

Síndrome de Klinefelter con deficiencia parcial de hormona de crecimiento.

TORI TORI, Carlos *, ROE B. Carlos **

SUMMARY

We present a case of Klinefelter's syndrome and short stature due to partial growth hormone deficiency. His height was below the third percentile for age and his bone age lagged behind four years. Cases like this are generally due to the presence of a an isochromosome Xq or to an isolated partial or total deficiency of growth hormone, or to partial or panhypopituitarism. We wish de emphasize the rare association between Klinefelter syndrome and growth hormone deficiency. (*Rev Med Hered 1999; 10:*).

KEY WORDS: Klinefelter syndrome, hypogonadism, growth hormone, short stature, gonadal dysgenesis.

INTRODUCCIÓN

Presentamos un caso de síndrome de Klinefelter con estatura baja debido a una deficiencia parcial de la hormona de crecimiento. Este adolescente tenía una talla menor del tercer percentil para su edad, y un retraso en la edad ósea de más de cuatro años con respecto a su edad cronológica. Estos casos de pacientes con Síndrome de Klinefelter y estatura baja pueden deberse a la presencia de un isocromosoma Xq o a la deficiencia de hormona de crecimiento, ya sea en forma aislada, o formando parte de un hipopituitarismo parcial o total. Queremos enfatizar la rara asociación entre este síndrome y la deficiencia de hormona de crecimiento.

Caso Clínico

S.Ch. G. Varón, de 13 años y 6 meses de edad, que es evaluado por dolor torácico y taquicardia, de corta duración y sin relación con el ejercicio. Nacido el 12 de agosto de 1982, por cesárea a las 37 semanas de gestación, debido a estrechez pélvica, pesando 2700 gramos. Se paró al año de edad y caminó a los 18 meses de edad. Fue operado de criptorquidia izquierda a los 8 años de edad.

El paciente está en sexto grado actualmente, repitió el primer grado por lentitud en el aprendizaje. El año 1995 obtuvo promedios de 13 a 14 en los cursos de colegio. No se evaluó su cociente intelectual ni se hizo un estudio de personalidad y comportamiento.

* Médico Pediatra Clínica Médica Ambulatoria, Universidad Peruana Cayetano Heredia y Clínica San Felipe.

** Médico Laboratorista Clínica San Felipe

Como antecedentes familiares, su padre de 38 años de edad, sano, de 1.68 m de estatura; su madre de 40 años de edad, de 1.46 m, hipertensa, con línea simiana en una mano y su primer ciclo menstrual fue a los 16 años de edad. Tres hermanos varones de 14, 11 y 4 años, respectivamente, sanos y de estatura normal. El abuelo y el bisabuelo materno con estatura igual a la madre; una tía abuela materna de menor talla que la mamá, tíos abuelos maternos de baja estatura y una prima hermana de la mamá de 28 años con la misma estatura que el paciente.

Al examen clínico, se encontró un paciente con estatura de 133 cm, menor al tercer percentil para su edad cronológica y correspondía al 50 percentil para 9 años 4 meses. Su peso era de 30 Kg, correspondía al 50 percentil para 10 años de edad y a menos del tercer percentil para su edad cronológica. Presentaba un ligero aumento de los pliegues póstero-laterales del cuello y línea simiana en ambas manos. Los testículos medían 2 cm de longitud y no eran duros a la palpación sino con la apariencia y consistencia de testículos prepuberales y el pene tenía una longitud de 4.8 cm. No había hipospadias, vello pubiano (Estadio Tanner #1) o axilar.

La edad ósea era de 8 años 4 meses. La cromatina sexual en células epiteliales de la mucosa oral mostró el corpúsculo de Barr en un 30% de las células estudiadas (Valores Normales: varones = 0%; mujeres = 17 a 40%). El estudio del cariotipo en sangre periférica fue de 47 XXY.

