

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

Síndrome de Klinefelter en el niño.

Presentación de 19 casos*

Por los Dres.:

JULIO GONZALEZ HERNANDEZ**

RUBEN S. PADRON DURAN**

MANUEL LICEA PUIG**

PEDRO PERICH**

SANTIAGO HUNG LLANOS**

RICARDO GÜEL GONZALEZ***

González Hernández, J. et al. *Síndrome de Klinefelter en el niño. Presentación de 19 casos.* Rev Cub Ped 49: 1, 1977.

Se presentan las características clínicas y citogenéticas de 19 pacientes prepúbereles con síndrome de Klinefelter, atendidos en nuestro servicio. Se comentan las distintas manifestaciones encontradas entre nuestros pacientes y la frecuencia de las mismas. Entre estas últimas, las más sobresalientes fueron la alta talla, la desproporción entre los segmentos y las características de los genitales. Encontramos un paciente con baja talla y 2 con genitales ambiguos; 18 pacientes eran cromatimpositivos; y uno cromatimnegativo; 6 pacientes tenían fórmula cromosómica 47, XXY y otros 5 tenían distintas fórmulas. Se señalan estos resultados y se comparan con los encontrados en otras series.

Hasta hace relativamente poco, se consideraba que el diagnóstico del síndrome de Klinefelter¹ sólo podía hacerse después de la pubertad, época en que aparecían la ginecomastia, las pro-

porciones eunucoideas y el hipogonadismo; manifestaciones consideradas como de carácter obligatorio en el síndrome. El descubrimiento de la cromatina sexual y su determinación en grandes grupos de población, trajo como resultado el conocimiento de la frecuencia del síndrome en poblaciones sanas²⁻⁶ y con distintas características,⁷⁻⁹ la detección de estos pacientes y su estudio evolutivo. A partir de entonces se pudo conocer las características del síndrome durante la infancia y época prepúberele.¹⁰⁻¹⁶ Por todo esto y por lo variado del cuadro clínico en el niño, hemos considerado de interés presentar los resultados del estudio de un grupo de pacientes atendidos en nuestro servicio.

* Trabajo presentado en la V Jornada Nacional del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Ministerio de Salud Pública, Consejo Científico, La Habana, noviembre 20 al 22 de 1975.

** Especialista de primer grado en endocrinología. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D. Vedado, Habana 4.

*** Especialista de primer grado en endocrinología. Jefe del departamento de endocrinología infantil, Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

MATERIAL Y METODO

Se presentan los casos de 19 niños, en edades comprendidas entre 1 mes y 15 años, atendidos en el departamento de endocrinología infantil del IEEM, de 1966 a 1975. En cada paciente se investigó la cromatina sexual en la mucosa bucal¹⁷ o en leucocitos polimorfonucleados, y en un grupo se determinó la fórmula cromosómica.¹⁸ Se compararon el peso y la talla con los patrones estándares internacionales.¹⁹ Se determinó la maduración ósea de acuerdo con los patrones de Greulich y Pyle.²⁰

RESULTADOS Y COMENTARIOS

El síndrome de Klinefelter en el adulto puede sospecharse por la presencia de manifestaciones como la ginecomastia, las proporciones eunucoideas, el hipogonadismo, la infertilidad y otras, consideradas como características del síndrome.²¹⁻²⁶ No sucede igual en la infancia, lo cual se refleja por los escasos informes en la literatura médica durante esa época de la vida y por el diagnóstico de casos no sospechados durante el pesquaje a grandes grupos de población. Hoy se conoce la existencia de ciertos detalles que sugieren el síndrome, los cuales permiten identificarlo aun en la época prepuberal.^{10, 14, 26-28} A medida que el niño crece se van evidenciando manifestaciones somáticas o del desarrollo que hace pensar en la entidad. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados después de los 4 años de edad; de ellos, 11 se detectaron en el período prepuberal o puberal (cuadro I). Aun cuando se ha señalado que el reducido tamaño de los testículos²⁷ y la presencia de distintas malformaciones sugieren el diagnóstico en el período de recién nacido,²⁹ lo cierto es que durante esa época, el diagnóstico se hace frecuentemente por el pesquaje con la cromatina sexual.^{2, 3, 5, 6}

No hemos encontrado relación entre la raza y la frecuencia del síndrome, pues la distribución racial de nuestros

casos se correspondió con la población general en nuestro país (cuadro II).

La ginecomastia y el poco desarrollo genital fueron motivos de consulta bastante frecuentes (cuadro III). Esto se acerca bastante a lo descrito en la forma "clásica" del adulto.²⁶ El escaso desarrollo de los genitales, referido por los padres, lo comprobamos en 5 niños de distintas edades. Si a éstos se añaden los 2 pacientes con genitales ambiguos y los niños con testículos no descendidos, se comprenderá la importancia que tiene la revisión sistemática y exhaustiva de esa área del cuerpo, muchas veces olvidada durante el examen físico. Estos hallazgos difieren de los encontrados en nuestros pacientes adultos,³⁰ en quienes el síndrome se presenta con genitales bien diferenciados. La presencia de cromosoma X extra es capaz de alterar la función normal de las células de Leydig y provocar una virilización defectuosa; aunque es posible, también, que la polisomía gonosómica X haga refractarios los tejidos periféricos a la acción de los andrógenos fetales normalmente producidos, y que esta condición prevalezca en mayor o menor grado durante la vida adulta.³⁰

Llama la atención en nuestra serie que, aun cuando muchos pacientes tenían manifestaciones nerviosas: retraso mental, neurosis, retraso psicomotor, cambios de conducta y otras, esto no fue motivo de consulta o de preocupación para la mayoría de los padres, y sólo un niño fue remitido por esa causa.

