

SITUACIÓN CLÍNICA

Hallazgo de un caso de síndrome de Klinefelter durante el estudio del dolor testicular crónico

S. Giménez-Serrano* y M. Borrell-Muñoz

Equipos de Atención Primaria Sarriá y Vallplasa, Barcelona, España

Recibido el 6 de mayo de 2010; aceptado el 1 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 7 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Klinefelter;
Dolor testicular crónico

KEYWORDS

Klinefelter's syndrome;
Chronic testicular pain

Resumen Se describe el diagnóstico de un paciente con síndrome de Klinefelter tras acudir a la consulta por un dolor testicular crónico. Representa un hallazgo casual, ya que el dolor testicular crónico no está descrito como síntoma clínico del síndrome de Klinefelter. Se revisa el síndrome de Klinefelter comparándolo con el caso en estudio. Y se revisa el proceso de diagnóstico del dolor testicular crónico, donde hasta el 25% de los casos queda sin resolver.
© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Finding a case of Klinefelter's syndrome during the study of a chronic testicular pain

Abstract A case of Klinefelter's syndrome is described. It was diagnosed in a patient who visited his doctor due to chronic testicular pain. Klinefelter's syndrome was a casual finding, as chronic testicular pain is not described as a clinical symptom of this disease. Klinefelter's syndrome is reviewed by comparing it with this clinical case. The diagnostic process of chronic testicular pain is also reviewed, as up to 25% of cases remain unresolved.
© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

Se presenta un caso clínico de un varón joven que acude a la consulta por dolor testicular bilateral crónico y de intensidad leve, en el que tras la anamnesis y las exploraciones complementarias se diagnostica un síndrome de Klinefelter, no sospechado hasta ese momento, dada la ausencia de un fenotipo característico y de alteraciones significativas tanto cognitivas como del desarrollo.

Observación clínica

El caso clínico es un varón de 29 años de edad que acude por dolor testicular bilateral de varios meses de evolución, no constante, de intensidad leve, que no interfiere con sus actividades. La exploración física pone de manifiesto una talla de 176 cm y un peso de 56 kilogramos (IMC de 18''). Los antecedentes familiares y los personales no muestran especial interés. El paciente refiere fumar 10 a 20 cigarrillos al día, con consumo ocasional de marihuana, no consume alcohol ni hace ejercicio de forma regular. Su tensión arterial es de 102/64 mmHg y su frecuencia cardiaca es de 59 lpm. El resto de la exploración física por aparatos resulta normal.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 18843sgs@comb.cat (S. Giménez-Serrano).

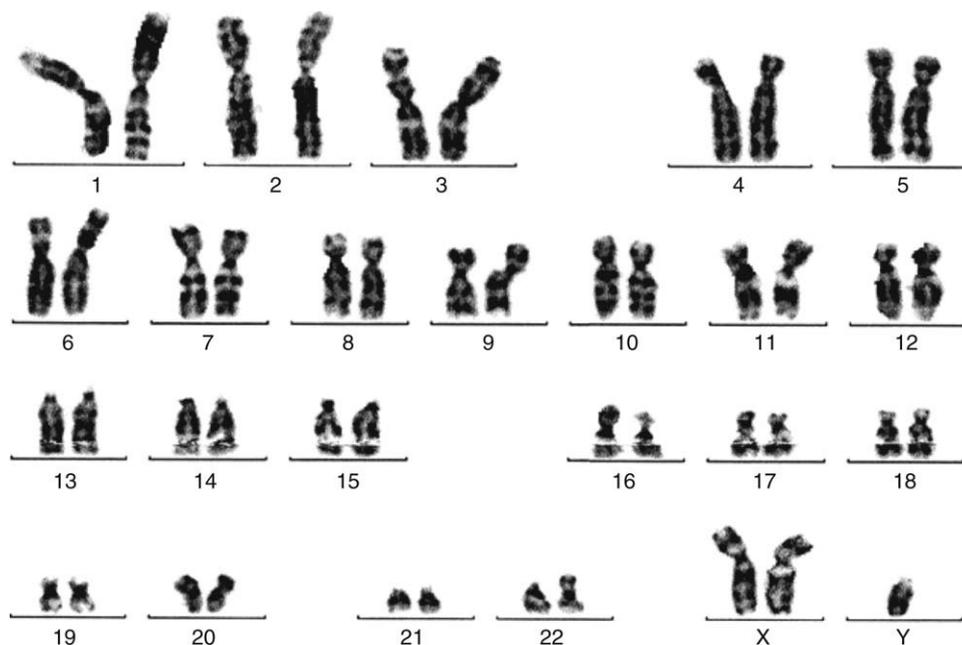


Figura 1 Cariotipo del síndrome de Klinefelter (47,XXY) del paciente de este caso clínico.