En junio de 1996, a los 13 años diez meses, viajó a los EEUU. Allí recibió desde julio de 1996 hasta la primera semana de enero de 1997, enantato de testosterona 50 mg intramuscular cada tres semanas. Regresó al Perú cuando tenía 14 años 7 meses; había aumentado 7 kg de peso y 10 cm de estatura en un año. Su talla era 143 cm que era menos del tercer percentil para la edad, y correspondía al 50 percentil para 11 años 4 meses. Su peso era 37 kg y correspondía al 3° percentil para su edad, y 50 percentil

para 12 años 2 meses. Su perímetro cefálico era de 53 cm, equivalente al 15 percentil para la edad y 50 percentil para los 10 años de edad. Su presión arterial fue de 85/50 mm Hg. Presentaba vello axilar y pubiano escaso (Estadio Tanner #2). El pene medía 6.5 cm de largo y los testículos 3.5 cm de largo por 2.3 cm de ancho. Su envergadura era de 141.5 cm y la distancia pubis-suelo de 72 cm. La relación segmento superior/segmento inferior era de 0.986. La relación Envergadura/Estatura fue de 0.99. La edad ósea era de 10 años 8 meses.

Los exámenes de laboratorio pueden ser apreciados en el cuadro N°1.

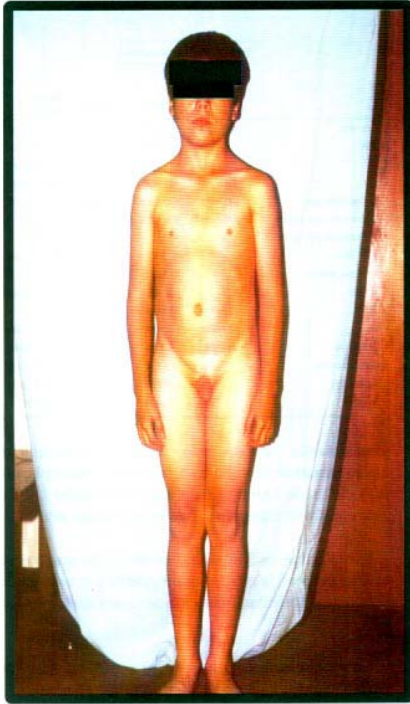
DISCUSIÓN.

El síndrome de Klinefelter, inicialmente descrito por Klinefelter en el año de 1942 (1), es una entidad caracterizada por hipogonadismo hipergonadotrófico con raras excepciones (2), cariotipo 47 XXY, ginecomastia, azoospermia, hipoplasia testicular con hialinización de los túbulos seminíferos e hiperplasia de las células de Leydig. Es considerada como la causa más común de hipogonadismo e infertilidad masculina.

Tabla N°1. Datos de laboratorio.

	22 Mar 96	11 Abr 97	26 Jun 97	Valores Normales
Zinc sérico	18.9 ug/dl	21.3 ug/dl		20.0 - 39.0 ug/dl
TSH	1.01 uUI/ml	1.26 uUI/ml		0.5 - 4.0 uUI/ml
T4	8.4 ug/dl	7.7 ug/dl		4.7 - 12.0 ug/dl
T3	136 ng/dl	151 ng/dl		70 - 210 ng/dl
H. Crecimiento basal	2.01 ng/ml	1.93 ng/ml	4.6 ng/ml	0.1 - 7.0 ng/ml
H. Crecimiento post clonidina	5.62 ng/ml	6.85 ng/ml		> 10 ng/ml
H. Crecimiento post L-Dopa			8.3 ng/ml	> 10 ng/ml
IGF-1 basal		327.9 ng/ml	578.1 ng/ml	202 - 957 ng/ml
IGF-1 post clonidina		382 ng/ml	593.2 ng/ml	> 300 ng/ml
IGFBP-3		2.25 ng/ml	2.15 ng/ml	1.17 - 3.39 ng/ml
FSH	2.8 mUI/ml	3.0 mUI/ml	9.1 mUI/ml	0.1 - 3.1 mUI/ml
LH	0.3 mUI/ml	5.5 mUI/ml	12.2 mUI/ml	0.1 - 9.1 mUI/ml
Testosterona	9.5 ng/dl	96 ng/dl		10 - 575 ng/dl
Testosterona libre		4.9 ng/dl		0.28 - 27.8 ng/dl
Estradiol libre		0.24 pg/ml		0.23 - 4.1 pg/ml
Estradiol		28 pg/ml		5 - 30 pg/ml

