in a patient with Klinefelter's syndrome. *Cáncer* 24: 1027, 1969.
24. *Arce, B.; Padrón, R.* La espermatogénesis en el síndrome de Klinefelter. Trabajo presentado en IV Congreso Bolivariano de Endocrinología, Panamá, Nov. 1973.
25. *Nowakowski, H.; Lenz, W.* Genetic aspects in male hypogonadism. *Recent Prog Horm Res* 17: 53, 1961.