

Reporte de un caso de Síndrome de Klinefelter verdadero

Por los Doctores:

JOSE H. GUTIERREZ MORENO, ANTONIO J. FONT MENENDEZ,
Pediatra de la Ciudad de Matanzas. Patólogo del Instituto Clínico
 Quirúrgico de La Habana

I N T R O D U C C I O N

El caso que publicamos corresponde a una entidad clínica poco frecuente que hasta hace muy poco tiempo sólo era observada por los internistas o endocrinólogos, pero actualmente con el avance de los conocimientos en materia de genética resulta de gran interés para el Pediatra, quien debía reconocer este síndrome en el niño desde los primeros años (sobre todo en aquellos que presentan retraso o debilidad mental) ya que su diagnóstico se puede poner en evidencia, aún en el recién nacido, mediante la determinación del sexo genético o cromosómico del individuo. Solamente de esta manera se podrá establecer un pronóstico en tiempo oportuno, instituir el tratamiento indicado, aplicar una conducta psicológica y educativa adecuada y haber previsiones estadísticas en cuanto a los hermanos del paciente.

CASO CLINICO

Nombre: N. G. V. de 16 años de edad y vecino de la ciudad de Matanzas.

Raza: mestiza. Sexo: masculino (genitalmente).

Motivo de consulta: presencia de mamas voluminosas.

Historia de la enfermedad actual: refiere este paciente que desde la edad de 9 años viene notando que sus regiones mamarias aumentaban de volumen, siendo al principio este aumento de muy poca importancia, pero que al pasar el tiempo fueron adquiriendo un tamaño más notable llegando al estado del momento actual en que ya ni con el uso de ropas le es posible disimular la presencia de senos como los de una mujer y viéndose impedido de salir a la calle para no ser motivo de burla y curiosidad por parte de muchas per-

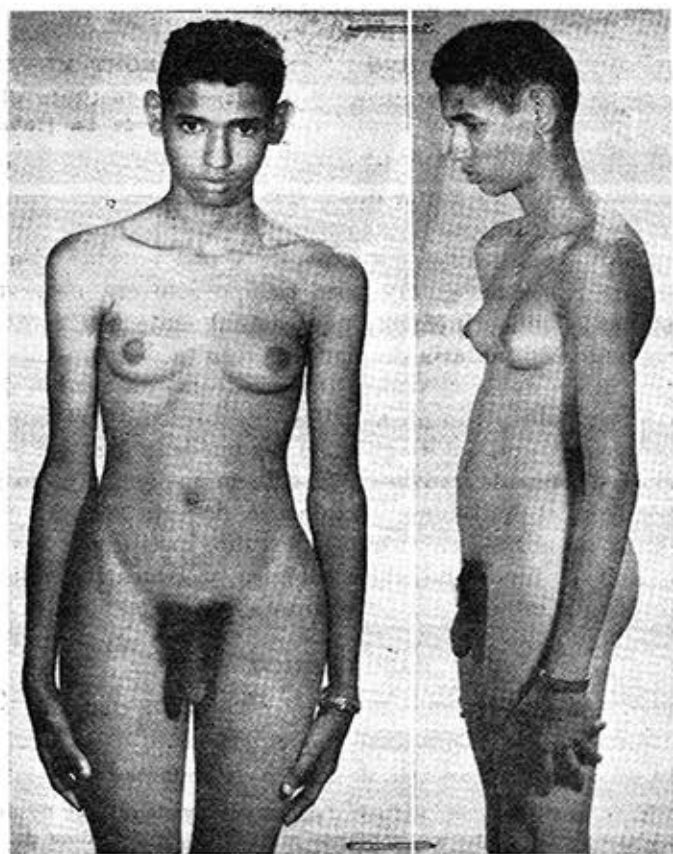
sonas que en múltiples ocasiones le llamaban la atención de su apariencia física.

NOTA: Trabajo presentado en la sesión científica correspondiente al mes de noviembre de 1959 de la Sociedad Cubana de Pediatría.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padres vivos y saludables.

Hermanos: 5 (3 de sexo femenino cuyas edades son 14, 11 y 7 años y 2 del sexo masculino de 17 y 3 años respectivamente. Todos aparentemente saludables).



Fotografía del caso de frente y de perfil.

Antecedentes patológicos personales: sarampión a la edad de 10 años. Nada más a señalar.

Desarrollo físico y síquico: siempre ha sido un individuo delgado y de talla muy alta. Actualmente mide 6 pies. Peso: 120 libras.

