

Panorama Cuba y Salud 2011;6(Especial): 1-4

Análisis etario y citogenético de los rasgos fenotípicos en el Síndrome Klinefelter

Lic. MSc. Viviana Vega Conejo, DrC. Aracely Lantigua Cruz, Lic. MSc. Carlos Viñas Portilla, Lic. MSc. Elena del Monte Sotolongo, Lic. MSc. Nereyda González García, Lic. Anduriña Barrios Martínez.

Escuela Latinoamericana de Medicina y Centro Nacional de Genética Médica

E-mail: vivivc@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los objetivos del presente trabajo fueron analizar las frecuencias de los diferentes motivos de indicación teniendo en cuenta los grupos etarios en el diagnóstico citogenético del síndrome Klinefelter y determinar la frecuencia de las variantes cromosómicas encontradas en el fenotipo Klinefelter. Durante un período de 10 años, se estudiaron 4 387 pacientes en el Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica. Se seleccionaron aquellos que tuvieron aberraciones cromosómicas en las que estaban involucrados los cromosomas sexuales y de ellos se hizo un análisis de los casos con Síndrome de Klinefelter. El fenotipo Klinefelter fue más evidente en varones post puberales. Se encontró que el 11,4% de los pacientes presentaron retraso mental o retardo del desarrollo psicomotor, disperso en los grupos etarios. El mayor porcentaje se encuentra en la etapa reproductiva de estos individuos. El cariotipo 47, XXY constituyó el 84,6% de los pacientes con esta enfermedad, siendo las otras alternativas cromosómicas cariotipos en mosaico. El signo más frecuente en este síndrome durante la adolescencia es la talla alta, lo que resulta importante para la formulación de la hipótesis diagnóstica.

Palabras clave: Síndrome de Klinefelter, anomalías congénitas, herencia.

INTRODUCCIÓN

El sexo es un carácter biológico genéticamente determinado, siendo la constitución cromosómica uno de los elementos que intervienen en el proceso de determinación sexual y esta última se encuentra representada en la especie humana fundamentalmente por los cromosomas X y Y.

Las anomalías de los cromosomas sexuales pueden ser numéricas o estructurales y es posible que se presenten en todas las células o en forma de mosaico. Como grupo, los trastornos de los cromosomas sexuales tienden a aparecer como cuadros aislados sin aparentes factores predisponentes. Entre las indicaciones clínicas que sugieren la existencia de dichas alteraciones tenemos: el retraso del inicio de la pubertad, la infertilidad y los genitales ambiguos. La aneuploidía de los cromosomas X y Y es relativamente frecuente y las anomalías de los cromosomas sexuales son unos de los trastornos genéticos más comunes, con una incidencia global de uno cada 400-500 nacimientos (1).

El Síndrome de Klinefelter (SK) constituye la primera aberración de los cromosomas sexuales descrita. Su incidencia es de uno por cada 1 000 varones nacidos vivos y uno por 300 abortos espontáneos. Los individuos que presentan este síndrome son altos, delgados y tienen las piernas largas en relación con el resto del cuerpo. Los signos de hipogonadismo se hacen evidentes durante la pubertad y suelen ser infértiles debido a fallos en el desarrollo de las células germinales (1).

Fueron objetivos de este trabajo analizar las frecuencias de los diferentes motivos de indicación teniendo en cuenta los grupos etarios en el diagnóstico citogenético de esta enfermedad y determinar la frecuencia de las variantes cromosómicas encontradas en el fenotipo Klinefelter.

MATERIALES Y MÉTODOS

Durante un período de 10 años comprendido desde 1992 a 2001, fueron estudiados 4 387 pacientes en el Laboratorio de Citogenética del Departamento de Genética Clínica del Centro Nacional de Genética Médica, procedentes de la consulta de Genética Clínica. De los pacientes estudiados fueron seleccionados aquellos que tuvieron aberraciones cromosómicas en las que estaban involucrados los cromosomas sexuales y de ellos se hizo un análisis de los casos con SK. Los motivos de solicitud de estudios para el diagnóstico de este síndrome incluyeron: Talla alta; fenotipo Klinefelter, retraso mental o retardo del desarrollo psicomotor e infertilidad, que hicieron los cuatro grupos estudiados para los diferentes grupos etarios. Para el diagnóstico citogenético al microscopio de los casos se contaron como mínimo 11 metafases por paciente, ampliando el conteo de 30-100 tanto si se encontraba mosaicismo como si la solicitud lo requería. Se cumplieron las reglas de nomenclatura para Citogenética Humana.