La asociación de síndrome de Klinefelter y síndrome de Down en un mismo sujeto, es conocida;³¹ es posible también la asociación con otras cromosomopatías autosómicas que se presentan con distintas malformaciones somáticas. Desafortunadamente, en nuestro paciente con malformaciones múltiples, no se pudo realizar el estudio cromosómico. Es necesario señalar que en el síndrome de Klinefelter, sobre todo aquellos casos en que la fórmula cromosómica comporte varios X, es frecuente la

CUADRO I

SINDROME DE KLINEFELTER
EDAD AL DIAGNOSTICO
IEEM

Edad en años	Nº de pacientes
1	1
1 - 3	2
4 - 10	5
11 - 14	11
Total	19

CUADRO II

SINDROME DE KLINEFELTER
IEEM

Raza	Nº de pacientes
Blanca	16
Mestiza	3

CUADRO III

SINDROME DE KLINEFELTER
IEEM

Motivo de consulta	Nº de pacientes
Ginecomastia	5
Poco desarrollo genital	5
Dificultad al hablar	2
Genitales ambiguos	2
Criptorquidia	1
Baja talla	1
Retraso mental	1
Obesidad	1
Malformaciones múltiples	1

presencia de distintas malformaciones. En nuestros pacientes encontramos numerosas malformaciones somáticas que agrupamos según el área de localización (cuadros IV, V y VI) (figura 1).

Las manifestaciones generales más frecuentes fueron la ginecomastia y la adipomastia (figuras 2 y 3) seguidas de las manchas color "café con leche" de la piel, la implantación baja de las orejas y la maloclusión y apertognatismo dental. También fueron numerosas las manifestaciones oculares y esqueléticas. La mayoría de las malformaciones somáticas se correspondían con malformaciones esqueléticas bien definidas. En 15 niños había retraso mental de moderado a grave, y 7 tenían alteraciones neuropsiquiátricas (agresividad, dificultad para el aprendizaje, intranquilidad, neurosis y otras). Distintos autores han señalado la alta incidencia de hombres cromosomopatías entre los recluidos en instituciones para retrasados mentales o con alteraciones nerviosas.⁷⁻⁹ Se ha visto que el retraso mental es más intenso según el número de cromosomas X extras.³²⁻³⁶ Además de esto, los factores ambientales también desempeñan una actividad importante en el desarrollo de las alteraciones de conducta en estos pacientes.³⁷

Características de los genitales (cuadro VII)

En 2 pacientes los genitales externos eran ambiguos, con falo hipoplásico, hipospadias intensas, bolsas escrotales hendidas y ausencia de ambos testículos en las bolsas (figuras 4, 4a y 4b). La ambigüedad de los genitales externos es un hallazgo poco frecuente,¹¹ no así la criptorquidia, que por su frecuencia se considera un signo sugerente del síndrome en la infancia.^{11, 13} Dos niños habían sido operados por criptorquidia unilateral; en ambos el testículo era atrófico. En uno de esos niños el teste contralateral se encontraba en su bolsa; en el otro niño, el teste se encontraba en el canal inguinal. En 16 niños se encontró el tamaño testicular reducido, independientemente de su edad crono-

lógica y de la presencia de cambios puberales. El pequeño tamaño de los testículos es uno de los datos más constantes; su presencia es de gran valor diagnóstico, tanto en el niño como en el adulto. Esto contrasta con la apariencia normal de los genitales pospuberales.³⁰ La consistencia y sensibilidad de los testículos son características variables y algo subjetivas. En nuestros pacientes se halló consistencia dura en 7 casos, blanda en 2, elástica en 1 y en el resto no se recogió este dato. En 10 de nuestros niños los *testes* fueron poco sensibles o insensibles. En 5 pacientes prepuberales a los cuales se les realizó

la biopsia testicular, el cuadro histológico tenía pocas variaciones en relación con la imagen hística del niño normal. Sólo 2 casos tenían disminución en el número de gonias. El cuadro histológico varía con la edad; después de la pubertad se desarrollan las lesiones características. Las células de Leydig, con ausencia de cristaloides de Reinke, se hiperplasian y se agrupan. Aunque algunos túbulos pueden alcanzar el tamaño normal, la mayoría presenta hialinización, esclerosis y atrofia de intensidad variable.³⁸ Puede verse algunas células espermáticas en su interior, sobre todo en los casos de mosaicis-

CUADRO IV

SINDROME DE KLINEFELTER
MANIFESTACIONES CLÍNICAS (1)
IEEM

Manifestaciones generales	Nº de pacientes
Ginecomastia	5
Adipomastia	5
Manchas "café con leche"	2
Nevos	1
Implantación baja de las orejas	2
Implantación baja del cabello	1
Boca y mentón pequeños	1
Maloclusión y apelo-tonamiento dental	2
Paladar hendido	1
Bocio	1
Manifestaciones oculares	
Estrabismo	3
Hipertelorismo	1
Ojos pequeños	1

CUADRO V

SINDROME DE KLINEFELTER
MANIFESTACIONES CLÍNICAS (2)
IEEM

Manifestaciones esqueléticas	Nº de pacientes
Hidrocefalia	1
Dolicocefalia	2
Xifosis	1
Escoliosis	2
Escápulas aladas	1
Clinodactilia	4
Sindactilia	2
4º metacarpiano corto	1
Pies y manos pequeños	1
Cúbito valgo	3
Genus valgo	1
Hallux valgo	1
Pie plano	1
Pie varo	1
Manos en flexión	1
Codos en flexión	1
Acortamiento de una extremidad (inferior)	1

mo con una línea celular 46, XY normal, pero lo más frecuente es que estén ausentes.³⁹ No se observa fibra elástica, característica de la maduración normal.^{40, 41}

CUADRO VI

SINDROME DE KLINEFELTER MANIFESTACIONES CLINICAS (3) IEEM

Manifestaciones neuropsiquiátricas	Nº de pacientes
Retraso mental	15
Agresividad	2
Dificultad del habla	2
Intranquilidad	1
Neurosis	1
Atrofia muscular progresiva	1



Figura 1. Malformaciones somáticas en un niño de 3 años. Anomalías de la cadera, miembros inferiores y cara.