SÍNDROME DE KLINEFELTER VERDADERO

Examen físico: en esta parte del examen sólo se consignaron los datos positivos de interés.

Inspección general: tipo longilíneo. En su rostro se nota expresión de tristeza o preocupación. Piel lampiña. No hay vello axilar. En región pubiana la distribución pilosa tiene las características del sexo femenino formando un triángulo de base superior. Aunque el paciente es delgado se puede observar que la distribución de la grasa y la conformación somática recuerdan las de la mujer.

Tórax: presencia de mamas bastante voluminosas con areola con proyección cónica bilateral.

Génito-urinario: pene bien desarrollado. Testículos pequeños, de consistencia dura y de dos y medio centímetros en su diámetro mayor y uno y medio centímetros en su diámetro menor.

Sistema nervioso: su desarrollo intelectual (inteligencia) luce algo retrasado y es de notar que a su edad (16 años) está cursando el quinto grado de la enseñanza primaria. Su síquismo se encuentra bastante afectado, posiblemente por el trastorno que presenta.

CONSIDERACIONES CLINICAS SOBRE EL CASO

Analizando su manifestación más sobresaliente, la ginecomastia, habría que plantear una serie de causas capaces de producir el aumento o hiperplasia de las mamas:

1º—La ginecomastia simple del adolescente, por aumento de la producción de andrógenos, casi siempre unilateral, no muy marcada, que tiene carácter regresivo pero que no va acompañada de hipoplasia testicular. Nuestro caso no correspondería a esta entidad, pues la ginecomastia era progresiva y además existía hipoplasia testicular.

2º—En el exceso de estrógeno:

a) Estados hipercorticoideos feminizantes. Debidos al aumento de estrógenos de origen suprarrenal. En estos casos el pene y los testículos son atróficos. Se trata casi siempre de un carcinoma cortical con diseminación metastásica muy rápida y evolución fatal en poco tiempo. Pocos son los casos reportados en la literatura.

b) Tumores feminizantes del testículo (corioepiteliomas, arrenoblastomas, tumores de restos adrenocorticales). La tumoración es siempre aparente, dolorosa; las metástasis son precoces, casi siempre en el pulmón. En nuestro caso no se palpa ninguna tumoración.

c) En el hermafroditismo y pseudohermafroditismo, la apariencia bisexual o la diferenciación poco clara de los genitales en estos casos no estaba presente en el nuestro que exhibía una apariencia genital masculina normal.

d) Después de la administración artificial de estrógeno (como sucede en el tratamiento del carcinoma prostático), no se constataba este dato en la historia del paciente.

3º—En enfermedades diversas: Hipertiroidismo, carcinoma bronquiogénico, tumores del cuerpo pineal, cirrosis e insuficiencia hepática. No existían síntomas propios de estas enfermedades para pensar en ellas como causa de la ginecomastia en este joven.

4º—Consecutiva a la administración de Metilt testosterona (no propionato) y traumatismo único o repetido. No se consignaban estos antecedentes en la historia.

5º—Estados inflamatorios del testículo (orquitis). No existían antecedentes.

6º—En la insuficiencia testicular primitiva. Dentro de este cuadro cabe nuestro caso máxime cuando presenta una hipoplasia testicular. Con respecto a esta entidad se describen dos síndromes, el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Del Castillo que han sido separados por las características diferenciales del resultado de la biopsia testicular aún cuando hay quienes piensan que no se trata de dos cosas distintas sino considerando al último como una variedad del primero.

Para orientar el estudio de este caso fue necesario realizar una serie de exámenes complementarios (espermograma, biopsia testicular, 17-ketosteroides, gonadotropina, biopsia de la mucosa bucal, determinación de la cromatina sexual en los leucocitos neutrófilos segmentados, etc.) cuyos resultados se dan a continuación:

Espermograma (realizado por el Dr. Alberto López Junco).

Resultado: Ausencia de Espermatozoides (Azoospermia).

17-ketosteroides (Eliminación urinaria) (realizado por el Dr. Alberto López Junco).

Resultado: 11 mlgrs. x 24 horas.

17-ketosteroides. 12.10 mlgrs. x 24 horas (realizado por el Dr. Emilio Unanue).

Examen químico de esperma. Fructuosa Seminal: 528 mlgrs. %.

