



# Hipertensión y riesgo vascular

[www.elsevier.es/hipertension](http://www.elsevier.es/hipertension)



## CASO CLÍNICO

# Síndrome de Klinefelter y riesgo cardiovascular

A. Yamaguchi<sup>a,\*</sup> y P. Knoblovits<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Sección Andrología, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 18 de noviembre de 2017; aceptado el 11 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;  
Síndrome metabólico;  
Hipertensión arterial oculta;  
Síndrome de Klinefelter

### KEYWORDS

Diabetes mellitus type 2;  
Metabolic syndrome;  
Masked hypertension;  
Klinefelter syndrome

**Resumen** Se presenta a un paciente de 45 años de edad que presenta síndrome de Klinefelter, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipidemia, síndrome de apneas hipopneas del sueño e hipertensión arterial oculta. El objetivo de esta presentación es alertar sobre el riesgo cardiovascular aumentado que presentan estos pacientes y revisar los datos de la literatura que estudian dicho riesgo.

© 2018 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Klinefelter syndrome and cardiovascular risk

**Abstract** We present a 45-year-old patient with Klinefelter syndrome, with a history of type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, obstructive sleep apnoea syndrome and masked arterial hypertension. The purpose of this presentation is to draw attention to the increased cardiovascular risk in these patients and to review the data in the literature on this risk.

© 2018 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [analia.yamaguchi@hospitalitaliano.org.ar](mailto:analia.yamaguchi@hospitalitaliano.org.ar) (A. Yamaguchi).

## Introducción

El síndrome de Klinefelter (SK) es la causa más frecuente de hipogonadismo primario congénito, con una prevalencia aproximada de 1/660 recién nacidos vivos<sup>1</sup>. Los afectados tienen uno o más cromosomas X extra, presentando en general el cariotipo XXY puro (90%) o en forma de mosaico (10%)<sup>1</sup>. El principal rasgo fenotípico, presente en el 100% de los pacientes, es el bajo volumen testicular, en general menor o igual a 4 ml (similar al volumen prepuberal) aun en la edad adulta y con desarrollo completo del resto de los caracteres sexuales secundarios. Estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar: enfermedad cardiovascular (ECV) y trastornos metabólicos como síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina (RI) y aumento de LDL-colesterol<sup>2-4</sup>. Este aumento del riesgo estaría asociado al síndrome per se o al hipogonadismo secundario a la falla testicular. Presentamos el caso de un paciente con SK, DM2 e hipertensión arterial oculta (HTA) (HTAO) con el objetivo de alertar al médico en la práctica diaria, sobre el mayor riesgo cardiovascular (RCV) que presentan los pacientes con este síndrome y analizar los datos de la literatura que estudian dicho riesgo.

## Caso clínico

Paciente masculino de 45 años de edad, argentino, que consulta al servicio de Clínica Médica por DM2 de un año de evolución, sin controles médicos desde su diagnóstico hace un año. *Antecedentes personales:* cariotipo: 47 XXY, diagnóstico en 2013 a partir de infertilidad (azoospermia), obesidad, sedentario, roncador y con somnolencia diurna. *Medicación habitual:* metformina 1.000 mg día. *Examen físico:* diámetro del cuello 50 cm, Mallampati 4, peso 110 kg, talla 1,70, IMC 39, índice sagital 27 cm y presión arterial 138/85 mmHg. Se solicitan estudios complementarios e interconsulta con Andrología. *Diagnósticos:* SM, DM2, obesidad grado 2. *Diagnóstico presuntivo:* hipoandrogenismo vinculado a SK sin tratamiento sustitutivo, HTAO y síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHOS). *Se indica:* aumentar metformina XR a 1.500 mg día, cambios del estilo de vida, y se solicitan estudios complementario: *Laboratorio:* glucemia 89 mg/dl, hemoglobina A1c 8,5%, urea 30 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, GGT 60 UI/l, colesterol total 218 mg/dl, triacilglicéridos 147 mg/dl, colesterol no HDL 89 mg/dl, colesterol LDL 156 mg/dl, tirotrópina 1,85  $\mu$ UI/ml (0,40-4,94), hormona luteinizante 31,7 mU/ml (1,5-9,2), hormona foliculoestimulante 26,5 mU/ml (1-14), prolactina 9,78 ng/ml (< 18), estradiol 31,3 pg/ml (30-90), testosterona total (TT) 0,79 ng/ml (2,5-9), testosterona biodisponible (TB) 0,21 ng/ml (1,20-4,80). *Ecografía testicular:* ambos testículos de forma normal, de ecogenicidad difusamente hipoecogénica y volumen francamente disminuido. *Polisomnografía:* SAHOS moderado. *Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA):* equipo Spacelabs 90207 (<https://www.spacelabshealthcare.com/diagnostic-cardiology/abp-monitoring/90217a-.WltmP67ibIV>) validado y calibrado, mediciones en brazo no dominante con una frecuencia de 15 min en el periodo diurno y cada 20 min en el periodo nocturno. *Conclusión:* HTA (tabla 1). La