Excepto en 3 casos, el tamaño del pene estuvo poco afectado. Seis niños que se encontraban en la pubertad tenían pene de tipo adulto y 10 de tipo normal aunque infantil (cuadro VIII). A pesar de esto, señalamos que varios niños quienes habían comenzado a presentar los cambios puberales, mantenían el pene de tipo infantil. A esto se agregaba que una gruesa capa de tejido adiposo ocultaba parte del pene, lo cual le daba aspecto de menor tamaño del que en realidad tenía.

CUADRO VII

SINDROME DE KLINEFELTER CARACTERISTICAS DE LOS TESTICULOS IEEM

Localización	Nº de pacientes (n = 17)
En las bolsas	13
Migratrices	2
Ausentes ambos	2
1 ausente* 1 en la bolsa	1
1 ausente* 1 en canal inguinal	1

Tamaño (orquidómetro de Prader)

Pequeños (no medidos)	11
Menos de 1 ml	5
No se refiere	1

Consistencia

Duros	7
Blandos	2
Elásticos	1
No se refiere	7

Sensibilidad

No sensibles	5
Poco sensibles	5
Sensibles	2
No se refiere	5

Extirpado previamente por atrofia

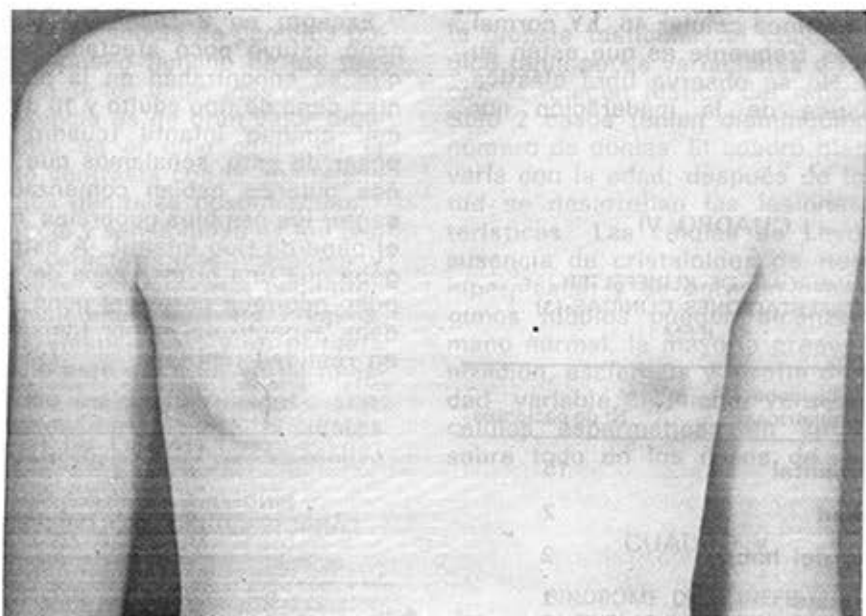


Figura 2. Ginecomastia en un paciente de 14 años.



Figura 3. Adipomastia en un paciente de 12 años.

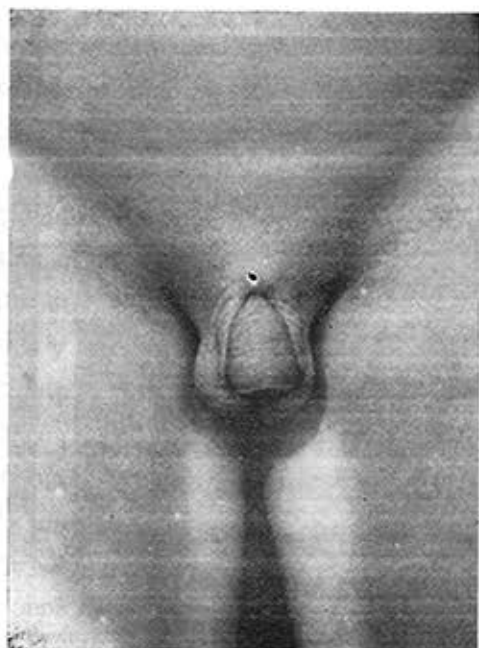


Figura 4. Distintos aspectos de los genitales externos de un niño de 7 años.

Cambios puberales

En 11 de nuestros pacientes habían comenzado los cambios puberales (cuadro IX) (figuras 5, 6, 7). La pubarquía se presentó entre los 10 y 14 años de edad, en la mayoría alrededor de los 13 años (cuadro X). En 9 niños el vello pubiano era comenzante y en 2 de tipo adulto (cuadro XI). Cuatro tenían vello axilar y ninguno tenía barba o bigote. Los 4 pacientes que referían erección y eyaculación, presentaban muy escaso volumen eyaculado y azoospermia.

Aunque la pubertad en estos pacientes puede presentarse retrasada, la mayoría de ellos son capaces de efectuar los cambios sin necesidad de tratamiento, y muchos refieren erecciones y eyaculación, aunque generalmente escasa, exenta de espermios.^{42, 43}

Antropometría

Talla

Cuatro pacientes se hallaban alrededor del 3er. percentil; uno de ellos tenía un marcado retraso que también se acompañaba de retraso de la maduración ósea. Cuatro se encontraban por encima del 97 percentil; 2 estaban en el 90 percentil y el resto, alrededor del 50 percentil. La presencia de baja talla en estos pacientes es algo poco frecuente, y parece estar condicionada a otros factores: genéticos familiares, nutricionales y otros, más que al síndrome de Klinefelter en sí,^{42, 44, 45} y cuando se presenta hace sospechar la fórmula cromosómica con varios cromosomas X⁴⁶⁻⁴⁸ (gráfico 1).

