



## SITUACIÓN CLÍNICA

# Síndrome de Klinefelter, insuficiencia venosa crónica y tromboembolismo pulmonar: a propósito de un caso

R. Rodríguez Sánchez<sup>a,\*</sup> y A. Rodríguez de Cossío<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medicina de Familia, Centro Sanitario Sánchez Morate, Getafe, Madrid, España

<sup>b</sup> Medicina de Familia, Centro Sanitario San Martín de la Vega, San Martín de la Vega, Madrid, España

Recibido el 14 de enero de 2009; aceptado el 15 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 7 de enero de 2011

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Klinefelter;  
Trombosis venosa profunda;  
Tromboembolismo pulmonar

### KEYWORDS

Klinefelter Syndrome;  
Deep vein thrombosis;  
Pulmonary thromboembolism

**Resumen** El síndrome de Klinefelter (SK) es la forma más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrófico del varón. Su asociación con la enfermedad tromboembólica venosa es bien conocida. La enfermedad tromboembólica venosa engloba la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Esta última patología es una entidad de difícil diagnóstico y potencialmente mortal que requiere una adecuada anamnesis y exploración física.

Presentamos el caso de un paciente de 36 años con síndrome de Klinefelter que solicitó la asistencia de su médico de Atención Primaria por disnea.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

### Klinefelter syndrome, chronic venous insufficiency and pulmonary thromboembolism: presentation of a case

**Abstract** Klinefelter Syndrome is the most common form of hypergonadotrophic hypogonadism in the male. Its association with venous thromboembolic disease is well known. Venous thromboembolic disease includes deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism). This last condition is difficult to diagnose and is potentially fatal and requires an adequate anamnesis and physical examination.

We present a case of a 36 year-old patient with Klinefelter syndrome who visited his Primary Care doctor for dyspnoea.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

El síndrome de Klinefelter (SK) es la cromosomopatía más frecuente y la principal causa de hipogonadismo hipergonadotrófico en el varón. Se estima que la incidencia de

enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en los pacientes con este síndrome es cinco veces superior a la población general, no estando claro el mecanismo por el que se produce esta asociación<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 36 años con antecedentes personales de obesidad mórbida, SK e insuficiencia venosa crónica en ambos miembros inferiores (con úlceras vasculares de repetición) que avisa a su médico de Atención

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rrodriguezs.gapm10@salud.madrid.org](mailto:rrodriguezs.gapm10@salud.madrid.org) (R. Rodríguez Sánchez).



**Figura 1** Radiografía de tórax: cardiomegalia. Poco inspirada.

Primaria para que acuda a su domicilio por disnea progresiva desde hace 2 días.

A nuestra llegada, el paciente muestra regular estado general con una frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto, tensión arterial de 120/80 mmHg y una saturación de oxígeno de 85%. A la auscultación está rítmico y presenta crepitantes bibasales. En miembros inferiores se aprecian signos tróficos de insuficiencia venosa crónica con edemas bilaterales hasta rodillas y empastamiento gemelar izquierdo.

Ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) se decide el traslado del paciente al servicio de urgencias hospitalario.

La exploración física allí realizada fue similar y los resultados de las pruebas complementarias fueron los siguientes:

- Bioquímica: glucemia: 113 mg/dl, urea: 31,9 mg/dl, creatinina: 0,94 mg/dl, sodio: 140 mEq/l, potasio: 4,1 mEq/l, creatinfosfokinasa: 60 U/l, troponina I: 0,39 ng/ml.
- Hemograma: leucocitos: 9500/ $\mu$ l con fórmula normal, hemoglobina 15 g/dl, hematocrito: 44,4%, volumen corpuscular medio: 91,2 fL y plaquetas: 269.000/ $\mu$ l.
- Electrocardiograma (ECG): ritmo sinusal a 102 lpm. S1Q3T3. T negativa en III, aVF, V1-V5.
- Radiografía de tórax: Cardiomegalia. Poco inspirada (fig. 1).
- Tomografía axial computarizada torácica múltiples imágenes de defecto de repleción a nivel de arteria principal derecha, tronco lobar superior derecho, segmentarias, lóbulo superior derecho, arteria lóbulo medio derecho (LMD) y segmentarias LMD, interlobar derecha y segmentarias de lóbulo inferior derecho, tronco lobar superior izquierdo, segmentarias de lóbulo superior izquierdo, descendiente izquierda y segmentarias de lóbulo inferior izquierdo compatible con TEP bilateral (fig. 2).