Tabla 1 MAPA: resumen de los resultados

	Promedio del estudio (mmHg)	Valores de referencia
Presión arterial 24 h	124/80	Mayor o igual a 130 o 80 mmHg
Presión arterial diurna	127/85	Mayor o igual a 135 o 85 mmHg
Presión arterial nocturna	120/73	Mayor o igual a 120 o 70 mmHg

variabilidad de la presión arterial está normal. El ritmo circadiano de la presión arterial está conservado. La presión arterial durante las primeras horas de la mañana fue no evaluable. *Diagnóstico:* DM2 que no se encuentra en objetivo, dislipidemia, hipogonadismo no sustituido, HTAO, SAHOS. *Se indica:* vildagliptina 100 mg día, enalapril 10 mg día, rosuvastatina 10 mg día, continuar con metformina. Reemplazo con undecanoato de testosterona 1.000 mg cada 12 semanas (el paciente ya no deseaba fertilidad), titulación de presión positiva continua en la vía aérea. *Evolución:* luego de 7 meses de tratamiento el paciente presenta: *examen físico:* cuello 47 cm, cintura: 117, peso 95,5 kg (pérdida del 13% del peso inicial), diámetro sagital 22 cm. *Laboratorio:* colesterol total 121 mg/dl, colesterol HDL 34 mg/dl, triglicéridos 104 mg/dl, colesterol LDL 66 mg/dl, glucemia 98 mg/dl, GGT 36 UI/l, hemoglobina A1c 5,3%, TT 2,15 ng/ml, TB 70 ng/ml (15 semanas después de la última ampolla de undecanoato de testosterona), PSA 0,54 ng/ml. Orina de 24 h: oligoalbuminuria 248,8 mg/24 h (0-30), volumen de orina 1.975 ml. *Conducta:* se solicitan nuevos complementarios. *MAPA control:* HTA adecuadamente controlada. *Velocidad de onda de pulso:* carótida radial 6,5 ms, carótida femoral 7,7 ms. *Cardiografía por impedancia:* índice cardiaco 2,4 l/min/m<sup>2</sup> (2,5-4,4), frecuencia cardiaca 63 pulsos/min, índice de resistencia vascular 2.616  $\cdot$  dyn  $\cdot$  s  $\cdot$  cm (-5) m<sup>2</sup> (1.300-2.500), presión arterial 112/68 mmHg, complacencia arterial 1,78 ml/mmHg (1,3-2,8). *Conclusión:* bajo gasto cardiaco, alta resistencia vascular.

## Discusión

Los hombres con SK presentan mayor riesgo de mortalidad que los pacientes sin SK debido a una mayor predisposición a presentar malformaciones congénitas, ECV y trastornos endocrino-metabólicos, comparados con sujetos de la misma edad<sup>5</sup>.

Nuestro paciente presentaba varios factores de RCV, pero además el hipogonadismo per se es un factor de riesgo para trastornos metabólicos y ECV<sup>6</sup>. Probablemente los estudios más ejemplificadores del hipogonadismo como factor determinante de trastornos metabólicos, se ve en hombres que presentan un hipogonadismo profundo, ya sea en forma experimental o por tratamiento de deprivación androgénica por cáncer de próstata con análogos del factor liberador de gonadotropinas. Estos sujetos presentan cambios en la composición corporal con aumento de la masa grasa y disminución de la masa magra, aumento de la glucemia y de la RI, que revierten al recuperar la actividad del eje gonadal<sup>7</sup>.

