

HOSPITAL MILITAR CENTRAL DR. CARLOS J. FINLAY

## Hallazgos clínicos y de laboratorio en el síndrome de Klinefelter

Por los Dres.:

CaD. (SM) MANUEL VALES GARCIA\*, VILMA LLERENA MARTINEZ\*\*y Cap.  
(SM) FELIPE GIL DIAZ\*\*\*

Vales García, M. y otros. *Hallazgos clínicos y de laboratorio en el síndrome de Klinefelter*. Rev Cub Med 23: 5, 1984.

Se presentan dos pacientes con síndrome de Klinefelter, destacándose como caracteres clínicos más sobresalientes en ambos, las proporciones eunucoides: alta talla, testes pequeños y firmes ginecomastia bilateral y alteraciones de la conducta con déficit mental ligero. En las investigaciones realizadas se constató una constitución cromosómica XXY en un paciente y en el otro un mosaicismo con tres líneas celulares XY/XXX/XXXY. La determinación de gonadotropinas plasmáticas, mostró niveles elevados, en la determinación de testosterona plasmática posestimulación con gonadotropina coriónica, la respuesta fue pobre. Tanto los hallazgos clínicos, como las investigaciones realizadas, confirman en estos pacientes el diagnóstico de la enfermedad motivo de nuestro estudio.

### INTRODUCCION

El síndrome de Klinefelter fue descrito como una entidad clínica en 1942 por Klinefelter, Reinfestein y Albright,<sup>1</sup> representando la forma más común de hipogonadismo masculino,<sup>2</sup> caracterizándose por diversos grados de insuficiencia tubular seminífera y función disminuida de las células de Leydig.<sup>3</sup>

\*Especialista de I grado en endocrinología. Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay. La Habana.

\*\* Especialista de I grado en endocrinología. Hospital V. I. LenIn. Holguín.

\*\*\* Residente de 3er. año de medicina interna. Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay. La Habana.

La incidencia de esta enfermedad es de 1 cada 400 nacimientos de varones, desde el punto de vista clínico éste puede dividirse en dos grandes categorías: la forma clásica y las variantes<sup>3,5</sup> que difieren el número y gravedad de los hallazgos anormales en cada uno de los grupos antes señalados.

En 1956 *Plumket* y *Garr*,<sup>6</sup> demostraron la presencia de cromatina sexual positiva en pacientes fenotípicamente masculinos con este síndrome, posteriormente en 1959, otros autores<sup>7,8</sup> demostraron la existencia de una constitución cromosómica sexual XXY, en pacientes que padecen esta enfermedad.

En el síndrome de Klinefelter junto con los caracteres más sobresalientes, como son: testículos firmes y pequeños, ginecomastia, anomalías mentales y cromatina sexual positiva,<sup>3,9</sup> se encuentran alteraciones antropométricas,<sup>3,10</sup> las cuales están determinadas genéticamente, así como diversas enfermedades que se asocian frecuentemente a esta entidad clínica como diabetes mellitus,<sup>3</sup> enfermedades broncopulmonares<sup>11</sup> y psiquiátricas,<sup>3</sup> carcinoma mamario,<sup>3,12</sup> enfermedades tiroideas<sup>3,9</sup> y várices en miembros inferiores.<sup>3</sup> A todo lo anterior podemos añadir la presencia elevada en sangre de gonadotropinas,<sup>13</sup> los valores normales o bajos de testosterona,<sup>3,13</sup> además de existir otros exámenes complementarios que pueden alterarse en estos pacientes.<sup>3,14</sup>

El objetivo de nuestro trabajo es informar los hallazgos clínicos y de laboratorio de dos pacientes con esta enfermedad y compararlos con los señalados por otros autores.