Peso

Dos niños estaban por debajo del 3er. percentil, 3 por encima del 97 percentil, 1 en el 90 percentil y el resto alrededor del 50 percentil. En el adulto es frecuente el aumento de la grasa corporal, lo cual le da aspecto ginecoide por su distribución (caderas, glúteos, pectorales), mientras que en el niño es más frecuente su localización en la región suprapúbica (gráfico 2).



Figura 4a. Hipospadias peno-escrotal. Criptorquidia izquierda.



Figura 4b. Pene poco desarrollado con prepucio redundante.

Relación entre los segmentos

En 17 niños, el segmento inferior fue mayor que el superior entre 2 y 22 cm, independientemente de la edad cronológica de estos. Esta desproporción entre los segmentos se presenta desde edades muy tempranas, no se modifica a través del tiempo, persiste en la vida adulta, y es una de las características de estos pacientes¹² (cuadro XII). En 9 niños la brazada fue superior a la talla, entre 1 y 13 cm; en 4 la brazada era inferior, entre 2 y 8 cm, y en 2 niños, ambas medidas eran iguales.

Maduración ósea (edad ósea)

Se determinó en 17 niños y se encontró retrasada, entre 6 meses y 3 años, en 9 de ellos. Estaba acelerada, de 1 a 3 y medio años, en 2 niños; en 6 se correspondía con la edad cronológica. Llama la atención la aceleración de la edad ósea en 2 niños sin tratamiento previo. Ambos se encontraban también

por encima del 90 percentil para la talla (cuadro XIII y gráfico 1).

Antecedentes patológicos familiares y personales

Fue significativo que 15 niños tuvieran antecedentes de retraso mental de intensidad variable; en 2 de ellos, retraso psicomotor asociado, motivo por el cual habían consultado distintos facultativos sin que le dieran importancia a ese hecho (cuadro XIV). El electroencefalograma fue normal en 3 y presentaba alteraciones variables en otros 3 (cuadro XV).

La diabetes mellitus fue una entidad frecuente entre los familiares de nuestros pacientes. Este hecho ha sido señalado con anterioridad.^{42, 49} También

CUADRO VIII

SINDROME DE KLINEFELTER IEEM

Característica del pene	Nº de pacientes
Infantil	10
Adulto	6
Fetal	1
Atrófico-ambiguo-hipospadia	2

CUADRO IX

SINDROME DE KLINEFELTER DESARROLLO DE LA PUBERTAD IEEM

Estadio	Nº de pacientes
Prepuberal	8
Puberales	11

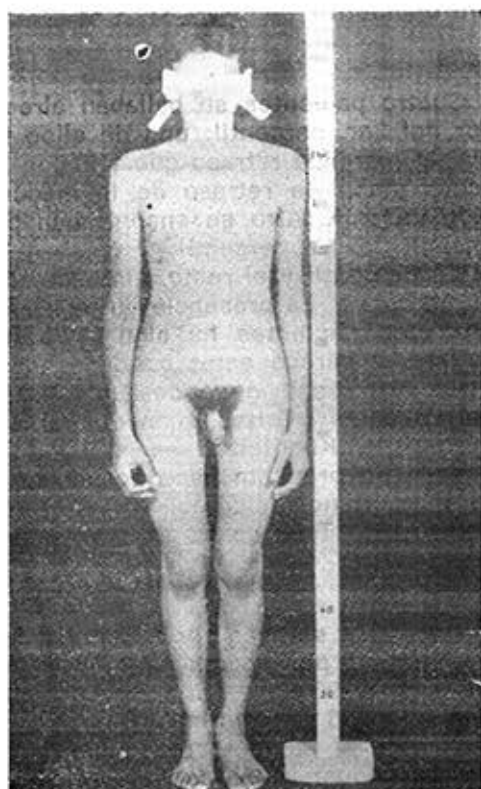


Figura 5. Desarrollo puberal y ginecomastia en un paciente de 14 años sin tratamiento hormonal.

se recogen antecedentes de retraso mental familiar en varios niños (cuadro XVI).

Estudio citogenético

Aproximadamente el 80% de los pacientes con síndromes de Klinefelter son

CUADRO X

SÍNDROME DE KLINEFELTER PRIMEROS CAMBIOS PUBERALES IEEM

Pubarquía (edad en años)	Nº de pacientes (n = 11)
10	2
11	1
12	1
13	5
14	2

cromatimpositivos. En nuestra serie encontramos 18 pacientes cromatimpositivos y sólo 1 cromatinnegativo. En 2 pacientes se encontraron núcleos con 1 y 2 cuerpos de Barr; y en otros 2 casos, núcleos con 1, 2 y 3 cuerpos de Barr. Esto es frecuente cuando están presentes varias líneas celulares con más de 2 cromosomas X. En 7 pacientes se estudió la cromatina sexual en sangre periférica; de ellos, 6 eran cromatimpositivos y 1 cromatinnegativo.