El paciente fue ingresado con el diagnóstico de TEP bilateral secundario a TVP.

## Discusión

Nos encontramos ante un paciente con un SK, patología que constituye la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrófico en el varón y que se caracteriza por presentar la anomalía cromosómica XXY (80%), aunque se han descrito otras variantes (cariotipo normal, 48 XXY, mosaicismos (47XXY/46XY, 47XXY/46XX, 47XXY/46XY/45OX) y formas con varios cromosomas X o Y (48XXYY o 47XXY/46XX/poli X). La frecuencia del SK es de 1 por cada 1.000 nacidos vivos varones. Estos pacientes se caracterizan por presentar talla alta, obesidad, dismorfia facial discreta, cifoescoliosis, *pectum excavatum*, cúbito valgo, coxa valga, coeficiente intelectual bajo (por afectación del lenguaje), alteraciones en genitales externos (criptorquidia, micropene o escroto hipoplásico), azoospermia, déficit de testosterona y ginecomastia<sup>2</sup>.

La asociación entre SK y ETEV es bien conocida, estimándose una incidencia 5 veces superior en los sujetos afectados de SK que en la población general<sup>1</sup>. El mecanismo de esta asociación no está muy claro; puede existir un factor protrombótico asociado, pero en la mayoría de los casos lo que ocurre es una serie de mecanismos que actúan en conjunto (efectos autoinmunes, protrombóticos y de hiperagregabilidad asociados al déficit de testosterona, unidos a insuficiencia venosa primaria favorecida por el fenotipo (obesidad, talla elevada)). Por otra parte, la afectación genética del tejido conjuntivo a distintos niveles, probablemente responsable de otras alteraciones asociadas al SK como enfisema, bronquiectasias o coartación aórtica, produciría un estado de fragilidad vascular en el sistema venoso<sup>3</sup>.