#### MATERIAL Y METODO

Dos pacientes que presentan síndrome de Klinefelter, atendidos por consulta externa de endocrinología en el hospital militar central Dr. Carlos J. Finlay. El diagnóstico positivo de los mismos se basó en el cuadro clínico, así como el estudio de la cromatina en la mucosa oral<sup>15</sup> y cariotipo en sangre periférica.<sup>10</sup> Además se realizaron otros procedimientos diagnósticos para valorar el grado de severidad de la enfermedad y la posible asociación con otras entidades clínicas. Estos estudios complementarios fueron los siguientes: gonadotropinas plasmáticas FSH (los valores normales en el hombre son de 0,5 a 4,5 unidades internacionales/litro),<sup>13</sup> LH (los valores normales son de 3-12 unidades/litro),<sup>13</sup> testosterona plasmática (los valores normales son de 3-12 nanogramos/ml,<sup>13</sup> estimulación con gonadotropina coriónica humana para la determinación de testosterona plasmática, tanto basal como posestimulación,<sup>13</sup> espermograma (los valores normales son de 1,56 mililitros y números de espermatozoides mayor de 20 millones por ml); prueba de tolerancia a la glucosa (valores normales en ayuna menor de 115 mg% y a las dos horas menor de 140 mg%),<sup>17</sup> PBI<sup>18</sup> valores normales de 3,5 a 7,0 microgramos %, edad ósea, pruebas psicométricas, ECG y Rx tórax (anteroposterior).

## RESULTADOS

1. Paciente M.M.M. de 18 años con antecedentes de presentar aumento de volumen de ambas mamas, desde hace unos cuatro años, refiriéndonos que había notado que sus genitales externos son pequeños, así como tener dificultad para el aprendizaje y trastornos de la conducta.

### *Antecedentes Patológicos Personales*

Asma bronquial, glomerulonefritis difusa aguda y sarampión.

Escolaridad: 8vo. grado (con dificultad).

Interrogatorios por aparatos: genito urinario: Lo referido en la historia de la enfermedad actual y antecedentes patológicos personales. Endocrino: Ver historia de la enfermedad actual.

Datos positivos al examen físico:

Talla: 180 cm Brazada: 178 cm Vertex Pubis: 85 cm Pubis: Planta:

**95** cm (cuadro I). Ginecomastia bilateral, proporciones eunucoides. Testículos de 3 mi, duros, no dolorosos al tacto, escroto pigmentado, pene de 8 x 8 cm pigmentado, vello pubiano de forma triangular con vértice hacia el pubis.

### *Complementarios*

PTG, ECG, Rx tórax, edad ósea, PBI: todos normales. Cromatina en mucosa oral 18%, cuerpos de Barr (anormal) cariotipo: 47 XXY, FSH 25 unidades internacionales/litro, ambas elevadas, espermogramas: volumen 0,3 ml y azoospermia, estimulación con gonadotropina coriónica (cuadro II) con pobre respuesta.

Pruebas psicométricas: Personalidad psicopática, tendencia a la depresión, déficit mental ligero.

*Tratamiento:* El tratamiento con enantato de testosterona a dosis de 100 mg IM cada 15 días durante 3 meses, y después 100 mg IM mensual como dosis de mantenimiento lo que dio como resultado una respuesta satisfactoria.

2. Paciente R.F.M. de 19 años con antecedentes psiquiátricos desde hace tres años, deficiente aprovechamiento escolar, así como referir que sus genitales externos son pequeños y haber sido operado de ginecomastia hace tres años.

### *Antecedentes Patológicos Personales*

Sarampión, varicela, operado de ginecomastia.  
Escolaridad: 7mo. grado.

**CUADRO I**  
CARACTERISTICAS ANTROPOMETRICAS EN SINDROME DE KLINEFELTER

Paciente	Talla	Brazada	Vertex Pubis	Pubis Planta
M M M	180 cm	178 cm	85 cm	95 cm
R F M	181 cm	183 cm	85 cm	96 cm

**CUADRO II**  
RESULTADOS ESTIMULACION CON GONADOTROPINA CORIONICA. SINDROME DE KLINEFELTER

PACIENTE	Testosterona	M M M	R F M
	Basal	8,4	1,9
	24 horas	12	3,8
	48 horas	15	3,3
	96 horas	9,1	2,8
	144 horas	6,2	—

Testosterona: En nanogramos por mililitro.

interrogatorio por aparatos: Endocrino: Lo referido en la historia de la enfermedad actual y antecedentes patológicos personales.

Sistema nervioso: En tratamiento por crisis histéricas.

*Datos positivos al examen fisico*

Talla: 181 cm Brazada: 183 cm Vertex Pubis: 85 cm Pubis Planta: 96 cm (cuadro I). Hábito eunucoide, pene de 7 x 7 cm (largo x circunferencia) (figura 1). Vello pubiano en triángulo de base superior (figura 1). Escroto prácticamente vacío con testículos de 2 mi cada uno, no dolorosos al tacto, pigmentado (figura 2), escaso vello facial. Ausencia de *recessus* frontal (figura 3).