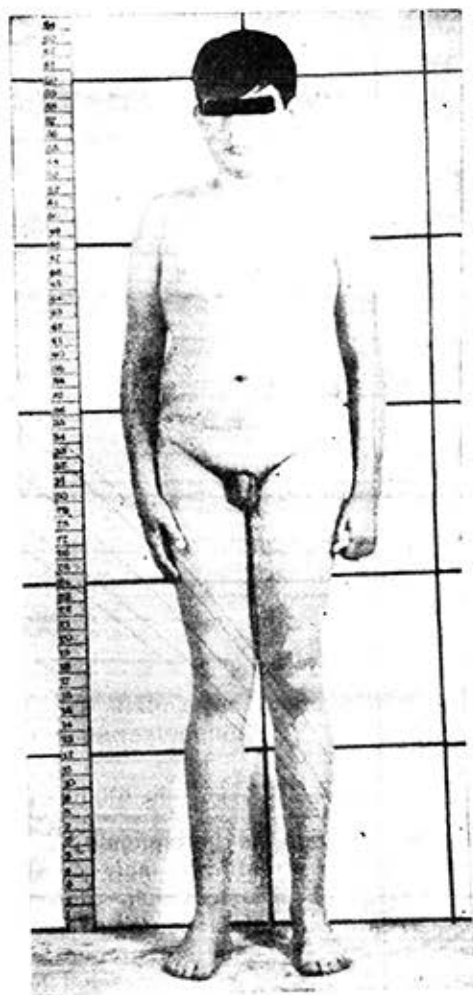


Figura 7. Distribución ginecoide de la grasa corporal. Adipomastia y proporciones eunucoide en un niño de 12 años.

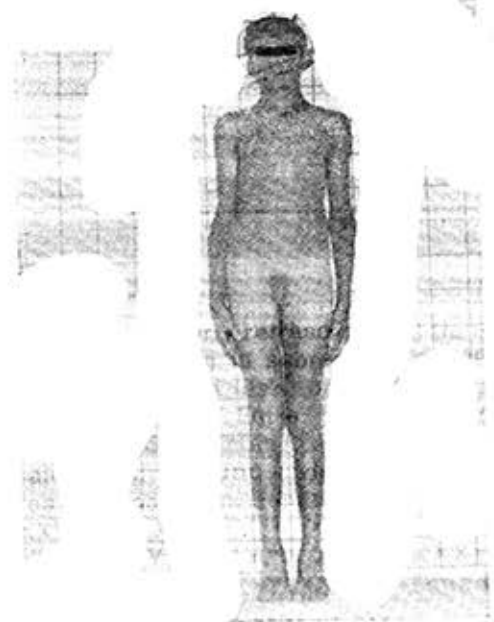


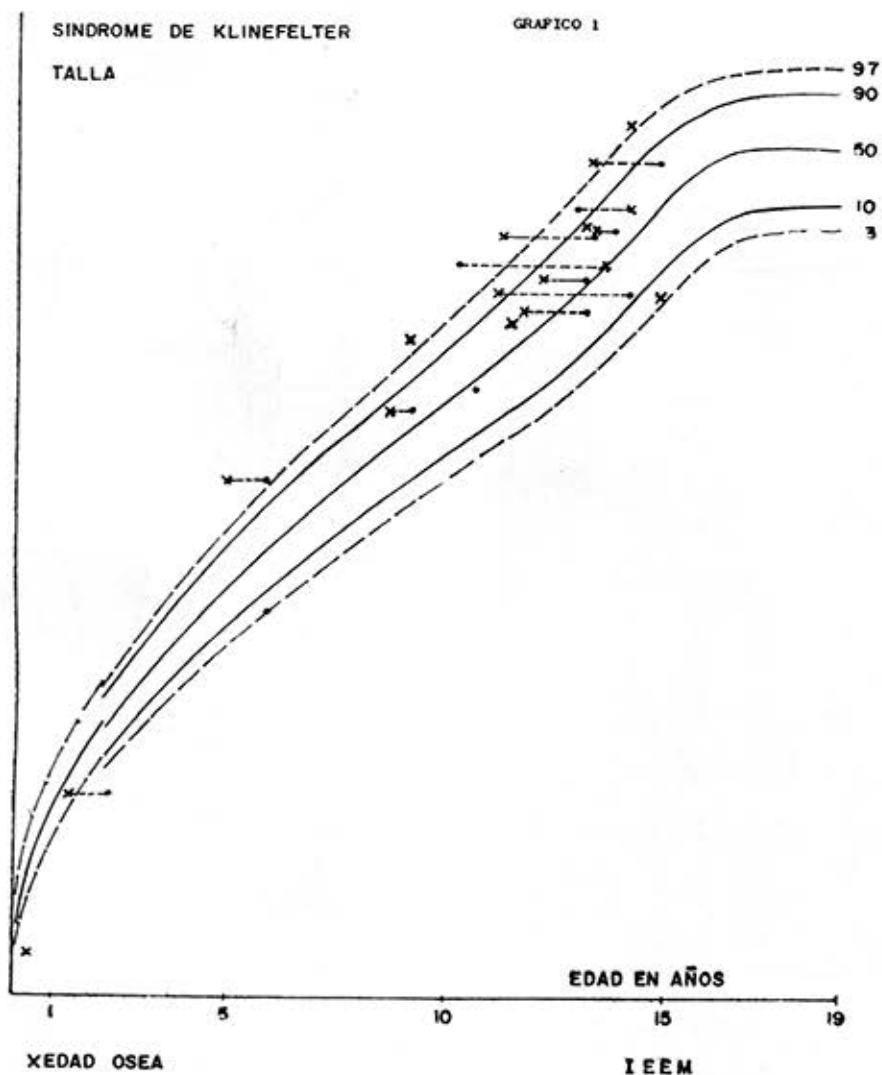
Figura 6. Alta talla y proporciones eunucoide en un paciente al comienzo de los cambios puberales.