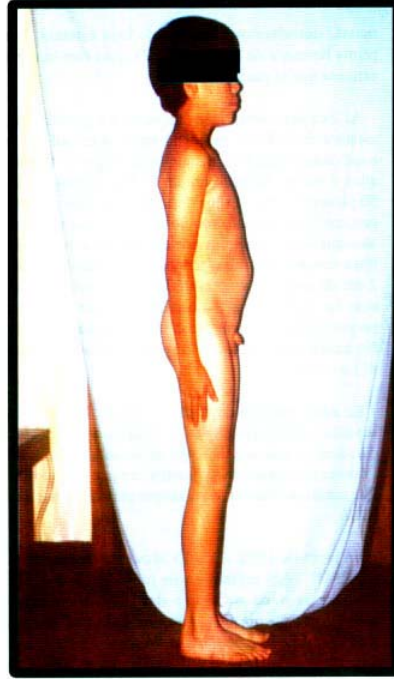
El síndrome de Klinefelter es difícil de diagnosticar en la niñez y en la pre-pubertad debido a la ausencia o a mínimas manifestaciones clínicas antes de la pubertad (3).



La frecuencia es de 1.18 por mil nacimientos masculinos, incluyendo los mosaicos.

Tres signos clínicos importantes deben sugerir el diagnóstico en un paciente pediátrico: testículos pequeños, estatura alta, retardo mental o problemas en el aprendizaje; también pueden tener trastornos de conducta, desviaciones de la personalidad, reacciones neuróticas o psicóticas y retardo en el desarrollo del lenguaje (4).

Entre el 80 y 90% de pacientes con Síndrome de Klinefelter tienen un cariotipo XXY. Alrededor del 10% son mosaicos y el más común es del tipo 46 XY/XXY (5). Estos individuos mosaicos tienen un mejor pronóstico en su función testicular. Otras variantes incluyen el XXYY, que son los que tienen tendencia a ser mentalmente deficientes y con problemas de conducta, y aquellos con cariotipo XXXY, que se caracterizan por ser deficientes mentales, con probable deficiencia en el crecimiento, y con múltiples anomalías menores como la sinostosis radio-cubital a nivel del codo (6).



La edad materna avanzada es común en pacientes con este síndrome. La mamá de este niño tenía 40 años cuando lo gestó. La no-disyunción en este síndrome es debida al cromosoma paterno en un 40% y al materno en un 60% (5,7).

La dermatoglia no es característica. Se puede notar una disminución en el número de surcos digitales y un aumento en el número de los arcos y pliegues palmares transversos, y un triradio axial desviado hacia el borde cubital. A nuestro paciente no se le hizo este estudio.



La estatura promedio en el síndrome de Klinefelter es significativamente mayor que la normal tanto en la niñez como en la edad adulta. Por ello, la estatura alta, es una de las manifestaciones clásicas de este síndrome y que sugiere ese diagnóstico en un paciente que además se presente con hipogonadismo. El 51.5% de pacientes con este síndrome tienen una estatura por encima del 75 percentil (8), y no es debido a un imbalance hormonal sino a la anomalía cromosómica.

Hay muy pocos casos de síndrome de Klinefelter con baja estatura, y casi todos son debidos a la presencia de un isocromosoma Xq (9) o por una deficiencia de la hormona de crecimiento como en el presente caso (4).

Los pacientes son delgados, tienen extremidades largas y con la relación del segmento superior con respecto al inferior significativamente disminuida (10), indicando que la longitud de los miembros inferiores es mayor en relación a la talla que lo normal. La relación envergadura/estatura es de 1.00 en comparación con un valor de 1.02 en normales, lo cual no es significativo (11). En este paciente la relación era de 0.99. Las proporciones corporales son eunucoideas y hay escaso vello corporal y facial en un 60 a 90% de pacientes (5). El tamaño del pene es normal o discretamente reducido. Los testículos son pequeños, usualmente menores de 2.5 cm en longitud, comparado con un tamaño normal de 3.5 - 4.5 cm en un varón normal de la edad. La apariencia del escroto es normal. En nuestro paciente, inicialmente, los testículos eran pequeños así como la longitud de su pene, pero después de la administración de testosterona se incrementaron en un 75% y 35% respectivamente.

