



# UDABOL

UNIVERSIDAD DE AQUINO BOLIVIA

## FICHA DE IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIO DE CASO CLÍNICO

<b>Título</b>	<b>Síndrome de Klinefelter (48 XXXY)</b>	
<b>Autor/es</b>	<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Código de estudiantes</b>
	Laryssa Ketlen Alves Pedra	34153
	Mayara Seixas de Almeida	33390
	José Doivan Salazar da Cruz Junior	201200926
	Eduardo Gomes Jurup	201103392
	Yasmin Santana Baião	201500601
	Marines Lima Baião	201500599
Jorge Luís Vargas Garcia	35036	
<b>Fecha</b>	30/05/2017	

<b>Carrera</b>	Medicina
<b>Asignatura</b>	Genética Médica
<b>Grupo</b>	K
<b>Docente</b>	Dra. JUANA RIBERA MACHADO
<b>Periodo Académico</b>	1-2017
<b>Subsede</b>	Santa Cruz

Copyright © 2017 por Larissa Ketlen Alves Pedra; Mayara Seixas de Almeida; José Doivan Salazar da Cruz Junior; Eduardo Gomes Jurup; Yasmin Santana Baião & Marines Lima Baião. Todos los derechos reservados.

**RESUMEN:**

El Síndrome de Klinefelter es una enfermedad genética producida por la presencia de uno o varios cromosomas sexuales X extras. Los portadores de esta enfermedad son varones que presentan un tamaño mayor al resto y poco desarrollo de los caracteres masculinos primarios como secundarios. Además la condición eleva las probabilidades de presentar enfermedades genéticas más frecuentes en mujeres, además de un retraso mental que puede ir de leve a moderado. Muchos casos son subclínicos por lo que hay una subestimación del número de casos ya que muchos cursan no diagnosticados. En el presente estudio de caso se analizan y correlacionan los signos y síntomas de un paciente adulto reportado en una revista cubana cuyo cariotipo reveló una carga cromosómica sexual XXXY.

**Palabras clave:** *Síndrome de Klinefelter, 48, XXXY, diagnóstico, características.*

**ABSTRACT:**

Klinefelter syndrome is a genetic disease caused by the presence of one or more extra sex X chromosomes. The carriers of this disease are men who present a larger size to the rest and little development of the masculine characters primary as secondary. In addition, the condition raises the odds of presenting more frequent genetic diseases in women, in addition to a mental retardation that can go from mild to moderate. Many cases are subclinical so there is an underestimation of the number of cases since many are undiagnosed. In the present case study we analyze and correlate the signs and symptoms of an adult patient reported in a Cuban journal whose karyotype revealed a XXXY sexual chromosome load.

**Key words:** *Klinefelter syndrome, 48, XXXY, diagnosis, characteristics.*

## Índice

Capítulo 1. Introdução .....	4
Frecuencia .....	5
Características genéticas .....	5
Correlación de la variación fenotípica relacionada al síndrome Klinefelter .....	6
Patrón de Herencia .....	7
Diagnóstico del síndrome de Klinefelter.....	8
Capítulo 2. Presentación del caso .....	9
Descripción del caso .....	9
Antecedentes prenatales: .....	9
Resultado estudio citológico .....	10
Signos y síntomas.....	11
Capítulo 3. Discusión.....	12
Características prenatales: .....	12
Otras características .....	13
Capítulo 4. Conclusión.....	14
Capítulo 5. Bibliografía.....	14

## Capítulo 1. Introducción

El síndrome de Klinefelter es una condición cromosómica alterada, caracterizada por cromosomas X suplementarios en varones, que afecta al desarrollo físico y cognitivo masculino. Sus signos y síntomas varían entre los individuos afectados, fue descrita en 1942 por Harry Klinefelter.