Este último, se comportaba de igual forma en los estudios de mucosa bucal (cuadro XVII). En 6 pacientes se encontró la fórmula cromosómica clásica 47, XXY;^{50, 51} en otro se comprobó la fórmula 49, XXXXY. Esta fórmula descrita por primera vez en 1960 (*Fraccaro y colaboradores*),⁵² tiene la característica de asociarse a numerosas manifestaciones somáticas, como la microcefalia, prognatismo, malformaciones oculares, baja talla y sinostosis radio-cubital. Estos pacientes son también los que mayor

CUADRO XI

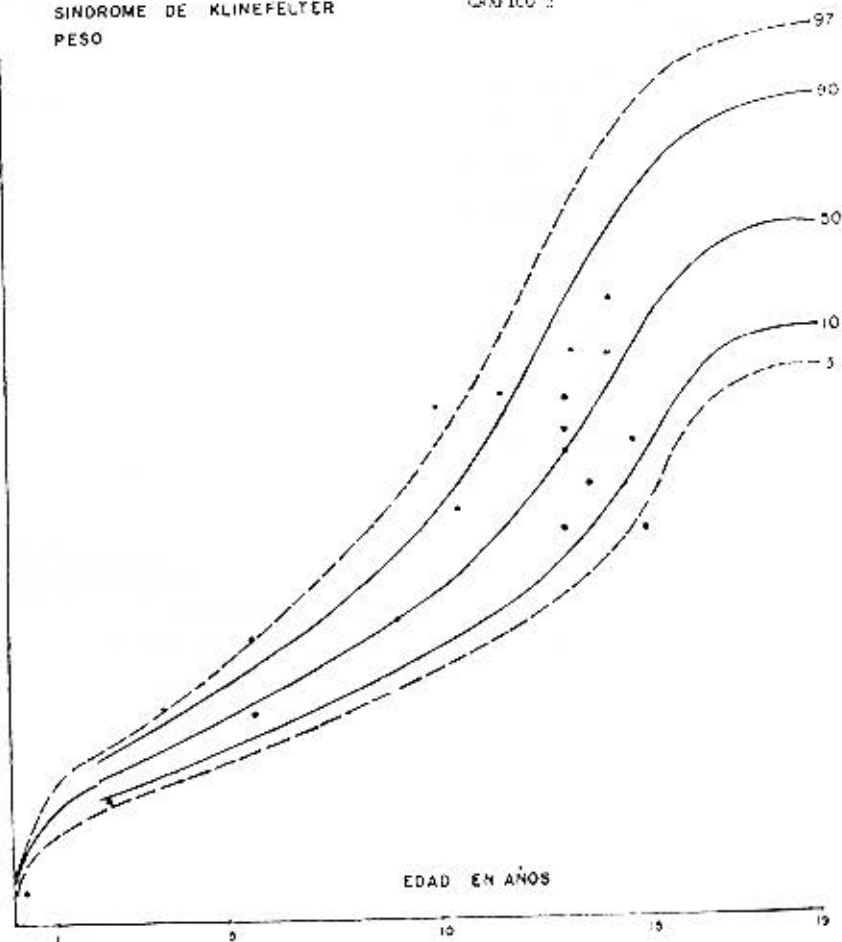
SINDROME DE KLINEFELTER
VELLO SEXUAL
IEEM

Vello pubiano	Nº de pacientes
Ausente	8
Comenzante	9
Tipo adulto	2



SINDROME DE KLINEFELTER
PESO

GRAFICO 2



lesión testicular y retraso mental tienen: atribuido todo a la sobrecarga genética que representan los cromosomas X extras.^{34, 35, 46, 52-55} Entre nuestros casos encontramos varias fórmulas y mosaicismos; algunos de ellos similares a otros ya presentados, como: XY, XXY,^{42, 55} XX/XXY,¹² XXXY,⁵⁶ XX,^{56, 57} XY,¹² XXY/XXXY,⁵⁷ XXY/XXXXY,⁶⁸ XXYY,^{59, 61} XY/XXY/XXXY¹² (cuadro XVIII).

El defecto cromosómico original se cree que reside en un fallo en la disyunción durante la meiosis. Esto puede

ocurrir tanto en la ovogénesis como en la espermatogénesis.^{59, 61}

Conducta que se debe seguir

El diagnóstico en épocas tempranas de la vida permite un mejor asesoramiento psicológico a niños y familiares. La presencia de grados variables de retraso mental aconseja no excederse en las exigencias escolares; e incluso, en ocasiones se requiere atención en escuelas especializadas. Además, es posible tener un mejor criterio de observación durante el período de la puber-

CUADRO XII

SINDROME DE KLINEFELTER
ANTROPOMETRIA
IEEM

Relación P-P/V-P	Nº de pacientes (n = 18)
P-P V-P	17 (2 - 22 cm)
P-P V-P	1 (8 cm)
Relación talla/brazada	(n = 15)
Brazada > Talla	9 (1 - 13 cm)
Brazada < Talla	4 (2 - 8 cm)
Brazada = Talla	2
Índice de sexualización	(n = 9)
Positivo	5
Negativo	4

CUADRO XIII

SINDROME DE KLINEFELTER
EDAD ÓSEA EN RELACION
CON LA EDAD CRONOLÓGICA
IEEM

Edad ósea	Nº de pacientes (n = 17)
Acelerada	2 (1 - 3½ años)
Retrasada	9 (6 M-3 años)
Igual	6

CUADRO XIV

SINDROME DE KLINEFELTER
IEEM

Antecedentes personales	Nº de pacientes
Retraso mental	15
Retraso psicomotor	2
Alteraciones de conducta	1
Retraso del habla	2
Convulsiones	1
Hepatitis	1
Bocio eutiroideo	1

CUADRO XV

SINDROME DE KLINEFELTER
RESULTADO DEL EEG
IEEM

Resultados (n = 6)	Nº de pacientes
Normal	3
Lento difuso anormal	2
Lento difuso + Descarga parietal izquierda	1

CUADRO XVI

SINDROME DE KLINEFELTER
IEEM

Antecedentes familiares	Nº de pacientes
Diabetes mellitus	6
Retraso mental	2
Consanguinidad	1
Hipotiroidismo	1
Hipertiroidismo	1
Alta talla	1

tad. Se sabe que estos niños presentan un aumento del segmento inferior, el cual se hace mas marcado durante la pubertad; si ésta se demora, además de crear alteraciones psicológicas, favorecerá el desarrollo de proporciones eunucoideas. Todo esto puede evitarse con la administración preventiva de preparados androgénicos.¹² Otras veces, durante la adolescencia o más tarde, en la vida adulta, el escaso desarrollo genital, la ausencia de vello o la disminución de la libido, hacen que el paciente lleve una vida de limitaciones y llena de frustraciones. En tales casos, es necesaria la terapéutica hormonal sustitutiva de por vida. En todos estos pacien-

tes, además, tanto niños como adultos, es necesaria una cuidadosa y constante ayuda psicológica.