Las gonadotropinas (FSH y LH) en el síndrome de Klinefelter pueden tener valores normales, altos o bajos (12) o exclusivamente de la FSH (13) o de la LH (14). Estos parámetros hormonales varían considerablemente de paciente a paciente, y aún valores normales son compatibles con el diagnóstico de síndrome de Klinefelter (5). En este caso, los valores del FSH y LH fueron normales en las dos primeras ocasiones y después se elevaron

probablemente coincidiendo con el inicio de la pubertad.

Las células de Leydig son defectuosas como lo demuestran los valores bajos de testosterona en el 50% de los pacientes (15). Comparado con el varón normal, el paciente típico tiene una concentración de testosterona sérica equivalente a la mitad o menos de los valores normales y 4 veces la excreción normal de gonadotropinas en orina. En el presente caso el valor inicial de la testosterona fue bajo y luego aumentó considerablemente, cifra que no podría explicarse por la testosterona que recibió, sino probablemente por el inicio de la pubertad. En nuestro paciente no se hizo dosaje de gonadotropinas en orina. Los estrógenos son normales como lo fueron en este paciente.

No se han detectado anomalías en la secreción de ACTH, aunque la excreción de 17-ketoesteroides puede ser más baja de lo normal (16). En este adolescente los valores basales de TSH, T4 y T3 fueron normales.

El reconocimiento temprano del síndrome de Klinefelter podría hacerse si se midieran rutinariamente los testículos en los niños de 11 a 15 años de edad, y hacer un cariotipo en aquellos que tuvieran un volumen menor a 2 ml (17).

Para investigar la razón de su baja estatura, procedimos a investigar su hormona de crecimiento. Los dos primeros dosajes bajo estímulo con clonidina, efectuados con un año de intervalo mostraron cifras de 5.6 y 6.9 ng/ml respectivamente y el último efectuado post-estímulo con L-dopa dos meses después fué de 8.3 ng/ml. Estos resultados son diagnósticos de una deficiencia parcial de hormona de crecimiento (18-20).

Las concentraciones de IGF-1 en nuestro paciente fueron normales. Aunque el 18% de pacientes con niveles bajos de hormona de crecimiento post-estímulo tienen niveles de IGF-1 dentro de los límites normales, sólo el 4% de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tienen concentraciones séricas normales de IGF-1 y de IGF-2 (19).

Las concentraciones séricas de IGF-1 permitieron el deslinde entre niños con deficiencia de hormona de crecimiento y aquellos con estatura baja normal sólo en aquellos pacientes cuyas edades óseas estaban por encima de los 12 años de edad (21). Los valores séricos de IGFBP-3 en este paciente fueron normales. En aquellos casos con deficiencia parcial de hormona de crecimiento la concentración sérica de IGFBP-3 estuvo disminuida sólo en un 43% de los casos (20).

En resumen, presentamos a un adolescente de trece años de edad, que se presentó a la consulta, con sintomatología no relacionada con el diagnóstico final. Llamó la atención su baja estatura, su estadio prepuberal y el retardo considerable de su edad ósea, que nos llevó con sorpresa al diagnóstico de síndrome de Klinefelter, porque cuando nos referimos a este síndrome, estamos pensando en un paciente con una estatura generalmente por encima de lo normal, además de otras características. Su baja estatura y la evaluación endocrinológica con valores post-estímulo de hormona de crecimiento entre 5 y 10 ng/ml, tanto con clonidina como con L-dopa, aunque con valores normales de IGF-1 y IGFBP-3 confirman el diagnóstico de síndrome de Klinefelter con deficiencia parcial de hormona de crecimiento.

Queremos enfatizar la rara asociación entre el síndrome de Klinefelter y deficiencia de la hormona de crecimiento. Hasta donde sepamos hay un solo caso reportado de esta asociación (4). Por eso insistimos en la importancia de efectuar estudios de hormona de crecimiento en todos aquellos casos de síndrome de Klinefelter y baja estatura.