Físicamente los portadores del síndrome de Klinefelter suelen tener testículos pequeños que no producen tanta testosterona como de costumbre. La testosterona es la hormona que dirige el desarrollo sexual masculino antes del nacimiento y durante la pubertad. Una escasez de testosterona puede conducir a la pubertad tardía o incompleta, agrandamiento de la mama (ginecomastia), reducción del vello facial y corporal, y una incapacidad para tener hijos biológicos (infertilidad). Algunos individuos afectados también tienen diferencias genitales incluyendo testículos no descendidos (criptorquidia), la apertura de la uretra en la parte inferior del pene (hipospadias), o un pene inusualmente pequeño (micropenis).

Los niños mayores y los adultos con síndrome de Klinefelter tienden a ser más altos que sus compañeros. En comparación con los hombres no afectados, los adultos con síndrome de Klinefelter tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y una enfermedad inflamatoria crónica llamada lupus eritematoso sistémico. Su probabilidad de desarrollar estos trastornos es similar a la de las mujeres en la población general.

Los niños con síndrome de Klinefelter pueden tener problemas de aprendizaje y retraso en el desarrollo del habla y el lenguaje. Tienden a ser silenciosos, sensibles, e inactivos, pero las características de la personalidad varían entre los individuos afectados

## Frecuencia

El síndrome de Klinefelter afecta a 1 de cada 500 a 1.000 hombres recién nacidos. La mayoría de las variantes del síndrome de Klinefelter son mucho más raras, ocurriendo en 1 en 50.000 o menos recién nacidos. Cuando la condición presenta más de un cromosoma X extra, la frecuencia reduce a 1/100.000, puede presentarse en mosarcismo o asociado a otras polisomías en otros cromosomas.

Los investigadores sospechan que el síndrome de Klinefelter está subdiagnosticado porque la condición puede no ser identificada en personas con signos y síntomas leves. Además, las características de la condición varían y se superponen significativamente con las de otras condiciones.

## Características genéticas

El síndrome de Klinefelter es una condición relacionada con los cromosomas X e Y (los cromosomas sexuales). Las personas típicamente tienen dos cromosomas sexuales en cada célula: las hembras tienen dos cromosomas X (46, XX) y los machos tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (46, XY). Muy a menudo, el síndrome de Klinefelter resulta de la presencia de una o más copias extras del cromosoma X en cada célula (47, XXY) por malas disyunciones meióticas (Fig. 1). Copias adicionales de genes en el cromosoma X interfieren con el desarrollo sexual masculino, a menudo impidiendo que los testículos funcionen normalmente y reduzcan los niveles de testosterona. La mayoría de las personas con un cromosoma X extra tienen las características descritas anteriormente, aunque algunas tienen pocos o ningún signos y síntomas asociados.

Algunas personas con características del síndrome de Klinefelter tienen más de un cromosoma sexual extra en cada célula (por ejemplo, 48, XXXY o 49, XXXXY). Estas condiciones, que a menudo se llaman variantes del síndrome de Klinefelter, tienden a causar signos y síntomas más severos que el síndrome de Klinefelter clásico. Además de afectar el desarrollo sexual masculino, las variantes del síndrome de Klinefelter están asociadas con discapacidad intelectual, rasgos faciales distintivos, anomalías esqueléticas, mala coordinación y problemas

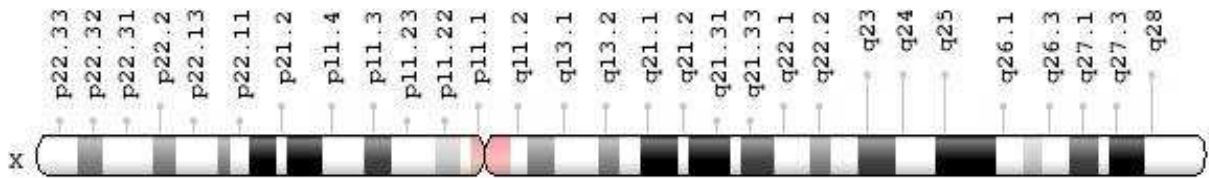
Título: Síndrome de Klinefelter (48 XXXY)

Autores: Larissa Ketlen Alves Pedra; Mayara Seixas de Almeida; José Doivan Salazar da Cruz Junior; Eduardo Gomes Jurup; Yasmin Santana Baião & Marines Lima Baião



graves con el habla. A medida que aumenta el número de cromosomas sexuales adicionales, también aumenta el riesgo de estos problemas de salud.