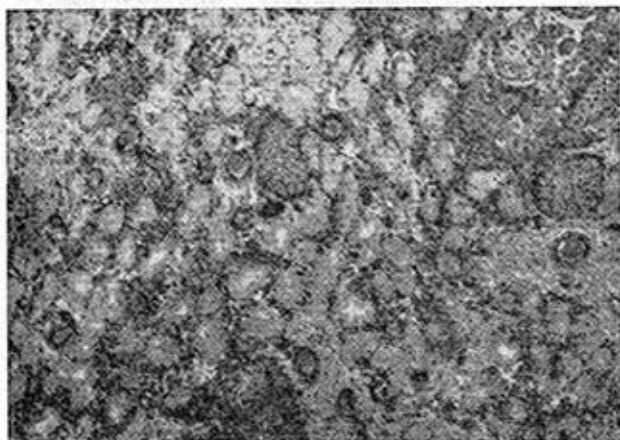
Nota: Cifras normales: 400-800 mlgrs. Realizado por el Dr. Emilio Unanue.

Biopsia testicular (bilateral). Realizado por el Dr. J. González Rubí con estudio anatomo-patológico realizado por el Dr. Antonio J. Font Menéndez.

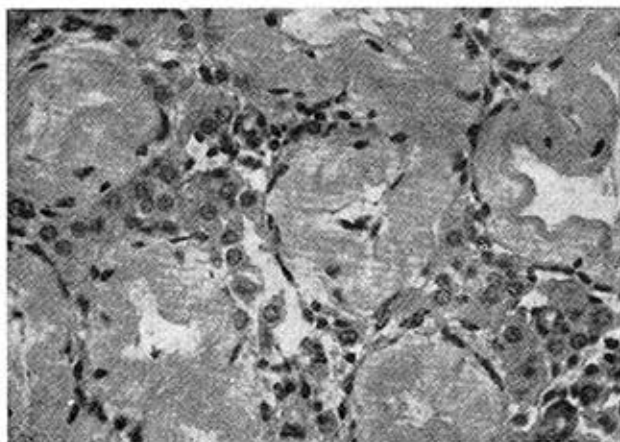
Resultado: marcada hialinización de los tubos seminíferos (aproximadamente un 70%) y marcada hiperplasia de células intersticiales de Leydig.

Nota: más detalles sobre el resultado de la biopsia testicular se pueden observar en las microfotografías que acompañan este trabajo. Fotos números 1, 2, 3, 4 y 5.

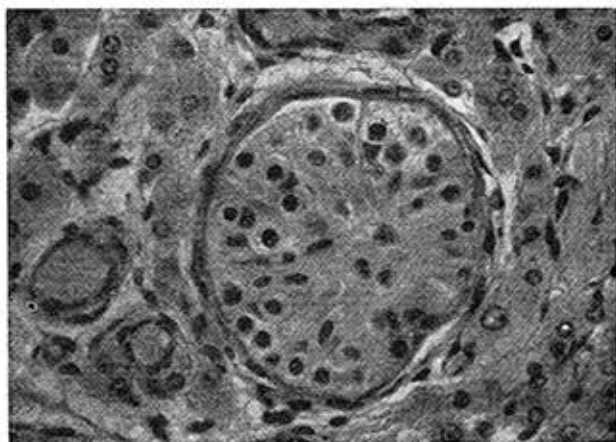
SÍNDROME DE KLINEFELTER VERDADERO



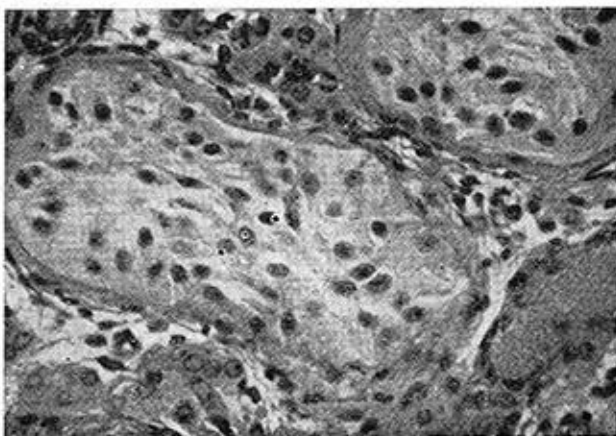
Foro No. 1.—Nótese la marcada hialinización (aproximadamente de un 70%) de los tubos seminíferos en una vista panorámica.



Foro No 2.—Vista a mayor aumento donde se aprecia la hialinosis de los tubos seminíferos y la hiperplasia de células intersticiales de Leydig.



Foro No. 3.—Algunos tubos aparecen como cordones sólidos, sin luz central, con diferenciación de las espermatogonias hasta espermatocito de segundo orden (*células en mitosis*).