Figura 1



Figura 2

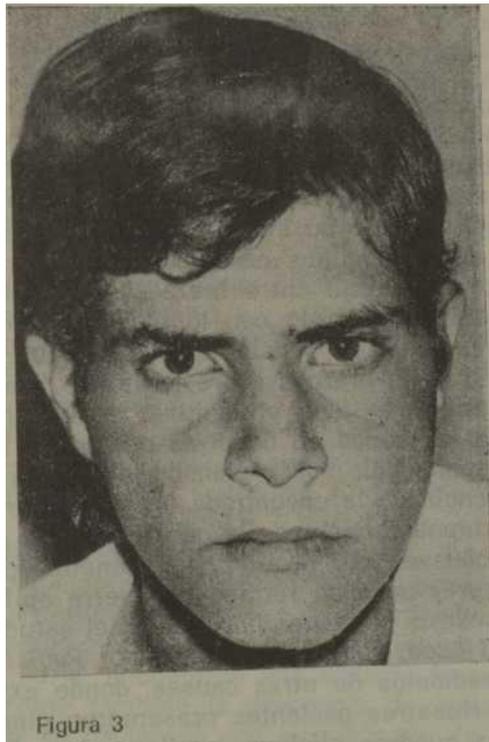


Figura 3

### **Complementarios**

PTG: PBI: Rx de tórax, edad ósea, ECG, todos normales.

Cromatina en mucosa oral: 15%, cuerpos de Barr, cariotipo: 47 XXV (82%), 46 XY (8%), 48 XXXY (10%). Fórmula 46 XY/ 47 XXY/ 48 XXXY (Mosaicismo).

Espermograma: Volumen 2 ml azoospermia.

FSH: 36 unidades internacionales / litro, LH: 21 unidades internacionales / litro, ambas elevadas.

Tesiosterona plasmáticas: 1,9 nanogramos/ml.

Estimulación con gonadotropina coriónica ((cuadro li), que presenta una respuesta pobre. Pruebas psicométricas: déficit mental ligero, ideas suicidas, rasgos histéricos.

*Tratamiento:* El tratamiento con enantato de testosterona 100 mg en dosis de un ampula IM cada 15 días durante 3 meses, y después un ampula (100 mg) IM mensual como dosis de mantenimiento, lo que dio resultados satisfactorios.

### COMENTARIOS

En nuestros dos pacientes, junto a la presencia de genitales externos poco desarrollados, encontramos una estatura elevada en ambos (cuadro I), al igual que lo señalado por otros autores.<sup>3,11,19</sup> No obstante, en nuestro medio *Padrón y colaboradores*<sup>20</sup> sólo encontraron alta talla en el 25% de los pacientes de su serie, lo que pudiera deberse al predominio de la talla de los sajones en relación con la de los latinos. No hubo prácticamente diferencia entre brazada y la talla en nuestros pacientes, lo cual está de acuerdo con lo planteado por *Paulsén*<sup>3</sup> y *Zup-pinger*,<sup>13</sup> aunque es necesario señalar que otros autores,<sup>14,20</sup> han encontrado un predominio de la brazada sobre las tallas, mayor de 6 cm en la mayoría de sus pacientes. Hubo predominio de la longitud de las piernas en relación con el tronco en nuestros pacientes, lo cual es característico del hábito eunucoide,<sup>3,4,19,20</sup> siendo de interés señalar que esta alteración se diferencia de la encontrada en los pacientes que presentan un hipogonadismo hipoandrogénico, ya que es debido a una tasa de crecimiento anormal causado por la alteración genética presente en el síndrome de Klinefelter y no a un retraso del cierre epifisario,<sup>3,10,20</sup> lo cual se corroboró en nuestros pacientes por medio del estudio radiológico para determinar la edad ósea, como lo señalado por *Paulsén*,<sup>3</sup> no sucediendo así en los hipogonadismos de otras causas, donde existe un retraso de la edad ósea.<sup>3,10,14</sup> Nuestros pacientes presentaron ginecomastia bilateral como parte de sus cuadros clínicos, similar a lo referido por diversos autores.<sup>3,9,14,21,22</sup>