Algunas personas con características del síndrome de Klinefelter tienen el cromosoma X extra en sólo algunas de sus células; En estos individuos, la afección se describe como síndrome de Klinefelter de mosaico (46, XY / 47, XXY). Las personas con síndrome de Klinefelter mosaico pueden tener signos y síntomas más leves, dependiendo de cuántas células tienen un cromosoma X adicional.



*Figura 1. Regiones del cromosoma X. Tomado de <https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/X#ideogram>*

### **Correlación de la variación fenotípica relacionada al síndrome Klinefelter**

El cromosoma X contiene alrededor de 1400 genes distintos, algunos de ellos con funciones reguladoras lo que puede causar las manifestaciones observadas, por ejemplo el estudio de Vawter y colaboradores (2007) se describieron los genes GTPBP6, TAF9 y CXORF21 como causantes de retraso neuronal en el desarrollo de lenguaje en pacientes con síndrome de Klinefelter, Saemi y colaboradores (2016) demostraron el incremento del gen LDOC1 probablemente debido a algún gen involucrado en la regulación del mismo hasta el momento desconocido, este gen está involucrado en la mediación de la apoptosis, probablemente relacionado con la degeneración espermática.

Zitzmann y colaboradores (2015) observaron 21 genes que se expresaban de forma distinta entre pacientes con síndrome de Klinefelter y controles sanos hombres, pertenecientes a los cromosomas 1, 3, 5, 9, 15 y e cromosoma sexual Y.





Título: Síndrome de Klinefelter (48 XXY)

Autores: Larissa Ketlen Alves Pedra; Mayara Seixas de Almeida; José Doivan Salazar da Cruz Junior; Eduardo Gomes Jurup; Yasmin Santana Baião & Marines Lima Baião



Pueden realizarse las pruebas de Cariotipo y Recuento de espermatozoides, además de análisis de sangre para verificar los niveles hormonales, incluyendo: Estradiol, un tipo de estrógeno, Hormona estimuladora folicular, Hormona luteinizante, Testosterona.

Dentro de las pruebas específicas se encuentran las citogenéticas: Cariotipaje, FISH en metafase, FISH en interfase, pruebas moleculares: Detección de homocigosis, Análisis de duplicación/delecciones, Análisis y secuenciamiento de una región codificante entera, Análisis de variación puntual.

**Para el presente trabajo se tomarán los datos del estudio clínico reportado por Chiong, et al. 2009.**

## Capítulo 2. Presentación del caso

### Descripción del caso

Paciente de 21 años de edad, raza blanca, sexo masculino, tercer hijo de una pareja de 29 y 27 años, la madre y el padre respectivamente sanos y sin antecedentes patológicos familiares de interés.

### Antecedentes prenatales:

E3, P3, A0. Anemia en el segundo trimestre e infecciones urinarias en el segundo y tercer trimestre. Bajo peso materno. Este paciente nació a las 40 semanas de gestación, de un parto distócico, con un peso de 1900 g, talla: 46cm, apgar 6/7, llanto demorado, depresión moderada, requiriendo la administración de oxígeno. Durante sus primeros años de vida presentó escasa ganancia de peso, llegando a ser un niño malnutrido por defecto (baja talla y bajo peso para su edad), con retardo en la erupción dentaria, en el desarrollo psicomotor y en el lenguaje. Requirió varios ingresos por procesos respiratorios recurrentes, disfunción tiroidea, hematurias sin causa aparente y luxación espontánea del codo, llevando seguimiento por varias

Título: Síndrome de Klinefelter (48 XXXY)

Autores: Larissa Ketlen Alves Pedra; Mayara Seixas de Almeida; José Doivan Salazar da Cruz Junior; Eduardo Gomes Jurup; Yasmin Santana Baião & Marines Lima Baião



especialidades. No recibió tratamiento sustitutivo hormonal requerido por el hipogonadismo hipergonadotrópico que presenta.