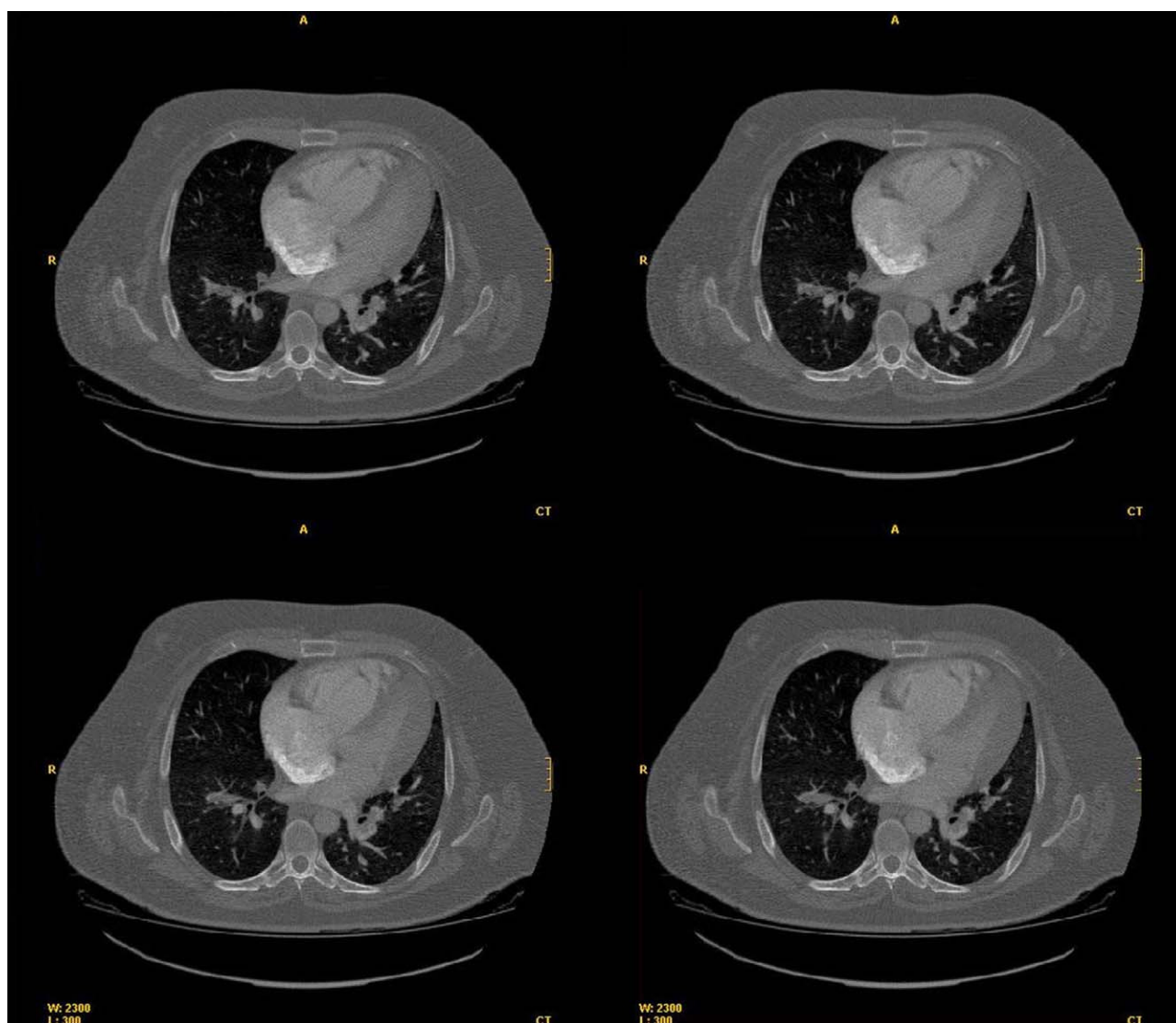
La TVP y el TEP deben considerarse parte un mismo proceso fisiopatológico, la ETEV<sup>4</sup>. Ambos procesos están íntimamente relacionados, de manera que el 20-50% de los pacientes con TVP sintomática y demostrada presentan un TEP clínicamente silente y en hasta un 70-80% de los casos de TEP se demuestra una TVP, siendo ésta asintomática en la mitad de ellos<sup>5</sup>.

Cuando los trombos venosos se desprenden de los lugares en los que se han formado, fluyen por el sistema venoso hacia la circulación arterial pulmonar. Si el émbolo es demasiado grande, puede quedarse en la bifurcación de la arteria pulmonar formando un émbolo en silla de montar o, con más frecuencia, puede ocluir un gran vaso<sup>6</sup>. El 90% de los TEP se originan en el sistema venoso de las extremidades inferiores<sup>7</sup>.

Los trombos distales de las extremidades inferiores son una causa poco frecuente de embolismo clínicamente significativo y casi nunca producen un TEP mortal. En cambio, sin tratamiento, algo más de un 20% de estos trombos progresan hasta el sistema ileo-femoral, que sí que es el origen de émbolos más frecuente en los pacientes con clínica de TEP<sup>7,8</sup>.

El TEP es una entidad de difícil diagnóstico, lo que hace complicado saber cuál es la incidencia real del mismo. Según datos de los Estados Unidos, la incidencia de TVP y TEP es de 1/1000/año<sup>9</sup>.

En el Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) la mortalidad global a los 3 meses, fue del 15%, pero sólo el 10% de fallecimientos a lo largo del primer año se atribuyeron al embolismo pulmonar<sup>10</sup>. El 75-90% de los fallecimientos tienen lugar en las primeras horas de producirse el TEP. La causa de muerte en los 10-25%



**Figura 2** Tomografía axial computarizada torácica.

restantes probablemente sean los embolismos recurrentes que tienen lugar en las dos semanas siguientes<sup>4</sup>.