Fue encontrada la presencia de una cromatina positiva en nuestros pacientes, presentando uno de ellos una fórmula cromosómica 47 XXY y el otro un mosaicismo 46 XY/47 XXY/48 XXXY. Se plantea que cuando existe una línea celular normal (46 XY) los rasgos clínicos pueden atenuarse, siendo posible incluso la presencia de espermatozoides en el eyaculado,<sup>3</sup> nuestro paciente que presentó un mosaicismo asociado a azoospermia tenía todos los caracteres clínicos de la enfermedad, al igual que el otro paciente, lo que consideramos sea debido a la presencia de una línea celular donde existían más de 2 cromosomas X, (Poli-X) que como se sabe, se acompaña de mayor número de anomalías somáticas y de un mayor deterioro de la función gonadal.<sup>3</sup> No obstante, teniendo en consideración el amplio espectro clínico de esta enfermedad, somos de la opinión de que en todo hombre infértil, debe buscarse una variante del síndrome de Klinefelter,<sup>23</sup> sobre todo el mosaico 46 XY/47 XXY.

En nuestros pacientes hubo una pobre respuesta a la estimulación con gonadotropina coriónica (cuadro II), más evidente en el paciente que presentaba un mosaicismo, pero en ambos casos baja, en relación con individuos normales.<sup>3,13</sup>

En nuestros enfermos no se detectó la presencia de entidades clínicas que se asocian frecuentemente al síndrome de Klinefelter, como es el caso de la diabetes mellitus,<sup>3,9</sup> enfermedades tiroideas<sup>3,9,14</sup> o várices en miembros inferiores,<sup>3,9</sup> pero sí encontramos la presencia de asma bronquial en uno de nuestros pacientes, lo cual ha sido señalado en la literatura.<sup>3,9,11,14</sup>

En nuestro medio ha sido informado por *Ucea y colaboradores*<sup>24</sup> como tres veces más frecuente en los pacientes que presentan el síndrome de Klinefelter que la prevalencia existente en nuestro país.<sup>25</sup>

Nuestros dos pacientes presentaron alteraciones en la esfera neuro- psiquiátrica; en ambos se encontró un retraso escolar con deficiencia mental ligera, en uno de ellos (M.M.M.), unido a una personalidad psicopática, en el otro (RFM) a rasgos histéricos e ideas suicidas. Los trastornos neuropsiquiátricos se encuentran frecuentemente asociados a la enfermedad motivo de nuestro análisis,<sup>3,9</sup> habiéndose señalado la presencia de diversos trastornos neuróticos y psicóticos,<sup>3,26</sup> como los encontrados en nuestros pacientes.

Para explicar la patogenia de estos trastornos se han señalado diversas hipótesis como por ejemplo, la presencia de un cromosoma supernumerario en el sistema nervioso central<sup>27</sup> o déficit metabólicos a nivel del mismo.<sup>3</sup> *Ucea y colaboradores*<sup>24</sup> aunque no informaron la presencia de déficit mental en su serie, encuentran una elevada frecuencia de neurosis y psicosis, así como también la presencia de epilepsia, de ahí la importancia de buscar en pacientes con alteraciones de la conducta y/o retraso mental la presencia de este síndrome, tomando en consideración su mayor frecuencia en los mismos que en una población general.

## SUMMARY

Vales García, M. et al. *Clinical and laboratory findings in Klinefelter's syndrome*. Rev Cub Med 23: 5, 1984.

Two patients with Klinefelter's syndrome are presented. In both, as most remarkable clinical characteristics, eunocoid proportions are detached: tall size, small and firm testis, bilateral gynecomastia and behavioural alterations with slight mental deficit. In investigations performed, XXY chromosomal constitution was proved in one patient and mosaicism with three cell lines, XY/XXX/XXXY, in the other patient. Determination of plasmatic gonadotropins showed increased levels; in the determination of poststimulating either by clinical findings or by investigations performed, diagnosis of the disease object of our study is verified.

## RÉSUMÉ

Vales García, M. et al. *Trouvailles cliniques et de laboratoire dans le syndrome de Klinefelter*. Rev Cub Med 23: 5, 1984.