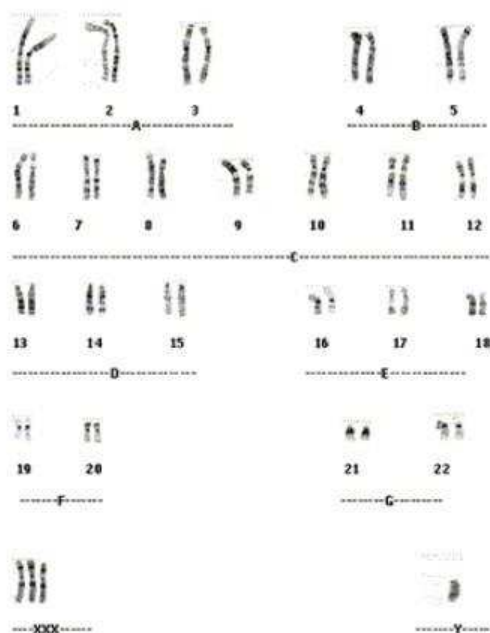
Este paciente no fue escolarizado, ni recibió atención especial, dada su procedencia de un área rural.

### Resultado estudio citológico

El análisis del cariotipo manifiesta síndrome de Klinefelter con carga 48 XXXY (Fig. 4)



*Figura 3. Paciente con talla alta y deformidades en los codos por sinostosis radioulnar.*



**Figura 4. Resultados del cariotipo**

### Signos y síntomas

Se destacan signos físicos como las malformaciones del desarrollo óseo, talla alta, dislocación del codo, testis y pene pequeños, etc., trastornos del aprendizaje como el retraso mental moderado y retraso en e desarrollo del habla (taba 1).

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de paciente 48 XXXY**

Retraso en el crecimiento pre y postnatal	+
Retraso mental ligero a moderado	Moderado
Talla	Alta
Desociación mongoloide o antimongoloide de las fisuras palpebrales	Antimongoloide
Epicanto interno	+
Labio inferior prominente	+
Hipoplasia del esmalte con caries frecuentes	+
Otras manifestaciones faciales	Manchas hiperocrómicas en la cara

Pronación limitada de los codos	+
Sinostosis radioulnar	+
Clinodactilia del 5to dedo	+
Extremidades largas	+
Genu valgo	+
Deformidades torácicas	+
Cifoescoliosis	+
Pene y testes pequeños	+
Sis. Circulatorio: Trastornos circulatorios	+
Inadecuada virilización	+
Lenguaje poco desarrollado	+++
Conducta pasiva	+
Retardo en la edad osea	+
Alteraciones cardiovasculares	-
Alteraciones oftalmológicas	Xenofthalmia, miopia, queratitis crónica
Electroencefalograma patológico	+
Dermatogafos: conteo bajo de crestas en la punta de los dedos, surco simiano	Variante de surco simiano unilateral izquierdo
FSH y LH elevadas	++
Cariotipo	48, XXXY

### Capítulo 3. Discusión

#### Características prenatales:

Este síndrome por lo general provoca hipercrecimiento en edades prenatales y postnatales, sin embargo hay evidencia que demuestra que durante los primeros 4 años de vida los niños muestran un crecimiento lento o retrasado que afecta el desarrollo de los huesos (Argente et al., 2011), en el caso clínico el paciente nació a término con un bajo peso neonatal, por debajo de percentil 10 con un desarrollo lento que se prolonga hasta la pubertad, muestra también problemas en el desarrollo de huesos y dientes característicos del síndrome.

Además, durante la gestación se desarrolló malformaciones en las extremidades que según la literatura científica es más frecuente en pacientes 48 XXXY que en 47 XXY, tales como la sinostosis radioulnar que limita la pronación, extremidades anormalmente largas, clinodactilia, asociado a deformaciones torácicas, también frecuentes en el síndrome.