Foro No. 4.—Otros tubos se observan revestidos por células de Sertoli en su totalidad (nótese el nucleolo prominente) con ausencia de espermatogonias.

SÍNDROME DE KLINEFELTER VERDADERO

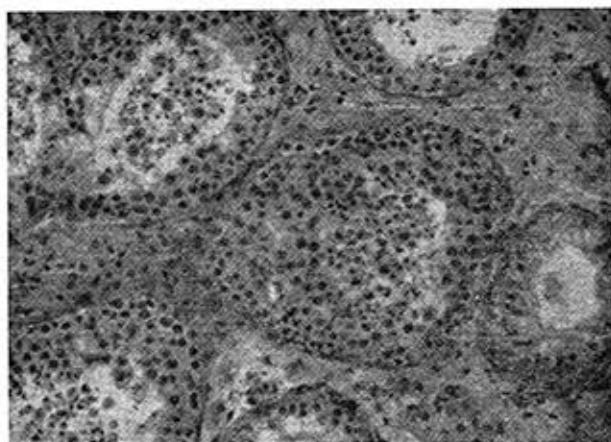


Foto No. 5.—Menos de un 5% de los tubos seminíferos muestran espermatogénesis incompleta que llega hasta espermátide con muy escasos espermatozoides.

Con las investigaciones realizadas hasta aquí, nuestro caso ya estaba orientado hacia el diagnóstico de insuficiencia testicular primitiva correspondiente a un síndrome de Klinefelter. Ahora bien, existiendo en la literatura descritos dos tipos distintos de Klinefelter, señalados por Nelson, es decir, los Klinefelter masculinos (falsos Klinefelter, con cromatina sexual masculina) y los Klinefelter femeninos (Klinefelter verdaderos con cromatina sexual femenina) y en los cuales la imagen histológica testicular presentaba pequeñas diferencias, era necesario realizar la determinación del sexo cromosómico o somático del caso para determinar de qué tipo de Klinefelter se trataba y a ese efecto se procedió a verificar dicha investigación con la biopsia de la mucosa bucal (técnica de Barr) y el frotis de los leucocitos.

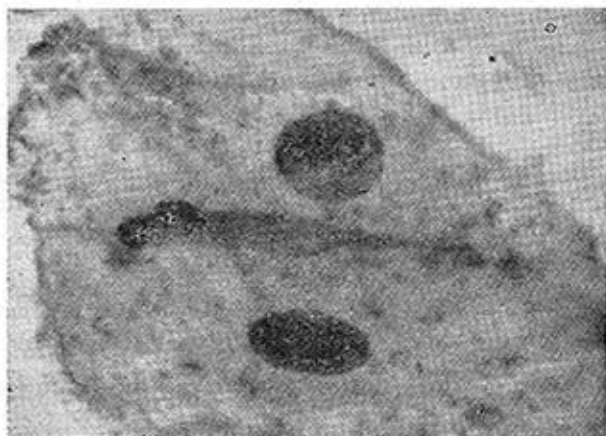
Biopsia de la mucosa bucal. Resultado: presencia de la cromatina S positiva. Foto N° 7 (realizado por el Dr. A. J. Font Menéndez).

Frotis en sangre periférica. Resultado: presencia de típicos drumstick (palo de tambor) en más de un 4% en leucocitos. Foto N° 6.

Después de realizadas estas dos investigaciones finales, llegamos a la conclusión de que estábamos en presencia de un caso de *Síndrome de Klinefelter Verdadero*.



Foro No. 6.—Nótese en la sangre periférica un leucocito con un típico drumstick (palo de tambor) presente en más de un 4%. En el lado opuesto se observa otro leucocito con un small club.



Foro No. 7.—Los frotis de la mucosa bucal muestran cromatina S positiva. Nótese el cuerpo plano-convexo en la cara interna de la membrana nuclear.