Les auteurs présentent deux patients avec le syndrome de Klinefelter dont les caractères cliniques les plus remarquables étaient les proportions eunuchoïdes: haute taille, des testicules petits et fermes, gynécomastie bilatérale et des altérations de la conduite avec une déficience mentale légère. Au cours des recherches réalisées il a été prouvée une constitution chromosomique XXY chez un patient et chez l'autre une mosaïque avec trois lignes cellulaires XY/XXX/XXXY. La détermination des gonadotrophines plasmatiques a montré des niveaux élevés et celle de la testostérone plasmatique après stimulation avec gonadotrophine chorionique a donné une réponse faible. Tant les trouvailles cliniques que les recherches réalisées confirment chez ces patients le diagnostic de la maladie motivant cette étude.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Klinefelter, H. F. et al.*: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis, without Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 6: 615, 1942.
2. *Mclean, N. et al.*: Sex Chromosome Abnormalities in new born babies. *Lancet* 1: 286, 1964.
3. *Paulsen, C. A.*: Testículos en tratado de endocrinología. Barcelona *Williams R. H.* Ed 3ra. ed. Salvat ediciones, SA., 1969. P. 408.
4. *Ferguson Smith, M. A.*: Testes and Intersexuality. In: *Rubble, D.* (Ed) Paediatric Endocrinology. Oxford, Blackwell scientific Publications, 1969.
5. *Paulsen, C. A. et al.*: Klinefelter's syndrome and its variants a hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res* 24: 321, 1968.
6. *Plumkett, E. R.; M. I. Barr*: Cytologic test of sex in congenital testicular hypoplasia. *J Clin Endocrinol* 16: 829, 1956.
7. *Ford, C. E. et al.*: The Chromosomes in a patients showing both, the mongolism and the Klinefelter syndrome. *Lancet* 1: 709, 1959.
8. *Jacobs, P. A.; J. A. Strong*: A case of human intersexuality leaving a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183: 302, 1959.

9. Van Wyk, J. J.; M. M. Grumbach: Alteraciones de la diferenciación sexual en Tratado de Endocrinología. Williams. R. H. (Ed.) 3ra ed. Barcelona, Salvat Editions SA. 1969. P. 543.
10. Barr, M. L.: The natural history of Klinefelter's syndrome fértil. Steril 17: 429. 1967.
11. Rohde, R.A.: Klinefelter s syndrome with pulmonary diseases and other disorders. Lancet 2: 149, 1964.
12. Jackson, A. W. et al: Carcinoma of the male Breast in asociations with Klinefelter syndrome. Br Med J Lancet: 223, 1965.
13. Grupo de autores: Normas de diagnóstico y tratamiento en endocrinología y metabolismo. Actualidad en Endocrinología. 5 (1): 135, 1981.
14. Becker, L. et al.: Klinefelter's syndrome. Clinical and Laboratory findings in 50 patients. Arch Int Med 118: 314, 1966.
15. Davidson. W. M.; Dr. Smith: A Morphological, difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes. Br Med J 2: 6, 1954.
16. Moorhead, P. S. et al.: Chromosome preparations of leucocytes cultured from humans peripheral blood. Exp Cell Res 2: 613, 1960.
17. Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Diabetes. Sacarina 2: Informe Ginebra, Suiza, 1980.
18. Grupo de autores: Normas de diagnósticos y tratamiento en endocrinología y metabolismo. Actualidad en Endocrinología. No. 2: 89, 1981.
19. Zuppinger, K. et al.: Klinefelter's syndrome. A Clinical and cytogenetic study in twenty four cases. Acta Endocrinol. Supp 113: 5, 1967.
20. Padrón, R. S. y colaboradores: Antropometría en el Síndrome de Klinefelter. Rev Cub Med 16: 517, 1977.
21. Güell, R.: Anomalías de la diferenciación sexual. Temas de Endocrinología infantil. Ed. Güell, R. La Habana, Instituto Cubano del Libro, 1974. P. 261.
22. Pérez Paz, M. y colaboradores: Síndrome de Klinefelter: Descripción de un caso asociado con anemia hemolítica congénita esferocítica. Rev Cub Med 15: 373, 1976.
23. Padrón Duran, R.: Infertilidad masculina. Etiología clínica y tratamiento (Tesis) IEEM, La Habana, 1972.
24. Ucea, R. y colaboradores: Enfermedades asociadas al síndrome de Klinefelter. Rev Cub Med 15: 581, 1976.
25. Rodríguez de la Vega, A. y colaboradores: Investigación sobre prevalencia y herencia del asma bronquial en San Antonio de los Baños. Rev Cub Med 14: 399, 1975.
26. Milcu, S. M. et al.: Contributions to the study of the Klinefelter's syndrome. Rev Roum Endocrinol 9: 187, 1972.
27. Forssman, H.; G. Humbert: Incidence of Klinefelter's syndrome among mental patient. Lancet 1 (1): 327, 1963.

Recibido: 24 de agosto de 1983  
Aprobado: 11 de enero de 1984

Dr. Manuel Vales García  
114 y 31 Hospital Militar Carlos J. Finlay.