Título: Síndrome de Klinefelter (48 XXY)

Autores: Larissa Ketlen Alves Pedra; Mayara Seixas de Almeida; José Doivan Salazar da Cruz Junior; Eduardo Gomes Jurup; Yasmin Santana Baião & Marines Lima Baião



(Pasquali et al. 2013), en el paciente no se logra diagnosticar ninguna alteración cardiovascular, pero puede requerir estudios más detallados antes de descartar su presencia.

Según Zarranz-Ventura y colaboradores (2008) el síndrome de Klinefelter puede presentar de forma infrecuente queratocono posterior como alteración oftálmica, que guarda relación con el presente estudio de caso ya que manifiesta Xenofalmia, miopía y queratitis crónica.

## Capítulo 4. Conclusión

El estudio de caso muestra muchas de las alteraciones frecuentes en el síndrome Klinefelter tales como los testis y gónadas hipodesarrolladas, la talla alta y el retraso mental, alteraciones poco frecuentes como a queratinitis crónica y también carece de algunos signos típicos como la ginecomastia y la obesidad, quizá derivados de otros procesos como la malnutrición.

Con relación a su diagnóstico, pese a presentar algunas manifestaciones prenatales, al igual que la mayoría de los pacientes con el síndrome, son diagnosticados tardíamente donde el tratamiento hormonal es menos efectivo.

Muchos casos pueden llegar a ser diagnosticados tempranamente mediante un diagnóstico genético o tamizaje que permite tratamientos tempranos para evitar o disminuir las manifestaciones clínicas, sin embargo, existen pocos factores de riesgo para pre diagnosticar la enfermedad al menos durante la gestación.

## Capítulo 5. Bibliografía

Argente J, Sotos J F. Hipercrecimientos . *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:87-103

Aszpis S, Gottlieb S, Knoblovits P, Pacenza N, Pasqualini T, Rey R, Stewart Usher J. Síndrome de Klinefelter: Viejos y nuevos conceptos. *Rev Argent Endocrinol Metab* 43: 22-39, 2006.

Título: Síndrome de Klinefelter (48 XXXY)

Autores: Larissa Ketlen Alves Pedra; Mayara Seixas de Almeida; José Doivan Salazar da Cruz Junior; Eduardo Gomes Jurup; Yasmin Santana Baião & Marines Lima Baião



Chiong, C. M., Martin N.H.; Hernández R., Chiong M. 2009. Síndrome 48, XXXY: presentación de un caso. *AMC, Feb 2010, vol.14, no.1, p.0-0.*

Harrison. Principios de medicina interna. Ed. Mcgraw-Hill. 18° Edición.

Pasquali D, Arcopinto M, Cittadini A et al. (2013). Cardiovascular Abnormalities in Klinefelter Syndrome. *International Journal of Cardiology 168(2): 754-759*

Salemi, M.; Condorelli, R.A.; Longo, G.; Bullara, V.; Romano, C.; Campagna, C.; Bosco, P.; La Vignera, S. & Calogero, A.E. (2016), Gene Expression in Men With Klinefelter Syndrome. *Journal of Clinical Laboratory Analysis. 30(5): 408-410.*

Tartaglia, N., Ayari, N., Howell, S., D'Epagnier, C., & Zeitler, P. (2011). 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992), 100(6), 851–860*

Thompson & Thompson (2004) Genética en medicina. Masson

Vawter, M. P., Harvey, P. D., & DeLisi, L. E. (2007). Dysregulation of X-Linked Gene Expression in Klinefelter's Syndrome and Association With Verbal Cognition. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 144(6), 728–734.*

Zarranz-Ventura, J.; Nova, E. De Y Moreno-Montanes, J.. (2008). Manifestaciones corneales en las enfermedades sistémicas. *Anales Sis San Navarra. 31(13): 155-170*

Zitzmann, M. Bongers, R., Werler, S., Bogdanova, N., Wistuba, J., Kliesch, S., Gromoll & J., Tüttelmann, J. (2015). Gene Expression Patterns in Relation to the Clinical Phenotype in Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab. 100 (3): E518-E523.*