Correspondencia:

Dr. Carlos Tori Tori
Centro Médico San Felipe, Av. Gregorio Escobedo 660, Of. 404, Lima 11, Perú.
e-mail: ctori@upch.edu.pe

BIBLIOGRAFÍA:

1. Klinefelter HF Jr, Reifstein EC Jr, and Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without aleydigism, and increased secretion of

- follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942; 2: 615.
2. Rodriguez de Ledesma JM, Cozar Olmo JM, et al. Klinefelter syndrome with hypogonadotropic hypogonadism and absence of Leydig cells. *Arch Esp Urol* 1994; 47: 618-20.
3. Boudaille B, Chaussain JL, Garnier P, Canlorbe P, Job JC. Le syndrome de Klinefelter chez l'enfant et a l'age de la puberté: exploration endocrinienne. *Ann Pédiatr* 1981; 28: 195-201.
4. Rossodivita A, Colabucci F. Short stature in a patient with Klinefelter syndrome and growth hormone deficiency. *Am J of Med Genet* 1994; 49:244-6.
5. De la Chapelle A. Sex Chromosome abnormalities. En: Emery Alan EH, Rimoin David L. *Principles and practice of human genetics*. Churchill Livingstone, 1983; 203.
6. Smith David W. En: *Recognizable patterns of Human Malformations*. Third ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1982; pp:64.
7. Vallotton MB, Forbes AP. Autoimmunity in gonadal dysgenesis and Klinefelter syndrome. *Lancet* 1967; 1: 648-51.
8. Stewart DA, Netley CT, Park E. Summary of clinical findings of children with 47 XXY, 47 XYY, and 47XXX karyotypes. In: Stewart DA, Green SC (eds): "Children with sex chromosome aneuploidy: Follow-up studies." *BD:OAS. XVIII (4): 1-5*. The National Foundation, New York. 1982.
9. Richer CL, Bleau G, Chapdelaine A, Murer-Orlando H, Lemieux N, Cadotte M. A man with isochromosome Xq Klinefelter syndrome with lack of height increase and normal androgenization. *Am J Med Genet* 1989; 32: 42-4.
10. Schibler D, Brook CGD, Kind HP, Zachman M, Prader A. Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1974; 29: 325-33.
11. Sorensen Kurt. Physical Growth. En: *Klinefelter's syndrome in Childhood, Adolescence and Youth*. Parthenon Publishing Group Limited. 1988. 79-91.
12. Wittemberg DF, Padayachi T, Norman RJ. Hypogonadotropic variant of Klinefelter's syndrome. *S Afr Med J* 1988; 74: 181-3.

13. Rabinowitz D, Cohen MM, Rosenmann E et al. Chromatin-positive Klinefelter's syndrome with undetectable peripheral FSH levels. *Am J Med* 1975; 59: 584-590.
14. Carter JN, Wiseman DGH, Lee HB. Klinefelter's syndrome with hypogonadotropic hypogonadism. *Br Med J* 1977; 1: 212.
15. Veraart JC, Neumann HA, Veraart CJ, Engelen J. Leg ulcers with hyperpigmented maculae and white atrophy as manifestation of Klinefelter syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 86-9.
16. Becker KL. Clinical and therapeutic experiences with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 1972; 23:568.
17. Battin J, Malpuech G, Nivelon JL, y col. Klinefelter syndrome in 1993. Results of a multicenter study on 58 cases and review of the literature. *Ann Pediatr Paris* 1993; 40: 432-7.
18. Botero Restrepo D. Trastornos endocrinológicos más comunes que afectan el crecimiento- Síndrome de estatura baja. En: *Temas de Pediatría Nestle* 1966; Marzo, No. 136: pp. 26-42.
19. Rosenfeld RG et al. Diagnostic controversy: The Diagnosis of Childhood Growth Hormone Deficiency Revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1532-40.
20. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, et al. Usefulness and limitation of measurement of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) for diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocrinol Jpn.* 1992; 39: 585- 91.
21. Moore DC, Ruvalcaba RHA, Smith EK, Kelley VC. Plasma somatomedin-C as a screening test for growth hormone deficiency in children and adolescents. *Horm Res.* 1982; 16: 49-55.