SÍNDROME DE KLINEFELTER VERDADERO

COMENTARIOS

En 1942 Klinefelter, Albright y Reifenshtein y en 1945 Heller y Nelson describieron casos de pacientes quienes presentaban testículos pequeños, azoospermia y aumento de la gonadotropina hipofisaria. La biopsia testicular, en estos casos, mostraba que los tubos seminíferos estaban más o menos hialinizados con desaparición de las células de Sertoli y el epitelio germinal, mientras se encontraban células de Leydig (células intersticiales) en grandes agrupamientos. Estos hombres presentaban caracteres sexuales secundarios bien desarrollados con vello axilar y pubiano y pene normal, aunque los testículos mostraban un tamaño tipo pre-adolescente. Algunos de estos pacientes tenían libido normal. El hábito externo de estos pacientes variaba; algunos tenían una apariencia normal, otros aparecían con estatura muy alta y con caracteres de eunucoidismo y otros gruesos con hábito que sugería el síndrome de Froelich. Todos los casos descritos por Klinefelter presentaban ginecomastia, no así los de Heller y Nelson. Klinefelter y sus colaboradores sugirieron que el aumento de gonadotropina hipofisaria y la ginecomastia se debían a la ausencia de una hipotética hormona de los tubos seminíferos llamada "inhibina". Pensaban ellos que normalmente esta hormona tenía un efecto antagónico al efecto mamogénico del andrógeno y que restringiría la elaboración de la gonadotropina en la hipófisis.

La causa de los cambios observados en los testículos no se conoce. El aspecto microscópico no sugería un proceso inflamatorio, ni hubo historia de orquitis urliana, radiación o defectos nutricionales por ello fue llamada esta entidad insuficiencia testicular primaria o degeneración testicular con hialinización de los tubos seminíferos.

SÍNDROME DE DEL CASTILLO

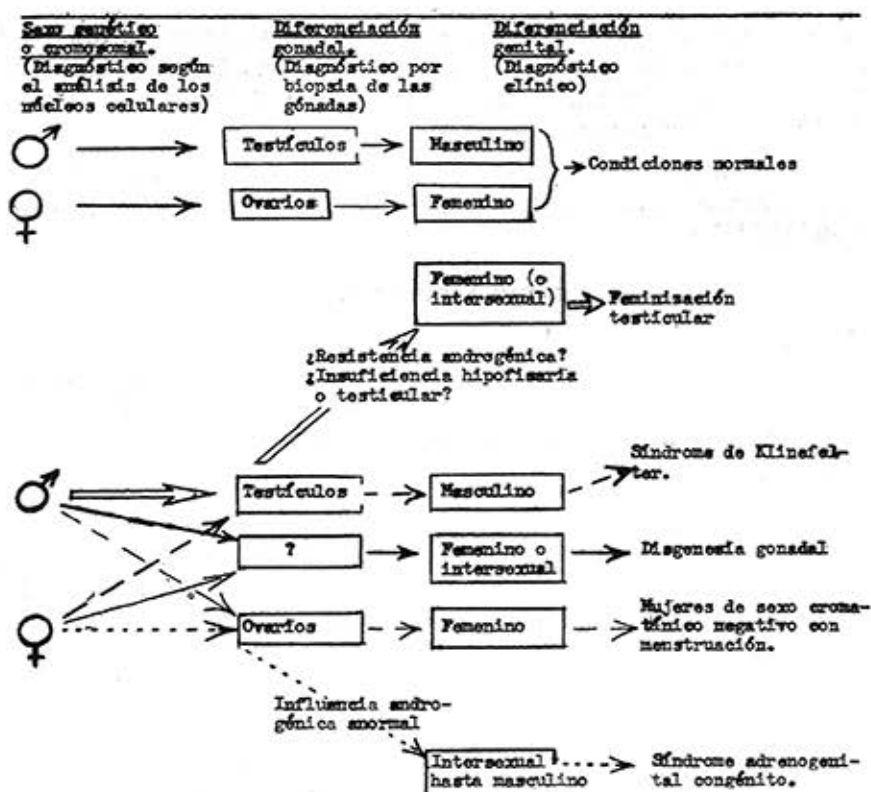
En 1947 Del Castillo y sus colaboradores en la Argentina, reportaron 5 pacientes quienes tenían testículos pequeños y azoospermia. Los caracteres sexuales secundarios estaban bien desarrollados y la excreción de los 17-Ketosteroides entre 5.5 y 9.7 mlgrs. x día. Estos casos tenían libido y vello sexual normales, así como hábito masculino. En el estudio anatómo-patológico de biopsia testicular los túbulos

seminíferos se encontraban de tamaño normal y compuestos enteramente de células de Sertoli, pero no había presencia de epitelio germinal. Las células intersticiales (células de Leydig) se encontraban en grandes conglomerados. No había evidencia de proceso inflamatorio o destructivo. Los autores creyeron que esta condición era debida al defecto de desarrollo de los testículos con la ausencia de las células germinales. Por esta razón, aplicaron el nombre de "disgenesia".