CUADRO XVII

SÍNDROME DE KLINEFELTER
RESULTADO DE LA CROMATINA SEXUAL
IEM

Mucosa bucal (n = 19)	Nº de pacientes
1 cuerpo de Barr	14
1 y 2 cuerpos de Barr	2
1, 2 y 3 cuerpos de Barr	2
Negativa	1

CUADRO XVIII

SÍNDROME DE KLINEFELTER
RESULTADO DEL CARIOTIPO
IEM

Fórmula	Nº de pacientes (n = 11)
47, XXY	6
49, XXXXY	1
49, XXXXY, 48, XXXY, 47, XXY	1
48, XXXY, 47, XXY	1
48, XXYY, 47, XXY, 46, XY	1
47, XXY, 46, XY	1

SUMMARY

González Hernández, J. et al. *Klinefelter's syndrome in the child. Report of 19 cases.* Rev Cub Ped 49: 1, 1977.

Clinical and cytogenetical characteristics of 19 prepubertal patients with Klinefelter's syndrome who were treated in our service are presented. The different manifestations found as well as their frequency are commented; among the most relevant there were the high height, the disproportion among segments and the characteristics of genitals. One patient had a low height, and two had ambiguous genitals. Eighteen patients were chromatin-positive and one patient was chromatin-negative. Six patients had a 47, XXY chromosomal formula, and other five had different formulas. Results are compared with those found in other series.

RESUME

González Hernández, J. et al. *Syndrome de Klinefelter chez l'enfant. Présentation de 19 cas.* Rev Cub Ped 49: 1, 1977.

Les caractéristiques cliniques et cytogénétiques de 19 patients prépubertaires avec syndrome de Klinefelter traités à notre service sont présentées. Les différentes manifestations trouvées parmi nos patients sont commentées ainsi que leur fréquence. La taille élevée, la disproportion des segments et les caractéristiques des organes génitaux ont été les manifestations les plus remarquables. Nous avons trouvé un patient ayant une taille basse et deux avec des génitaux ambigus; 18 patients étaient chromatine-positive et 1 chromatine-négative; 6 patients avaient une formule chromosomique 47, XXY et 5 autres avaient différentes formules. On signale ces résultats et ils sont comparés avec les résultats trouvés dans d'autres séries.

BIBLIOGRAFIA

1. Klinefelter, H. F. et al. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without aleydigism, and increased excretion of follicles stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab 2: 615, 1942.
2. Moore, K. L. Sex reversal in newborn babies. Lancet 1: 217, 1959.
3. Maclean, N. et al. Sex chromosome abnormalities in newborn babies. Lancet 1: 286, 1959.

4. Pradier, A. et al. Frequency of the true (chromatin-positive) Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1: 968, 1958.
5. Pantelakis, S. N. et al. Sex chromatin and chromosome abnormalities among 10 412 liveborn babies. *Arch Dis Child* 45: 87, 1970.
6. Ratcliffe, S. et al. Chromosome studies on 3 500 newborn male infants. *Lancet* 1: 121, 1970.
7. Mosier, H. D. et al. The frequency of the positive sex-chromatin pattern in male with mental deficiency. *Pediatrics* 25: 291, 1960.
8. Maclean, N. et al. A survey of sex chromosome abnormalities among 4 514 mental defective. *Lancet* 1: 293, 1962.
9. Baker, D. et al. Chromosome errors in men with antisocial behaviour. *JAMA* 214: 896, 1970.
10. Laron, Z. Klinefelter's syndrome. Early diagnosis and social aspects. *Hosp Pract* 7: 135, 1972.
11. Mamelle, J. C. et al. Síndrome de Klinefelter. A propos de 18 cas. *Pediatric* 27: 851, 1972.
12. Schibler, D. et al. Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 29: 325, 1974.
13. Caldwell, P. D.; Smith, D. W. The XXY Klinefelter's syndrome in childhood. Detection and treatment. *J Pediatr* 80: 250, 1972.
14. Tolksdorf, M. Klinefelter's and Turner's syndrome in childhood. *Helv Paediatr Acta Suppl* 34: 137, 1974.
15. Wilkins, L. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 3a. ed. Charles C. Thomas, Springfield Ill. 1965.
16. Stanfel, R. S., Jr. Abnormalities of sexual differentiation. En: Gardner, L. I. (ed.): *Endocrine and genetic diseases of childhood*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1969.
17. Klinger, H. P.; Ludwig, K. S. An universal stain for the sex chromatin body. *Stain Technol* 32: 325, 1957.
18. Moorhead, P. S. et al. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20: 613, 1960.
19. Tanner, J. M. et al. Standards from birth to maturity height, weight, height velocity and weight velocity. *Arch Dis Child* 41: 454, 613, 1966.
20. Greulich, W. W.; Pyle, S. J. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 ed. Stanford University Press, Stanford, 1959.
21. Van Wyk, J. J.; Grumbach, M. M. Alteraciones de la diferenciación sexual. En: Williams, R. H. (ed): *Tratado de Endocrinología*. 3ª ed. Salvat, Barcelona, 1969.
22. Paulsen, C. A. et al. Klinefelter's syndrome and its variants: A hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res* 24: 321, 1968.
23. Paulsen, C. A. Testículos. En: Williams, R. H. (ed.): *Tratado de Endocrinología*. 3ª ed. Salvat, Barcelona, 1969.
24. Milcu, S. M. et al. Contribution to the study of the Klinefelter's syndrome. *Rev Roum Endocrinol* 9: 187, 1972.
25. Becker, K. L. et al. Klinefelter's syndrome. Clinical and laboratory findings in 50 patients. *Arch Intern Med* 118: 314, 1966.
26. Padrón, R. S. y otros. Características clínicas del síndrome de Klinefelter. En prensa.
27. Laron, Z.; Hochman, I. R. Small testes in prepubertal boys with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 32: 671, 1971.
28. Padrón, R. S. y otros. Antropometría en el síndrome de Klinefelter. En prensa.
29. Güell, R. Temas de Endocrinología Infantil. Editorial Organismos, La Habana, 1974.
30. Licea, M. y otros. Características genitales del síndrome de Klinefelter. En prensa.
31. Nankin, H. B. et al. Down's and Klinefelter's syndromes (48, XXY, G +) in a young man. *Arch Intern Med* 134: 352, 1974.
32. Barr, M. L. et al. An XY/XXXY sex chromosome mosaicism in a mentally defective male patient. *J Ment Defic Res* 6: 65, 1962.
33. Barr, M. L. et al. The XXXXY sex chromosome abnormality. *Canad Med Assoc J* 87: 891, 1962.
34. Kardon, N. B. et al. 47, XXY/48, XXXY/49, XXXY mosaicism in a 4 year-old child. *Am J Dis Child* 122: 160, 1971.
35. Day, R. W. et al. An XXXXY male. Case report and review. *J Pediatr* 63: 589, 1963.
36. Shapiro, I. R. et al. Deceleration of intellectual development in a XXXXY child. *Am J Dis Child* 122: 163, 1971.
37. Campbell, M. et al. The interplay of biological and environmental factors in a pre-school-age patient with Klinefelter's syndrome. *Pediatrics* 52: 29, 1973.