El espectro del TEP varía desde un embolismo clínicamente insignificante hasta un embolismo masivo con muerte súbita, dependiendo del tamaño del émbolo y de la reserva respiratoria del paciente<sup>7</sup>.

Dado que el diagnóstico del TEP es difícil, la estrategia más óptima es una aproximación diagnóstica que incluya una exhaustiva anamnesis y exploración física.

Los síntomas más frecuentes en pacientes con TEP son la disnea (el más frecuente), el dolor pleurítico, la tos, el aumento de diámetro del miembro inferior, dolor en el miembro inferior, hemoptisis y palpitaciones<sup>11</sup>.

Los trombos pequeños producen manifestaciones pulmonares inespecíficas como tos, taquipnea, dolor pleurítico y hemoptisis.

Si el émbolo es central produce disnea aislada de instauración brusca, que puede ir acompañada de dolor centrotorácico pseudo-anginoso (probablemente por isquemia de ventrículo derecho). A veces, el inicio de la disnea es progresivo, incluso en semanas (por episodios repetidos de TEP)<sup>5</sup>.

El signo más frecuente del TEP es la taquipnea, seguido de estertores, taquicardia y refuerzo del componente pulmonar del segundo tono.

En la [tabla 1](#) se muestran los síntomas y signos más habituales en el TEP y su frecuencia.

Existen varias escalas para la estratificación pre-test de la sospecha de TEP. Las más usadas son la de Wells ([tabla 2](#)) y la de Ginebra. La principal crítica al sistema Wells es que una variable subjetiva (primera posibilidad diagnóstica de TEP) está fuertemente puntuada. Con este sistema, el riesgo de TEP en el grupo de bajo riesgo (del 25 al 65% de los pacientes según la serie) es del 3,6%, 20% en el intermedio (25-65% de los casos) y del 66,7% en el grupo de alto riesgo (del 10 al 30% de los casos)<sup>5</sup>. La aplicación de esta escala en la práctica diaria puede hacer que la proporción de pacientes con probabilidad clínica baja sea pequeña. No obstante es la escala más fácil y más extendida<sup>12</sup>.

La escala de Ginebra contiene 7 variables objetivas y es reproducible. Aunque es aplicable en la práctica clínica, el inconveniente está en que la gasometría arterial tiene un papel fundamental<sup>12</sup>.

**Tabla 1** Frecuencia de los síntomas y signos del tromboembolismo pulmonar.

Síntomas		Signos	
Disnea	84%	Taquipnea (>16 rpm)	92%
Dolor torácico pleurítico	74%	Crepitantes	58%
Aprensión	59%	Aumento del 2° tono pulmonar	53%
Tos	53%	Temperatura >37,5 °C	43%
Sudoración	36%	Ritmo de galope	34%
Hemoptisis	30%	Flebitis	32%
Dolor torácico no pleurítico	14%	Edema	24%
Síncope	13%	Cianosis	19%

rpm: respiraciones por minuto.

Modificada de Sánchez Santos R, et al<sup>11</sup>.

El ECG sobre todo permite descartar otras entidades. Las alteraciones más frecuentes en los pacientes con TEP son alteraciones inespecíficas en el segmento ST y cambios en la onda T (principalmente inversión de ésta de V1 a V4). Son mucho menos frecuentes los signos de sobrecarga derecha (S en I y aVL >1,5 mm; desplazamiento de la zona de transición a V5; Qs en III y aVF, pero no en II; Eje QRS >90° o eje indeterminado; bajo voltaje en las derivaciones de las extremidades, inversión de onda T en III y aVF o de V1 a V4; bloqueo completo o incompleto de rama derecha)<sup>6</sup> o fibrilación auricular. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes presentan un ECG normal o con taquicardia sinusal. El patrón típico S1Q3T3 aparece en menos del 15% de los pacientes<sup>5</sup>.