RESULTADOS

De los 4 387 casos estudiados, 118 mostraron aberraciones de los cromosomas sexuales, representando el 2,7%; y de estos, el 22% correspondieron al SK.

En la tabla 1 se muestran los motivos de indicación (MI) más frecuentes en la sospecha clínica del SK de acuerdo a los diferentes grupos de edades.

Los casos remitidos por talla alta extrema fueron diagnosticados en la adolescencia.

El fenotipo Klinefelter fue más evidente en varones post puberales, un solo caso fue diagnosticado con tres años debido a un marcado hipogenitalismo.

Se encontró que el 11,4% de los pacientes presentaron retraso mental o retardo del desarrollo psicomotor, disperso en los grupos etarios. Como era de esperar, el mayor porcentaje, se encontró en la etapa reproductiva de estos individuos.

Más del 50% de los individuos con SK fueron diagnosticados después de los 20 años, es decir, el diagnóstico fue realizado tardíamente, por lo que en ellos no hubo un tratamiento en la etapa puberal, como está establecido.

En la figura 1 se muestran las frecuencias de las variantes cromosómicas encontradas para el síndrome en estudio. El cariotipo 47, XXY constituyó el 84,6% de los pacientes con esta enfermedad, siendo las otras alternativas cromosómicas cariotipos en mosaico.

DISCUSIÓN

La talla alta se considera una de las dos características distintivas del SK y se plantea que se manifiesta a expensas de miembros inferiores largos. Se hace más evidente durante la niñez y ya en la adolescencia estos individuos generalmente se encuentran en el último percentil (1). En varones con cariotipo 47, XXY se evidenció un crecimiento acelerado durante la adolescencia y la niñez en comparación con varones cromosómicamente normales (2).

En el fenotipo Klinefelter, a partir de la pubertad es que se hacen evidentes los signos de hipogonadismo y pueden estar asociadas alteraciones genitales como menor tamaño testicular, hipospadias, criptorquidia, entre otras (1, 3). Sin embargo, las características fenotípicas atribuidas al SK generalmente pasan inadvertidas en la exploración rutinaria (4)

En el retraso mental o retardo del desarrollo psicomotor, el retraso del lenguaje es la norma que puede detectarse en edades tempranas (defectos de articulación, comprensión, abstracción, secuencia y habilidad para expresar una idea). Parece debido a un inadecuado grado de lateralización lingüística en el hemisferio cerebral izquierdo con respecto del derecho. El rendimiento escolar generalmente es pobre. El área de comprensión oral y lectura suelen estar afectadas y es más frecuente la dislexia y el síndrome de déficit de atención (5). En cuanto al área motora, suelen ser más lentos, con falta de iniciativa y más trastornos emocionales. Sin embargo, trabajos previos muestran que una terapia precoz minimiza todos estos déficits (6).

La infertilidad es el segundo signo cardinal de este síndrome, se plantea que los individuos que lo padecen casi siempre son infértiles. Suelen ser infértiles debido a fallos en el desarrollo de las células germinales. De hecho, el SK es relativamente frecuente entre los hombres infértiles (aproximadamente el 3%) y entre los que presentan oligospermia o azoospermia (5% al 10%) (1).

En el SK, alrededor del 15% de los pacientes presentan cariotipos en mosaico. De estos, el más frecuente es 47, XXY/46, XY que se produce probablemente como consecuencia de la pérdida de un cromosoma X en un cigoto XXY durante una de las divisiones postcigóticas tempranas (1).

CONCLUSIONES

El signo más frecuente en este síndrome durante la adolescencia es la alta talla, lo que resulta importante para la formulación de la hipótesis diagnóstica. El fenotipo clásico del síndrome se hace evidente posterior a la pubertad. La mayor parte de los pacientes son diagnosticados en la adultez, siendo la infertilidad el signo más frecuente en esta etapa. Resulta importante el diagnóstico citogenético en personas con fenotipo Klinefelter antes de la edad adulta para posible tratamiento con el objetivo de mejorar su calidad de vida. El cariotipo 47, XXY resultó el más frecuente entre los pacientes con diagnóstico citogenético. Se hace necesario realizar un pesquiasaje a recién nacidos con talla alta para un diagnóstico temprano y poder ofrecerle tratamiento en la etapa adecuada.