38. Hung, S. Hallazgos de laboratorio en el síndrome de Klinefelter. En prensa.
39. Padrón, R. S. y otros. Correlación cariotipo-fenotipo en el síndrome de Klinefelter. En prensa.
40. Ferguson-Smith, M. A. The prepubertal testicular lesion in chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet* 1: 219, 1959.
41. Ferguson-Smith, M. A. Testes and intersexuality. En: Hubble, D. (ed.): *Paediatric Endocrinology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.
42. Federman, D. D. Abnormal sexual development. A genetic and endocrine approach to differential diagnosis. W. B. Saunders Company, Philadelphia and Toronto, 1968.
43. Arce, B.; Padrón, R. S. Espermatogenesis in Klinefelter's syndrome. En prensa.
44. Tanner, J. et al. Genes in the Y-chromosome influencing rate of maturation in man: skeletal age studies in children with Klinefelter's (XXY) and Turner's (XO) syndromes. *Lancet* 2: 141, 1959.
45. Ruvalcaba, R. H. A. et al. Plasma growth hormone in patients with chromosomal anomalies. *Arch Dis Child* 47: 307, 1972.
46. Armendaros, S. y otros. Un caso característico de síndrome XXXXY. *Rev Mex Pediatr* 34: 128, 1965.
47. Zaleskin, W. A. et al. The XXXXY chromosome anomaly: Report of three cases and review of 30 cases from the literature. *Canad Med Assoc J* 94: 1143, 1966.
48. Galindo, J.; Barr, H. S. The XXXXY sex chromosome abnormality. *Arch Dis Child* 41: 82, 1966.
49. Licea, M. y otros. Síndrome de Klinefelter y diabetes mellitus. En prensa.
50. Passarge, E.; Thompson, J. N. Autoradiography in a boy with XXY karyotype. *Am J Dis Child* 108: 181, 1964.
51. Jacobs, P. A.; Strong, J. A. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183: 302, 1959.
52. Fraccaro, M. et al. A child with 49 chromosomes. *Lancet* 2: 899, 1960.
53. Penrose, L. S. An XXXXY chromosome abnormality. *Ann Hum Genet London* 28: 18, 1964.
54. Christensen, M. E.; Therkelsen, A. J. A case of XXXXY chromosome anomaly with four maternal X chromosomes and diabetic glucose tolerance. *Acta Paediatr Scand* 59: 706, 1970.
55. Neu, R. L.; Gardner, L. J. Abnormalities of the sex chromosomes. En: Gardner, L. J. (ed): *Endocrine and genetic diseases of childhood*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1969.
56. Ferguson-Smith, M. A. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2: 475, 1966.
57. Hecht, F. et al. XXY cells in a predominantly XX human male: Evidence for cell selection. *Pediatrics* 38: 982, 1966.
58. Güell González, J. R. et al. Síndrome de Klinefelter. Un caso de mosaicismo XXY/XXXY. *Rev Cub Ped* 42: 105, 1970.
59. Ionescu, B. et al. Syndrome de Klinefelter avec mosaïque 46, XY/47, XXY/48, XXXXY. *Rev Roum Endocrinol* 8: 171, 1971.
60. Güell, R.; Padrón, R. Síndrome YY: Informe de dos casos. *Rev Cub Med* 11: 293, 1972.
61. Tabata, Y. et al. Klinefelter's syndrome due to XXY chromosome anomaly. *Canad Med Assoc J* 90: 590, 1964.
62. Hsu, L. Y. F. et al. Triple chromosomal mosaicism, XY/XXY/XXXY in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol* 26: 104, 1966.
63. Myhre, S. A. et al. The effects of testosterone treatment in Klinefelter's syndrome. *J Pediatr* 76: 267, 1970.

Recibido el trabajo: mayo 14, 1976.