La radiografía de tórax es bastante inespecífica, aunque es patológica en el 80% de los pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa. El hallazgo más frecuente es la presencia de una atelectasia laminar, derrame pleural o

elevación del hemidiafragma<sup>5</sup>. Las anomalías clásicas de la radiografía de tórax son poco frecuentes e incluyen la oligohemia generalizada o focal (signo de Westermarck, presente sólo en el 7% de los pacientes con TEP según el estudio PIOPED<sup>10</sup>) o la llamada joroba de Hampton (densidad cuneiforme periférica por encima de diafragma que suele indicar infarto pulmonar<sup>6</sup>). No hay que olvidar que la radiografía de tórax puede tener un aspecto normal incluso en embolismos extensos.

La gammagrafía de ventilación-perfusión es el test de cribado más útil para descartar un TEP significativo, pero el patrón de oro para el diagnóstico del TEP sigue siendo la angiografía pulmonar, (aunque un 3% de las realizadas en el estudio PIOPED no fueron diagnósticas y la autopsia reveló la existencia de TEP<sup>4</sup>). Su uso se reserva a los casos en los que los tests diagnósticos no invasivos han sido no concluyentes o no están disponibles<sup>5</sup>. Actualmente se considera la tomografía axial computarizada helicoidal la alternativa a la gammagrafía de ventilación-perfusión y a la angiografía<sup>4</sup>. Su sensibilidad para la detección de émbolos en vasos centrales o segmentarios es del 90%, disminuyendo en las arterias subsegmentarias al 84-71%<sup>5</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Campbell WA, Price WH. Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. Clin Genet. 1981;19:275–80.
- Mayayo E, Labarta JI, Tamparillas M, Puga B, Fernández Longas A. Síndrome de Klinefelter: una patología frecuente pero poco diagnosticada en la edad pediátrica. Hormona Factores del crecimiento. 2000;4:247–9.
- Hesse S, Berbis P, Juhan-Vague I, Bonerandi JJ, Privat Y. Syndrome de Klinefelter et ulcers de jambe: place des troubles de l'hémostase. Ann Dermatol Venerol. 1992;119:951–7.
- Sáez de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín MT, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, et al. Guías de práctica clínica en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2001;54:194–210.
- Laluzza Blanco A, García García R, Igarzabal Jorqui A. Enfermedad tromboembólica venosa. En: Carcavilla Martínez AB, Castelbón Fernández FJ, García Sánchez JI, Gracia Lorenzo V, Ibero Esparza C, Laluzza Blanco A, et al. Manual de diagnóstico

**Tabla 2** Escala wells.

TEP como primera posibilidad diagnóstica	3 puntos
Signos de TVP	3 puntos
TEP o TVP previas	1,5 puntos
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	1,5 puntos
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5 puntos
Cáncer tratado en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1 punto
Hemoptisis	1 punto
Probabilidad clínica	
Baja	0-1 punto
Intermedia	2-6 puntos
Alta	≥7 puntos
Improbable	≤4 puntos
Probable	>4 puntos

lpm: latidos por minuto; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Modificada de: Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical mode to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the simpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000; 83: 416-20.

- y terapéutica médica - Hospital 12 de Octubre. 6ª ed. Madrid: MSD; 2007. p. 347–63.
6. Goldhaber SZ. Embolismo pulmonar. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editores. *Cardiología*. 2ª ed. Madrid: Marbán Libros; 2004. p. 2321–48.
  7. Baker WF. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Med Clin North Am*. 1998;82:459–76.
  8. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;339:93–104.
  9. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;118.
  10. PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis. *JAMA*. 1990;263:2753–9.
  11. Sánchez Santos R, Moya Sáiz MJ, Julián Jiménez A, Sánchez Castaño A. Tromboembolismo pulmonar. En: Julián Jiménez A. *Manual de Protocolos y Actuación en Urgencias*. 2ª ed. Madrid: FISCAM; 2004. p. 337–42.
  12. Urasandi F, et al. Normativa SEPAR: Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:580–94.