Tabla 1. Frecuencia (%) de los motivos de indicación más frecuentes del Síndrome de Klinefelter según grupos etarios

Grupos de edad	Talla alta (%)	Fenotipo Klinefelter	Retraso mental o retardo del desarrollo psicomotor	Infertilidad
0-1	-	-	3,8	-
2-6	-	3,8	-	-
7-11	7,7	-	-	-
12-16	7,7	7,7	-	-
17-21	-	-	-	3,8
22-26	-	3,8	-	19,2
27-31	-	-	3,8	19,2
32-36	-	-	-	11,5
37-41	-	3,8	-	-
Más de 41	-	-	3,8	-

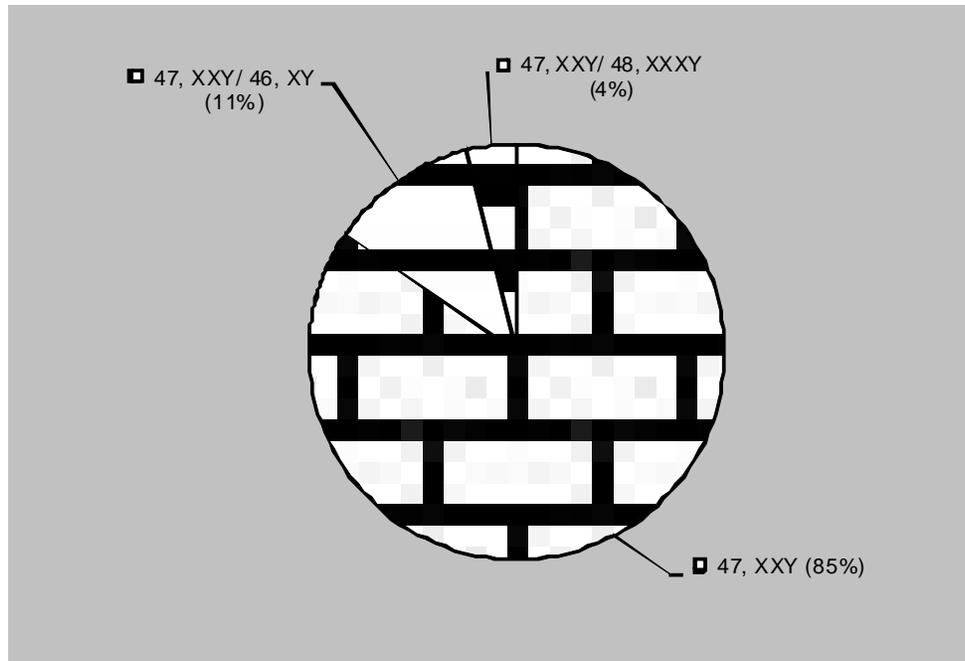


Figura 1. Frecuencias de las variantes cromosómicas encontradas en el Síndrome Klinefelter.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson JS, Thompson MW. *Genética Médica*. 7^{ma} ed. Barcelona, Salvat; 2008.
2. Lise Aksglaede, Niels E. Skakkebaek, Anders Juul. Abnormal Sex Chromosome Constitution and Longitudinal Growth: Serum Levels of IGF-I, IGFBP-3, Luteinizing Hormone, and Testosterone in 109 Males with 47,XXY, 47,XYY or SRY-positive 46,XX karyotypes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, doi:10.1210/jc.2007-1426.
3. Lee YS, Cheng AW, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Horm Res*. 2007;68:150-155.
4. Zeger MP, Zinn AR, Lahlou N, Ramos P, Kowal K, Tamango-Sprouse C et al. Effects of ascertainment and genetic features on the phenotype of Klinefelter syndrome. *J Pediatr* 2008;152:-716.
5. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MP, Kushner H et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet* 2008;146:708-19.
6. Girardin CM, Lemyre E, Alos N, Deal C, Huot C, Van Vliet G. Comparison of adolescents with Klinefelter syndrome according to the circumstances of diagnosis amniocentesis versus clinical signs. *Horm Res*. 2009;72:98-105.