La determinación de desequilibrio entre el hipogonadismo y los trastornos metabólicos es bidireccional. Se estima que entre el 30 y el 40% de los hombres con DM2 tienen niveles bajos de TT y TB. La hiperglucemia asociada a la RI contribuye a una menor actividad hipotalámica con disminución del número de pulsos del factor liberador de gonadotropinas<sup>7-9</sup>. Otros estudios, sin embargo, mostraron una disminución de la respuesta testicular al estímulo con gonadotropina coriónica en paciente con RI, mostrando el compromiso testicular en los trastornos metabólicos<sup>10</sup>. A favor de estos resultados se ha demostrado que, en presencia de obesidad y RI, puede alterarse la esteroidogénesis en la célula de Leydig, debido a la RI a este nivel o a la acción de hormonas o citocinas de la grasa visceral<sup>6,10</sup>. Se ha descrito que la obesidad abdominal es un rasgo característico en adultos con SK y que el trastorno metabólico contribuye al aumento significativo de la tasa de mortalidad en estos pacientes<sup>11-13</sup>. La pregunta es si es el hipogonadismo per se, propio de los pacientes con SK, el responsable del trastorno metabólico o si hay características propias del síndrome que contribuyen a la alteración metabólica. Si bien esto aún no está claro, se demostró que para cualquier IMC, la obesidad abdominal está aumentada en hombres con SK en comparación con los hombres controles. Siendo el hipogonadismo del SK un déficit hormonal de origen primario (testicular), se puede argumentar que en nuestro paciente, que presentaba un déficit más profundo que el que se ve habitualmente en estos hombres, el hipogonadismo podría ser el fenómeno inicial en el desarrollo de trastorno metabólico y que luego, el desarrollo de la enfermedad metabólica pudo influir en mayor compromiso de la producción de testosterona por mecanismos que afectan directamente al testículo. Sin embargo, dado que los pacientes con SK tienen per se, como se explicó más arriba, un aumento de la predisposición al SM independiente de sus niveles de testosterona, es altamente probable que en nuestro paciente ambas condiciones patológicas se hayan realimentado en forma positiva hasta llegar al cuadro de su consulta inicial. El tratamiento de reemplazo con andrógenos puede mejorar la situación metabólica de los hombres con hipogonadismo. Se ha demostrado que la administración de testosterona contribuye a la mejoría de la sensibilidad insulínica, a la disminución de la hemoglobina A1c y a la mejoría de la composición corporal en pacientes con SM o DM2 hipogonádicos<sup>14</sup>.

La HTA precede la aparición de DM2 en general, lo que fue demostrado por el estudio UKPDS, donde el 38% de los diabéticos recién diagnosticados presentaban cifras tensionales superiores a 160/90 mm/Hg. En cuanto a la HTAO, la prevalencia en los pacientes con DM2 fue del 30 al 47% según algunos autores<sup>15</sup>. Los pacientes con HTAO presentaron mayor riesgo de eventos coronarios; aunque los diabéticos no tratados estarían en mayor riesgo que los tratados y no diabéticos, este riesgo incrementado de eventos cardiovasculares e HTAO en el paciente con DM2 señala la importancia del conocimiento de sus determinantes y del diagnóstico y el tratamiento oportuno de esta entidad<sup>16</sup>. El estudio de pacientes con SK no ha demostrado una mayor frecuencia de HTA clínica con relación a hombres de igual edad sin SK<sup>4</sup>. Como ejemplo, el registro de pacientes con SK de la Sociedad de Endocrinología de Corea muestra una prevalencia de hipertensión del 15% en esta población<sup>17</sup>. De todos modos, son escasos los estudios en los que se investigó

la prevalencia de HTA en estos pacientes y ningún estudio investigó la presencia de HTAO.

Creemos necesario realizar estudios que analicen la prevalencia de HTA en pacientes con SK y compararlos con la prevalencia en la población general masculina y en la población de hombres con hipogonadismo sin SK, para poder determinar si el SK per se debe ser considerado un factor de riesgo independiente para HTA.

## Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of klinefelter syndrome: A national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:622-6.
2. Pasquali D, Arcopinto M, Renzullo A, Rotondi M, Accardo G, Salzano A, et al. Cardiovascular abnormalities in Klinefelter syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168:754-9.
3. Bardsle MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100:866-70.
4. Salzano A, Arcopinto M, Marra AM, Bobbio E, Esposito D, Accardo G, et al. Klinefelter syndrome, cardiovascular system, and thromboembolic disease: Review of literature and clinical perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:27-40.
5. Bojesen A, Juul S, Birkebæk N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3830-4.
6. Costanzo PR, Knoblovits P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;26:129-34.
7. Knoblovits P, Costanzo PR, Valzacchi GJ, Gueglio G, Layus AO, Kozak AE, et al. Erectile dysfunction, obesity insulin resistance, and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrology clinic setting. *J Androl.* 2009;31:263-70.
8. Costanzo PR, Suárez SM, Scaglia HE, Zylbersztein C, Litwak LE, Knoblovits P, et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus. *Andrology.* 2014;2:117-24.
9. Iranmanesh A, Lawson D, Veldhuis JD. Glucose ingestion acutely lowers pulsatile LH and basal testosterone secretion in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302:724-30.
10. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2636-41.
11. Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:508-17.
12. Zitzmann M, Bongers R, Werler S, Bogdanova N, Wistuba J, Kliesch S, et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:518-23.
13. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: A cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6516-22.

14. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:82–91.
15. Verberk WJ, Kessels AGH, de Leeuw PW. Prevalence causes, and consequences of masked hypertension: A meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008;21:969–75.
16. Rahman M. Faculty of 1000 evaluation for masked hypertension in diabetes mellitus: Treatment implications for clinical practice. *Hypertension*. 2013;61:964–71.
17. Han SJ, Kim KS, Kim W, Kim JH, Lee YH, Nam JS, et al. Obesity and hyperglycemia in Korean Men with Klinefelter syndrome. The Korean Endocrine Society Registry. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31:598–603.