De interés considerable es el hecho que estos pacientes tenían una excreción urinaria normal de gonadotropina, mientras que en los casos de hialinización de los tubos seminíferos con destrucción de la célula de Sertoli, así como del epitelio germinal, la gonadotropina hipofisaria está aumentada. Este hallazgo fue interpretado por Del Castillo como debido a que las células de Sertoli eran elementos secretores bajo la influencia de la gonadotropina, segregando una hormona, la "inhibina" análoga a la estrina femenina. Estos hallazgos y su interpretación endocrinológica teórica resultan de gran interés pero no ha sido confirmada por otros autores. Así Mae Cullag, ha observado pacientes con secreción aumentada de gonadotropina, pero cuyos túbulos seminíferos estaban compuestos solamente por células de Sertoli.

Así descritos estos dos síndromes de insuficiencia testicular primitiva, la enfermedad quedaba limitada al estudio de la biopsia testicular como información definitiva de la patogenia del trastorno. Sin embargo, nuevos conceptos sobre estas alteraciones surgieron después de los estudios en materia de genética realizados en 1953 por Barr y sus colaboradores, al poder determinar el sexo genético o cromosómico de los individuos y desde entonces se ha establecido que el ser humano posee tres clases de sexo: un sexo genético o cromosomal, discernible según la estructura del núcleo de la célula somática, un sexo o diferenciación gonadal diagnosticable por la biopsia de las gonadas y un sexo genital determinado clínicamente, que en condiciones normales se corresponden entre sí pero que existen situaciones anormales (estados intersexuales) en que no se cumple esta correspondencia, por lo cual el Síndrome de Klinefelter fue incluido entre los casos de estados intersexuales con apariencia genital normal.

SÍNDROME DE KLINEFELTER VERDADERO



Esquema de la diferenciación genital en estado normal y en algunos estados intersexuales (Prader).

Con respecto a la etiología y patogenia de estos estados de intersexualidad, se ha explicado como debida a un trastorno del desarrollo embrionario gonadal o genital. En muchas formas de intersexualidades es, seguramente, una condición hereditaria, en otras, la causa no es conocida. Esta causa puede producirse en diversos estadios del desarrollo. A veces es una repartición anormal de los cromosomas sexuales (X e Y) o de los factores autosómicos sexuales o autosomas lo que determina el sexo gonadal. En fin, la inducción del desarrollo genital puede faltar o ser cualitativamente anormal.

Mientras que numerosos trastornos de este mecanismo permanecen aún inexplicados, lo que sí se sabe, de modo preciso, gracias a las investigaciones de Jost, es que de una parte el desarrollo genital masculino normal no es posible más que cuando el eje fetal hipofiso-

testículo está intacto y que por otra parte la ausencia de testículos normales en el feto (con una producción normal de testosterona) lleva siempre, independientemente del sexo genético, a una diferenciación genital femenina.

La meta principal de las investigaciones sobre intersexualidad es, precisamente, esclarecer esos problemas en los dominios genético y embriológico.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

1.—Presentamos un caso de síndrome de Klinefelter verdadero, comprobado por la observación clínica y exámenes complementarios (gonadotropina hipofisaria, biopsia testicular bilateral, 17-Ketosterooides, biopsia de mucosa bucal, frotis de leucocitos para determinar cromatina S positiva, etc.).

2.—Estimamos que los médicos pediatras deben tener gran interés en el conocimiento de esta entidad, ya que el síndrome puede sospecharse y diagnosticarse sobre todo en niños retrasados mentales o con debilidad mental, a los que debiera estudiárseles su sexo cromosómico genético.

3.—Hacemos un breve comentario sobre esta entidad.

4.—El tratamiento de estos casos consiste solamente en la excéresis de las mamas (único tratamiento de la ginecomastia) y ayudar síquicamente al paciente a desarrollarse como varón, reservándose la nota de su sexo genético y haciéndole conocer sus dificultades para la procreación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Wilkins, L.*—The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Charles C. Thomas. Springfield, 1957.
- 2.—*Pasqualini, R. Q.*—Endocrinología. El Ateneo. Buenos Aires, 1951.
- 3.—*Everse, J. W. R.*—Revista Organon. Vol. 9, No. 5, 1958.
- 4.—*Blattner, R. J.*—Journal of Pediatrics. Vol. 55, No. 2, Pág. 249, August 1959.
- 5.—*Prader, A.*—Estados Intersexuales con apariencia genital normal. Anales Nestlé. Fascículo No. 68.