La exploración genital testicular permite descartar numerosas causas de dolor testicular: traumatismo, torsión testicular, hidrocele, varicocele, espermatocelo, enfermedades de transmisión sexual, prostatitis, cálculo renal, hernia inguinal indirecta. Se apreció un tamaño testicular inferior al normal sin que la palpación despertara dolor de testículo.

En este momento se decide solicitar una ecografía testicular que informa de que ambos testículos están situados dentro de las bolsas escrotales, pero que su tamaño es pequeño, bilateralmente, con un testículo derecho que mide 2,5 x 1,2 x 1,8 cm y un testículo izquierdo que mide 2,2 x 1,1 x 1,3 cm. Las cabezas de los epidídimos no presentan hallazgos significativos y se observa un leve varicocele bilateral. Estos hallazgos ecográficos permiten confirmar la presencia de un hipogonadismo.

A continuación se solicita una analítica general, hormonal y de orina, y un espermiograma. La analítica general resulta normal, con todos los parámetros analizados dentro de sus valores de referencia. La analítica hormonal muestra unos niveles de LH de 25,1 mUI/ml (valores normales entre 1,5 y 8,5 mUI/ml en varones) y de FSH de 39,4 mUI/ml (0,1 – 12 mUI/ml), mientras que la prolactina y la testosterona se encontraban dentro de sus valores normales. El urinalisis fue normal. De manera que estos hallazgos analíticos permiten confirmar la presencia de un hipergonadotropismo.

El espermiograma mostró una ausencia total de espermatozoides, con el resto de las características del semen dentro de la normalidad. Estos resultados permiten confirmar la presencia de una azoospermia.

Finalmente, la realización del cariotipo con cultivo de 72 horas con fitohemaglutinina (PHA) e identificación por bandas G (Wright) y el estudio de 15 metafases mostró una fórmula cromosómica 47,XXY en todas las metafases estudiadas, propia de un síndrome de Klinefelter (fig. 1).

En este momento se instauró tratamiento con testosterona undecanoato 1.000 mg en 4 ml de solución inyectable

por vía intramuscular, a intervalos trimestrales. Los principales beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona se basan en la mejora de los caracteres sexuales secundarios (vello púbico, facial, corporal, musculatura), de la autoestima y el estado de ánimo, de la energía y el impulso sexual, y de la concentración. Sin embargo, no tiene efecto sobre el tamaño testicular, la infertilidad ni la ginecomastia.

Una visita de seguimiento a los seis meses, tras la tercera inyección intramuscular de testosterona, no puso de manifiesto ninguna mejoría significativa en ninguna de estas áreas, si bien parece ser necesario prolongar el tratamiento hasta la edad media de la vida. El paciente refería solamente una ligera mejora del dolor testicular, sin desaparición del mismo tras 6 meses de tratamiento con testosterona.

Un año después del inicio del tratamiento, la visita de seguimiento sí demostró una cierta mejora de los caracteres sexuales secundarios. El grado de autoestima y del estado de ánimo no han mejorado, dado el intenso deseo de paternidad del paciente, imposible de satisfacer en la actualidad.

Discusión

Harry Klinefelter describió en 1942 nueve casos del síndrome que lleva su nombre, compuesto inicialmente por ginecomastia, talla alta, escaso vello facial y corporal, número de espermatozoides reducido y pequeño tamaño testicular. La definición actual del síndrome de Klinefelter, o aneuploidia XXY, es el de una alteración cromosómica por la presencia de un cromosoma X extra en el hombre¹, con un cariotipo 47,XXY. Esta fórmula representa el 80-90% de los casos de síndrome de Klinefelter. El resto está formado por variantes, de las que hasta la fecha hay descritas más de 30², y de las que la más frecuente es la forma mosaico 46,XY + 47,XXY (10-15%). En proporción mucho menor se han descrito otras fórmulas cromosómicas (48,XXYY; 48,XXXY;

Tabla 1 Clasificación de los hipogonadismos primarios.

Denominación	Etiología	Deficiencia androgénica	Presencia de infertilidad
Síndrome de Klinefelter	Aberración en el número de cromosomas (XXY)	+	+
Anorquia bilateral congénita (síndrome del testículo evanescente)	Reabsorción testicular antes o inmediatamente después del nacimiento	+	+
Disgenesia gonadal pura	Defecto del cromosoma Y	+	+
Disgenesia gonadal mixta	Anomalías embriogenéticas en la formación testicular	+	+
Persistencia del oviducto	Ausencia de hormona antimülleriana	—	+
Aplasia de las células de Sertoli (aplasia de las células germinales)	Puede ser constitucional o adquirido (fármacos, radiaciones)	—	+
Pseudohermafroditismo masculino	Defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona	+	+
Síndrome XYY	Aberración en el número de cromosomas	(+)	(+)
Síndrome del varón XX	Traslocación incompleta de parte del cromosoma Y	+	+
Síndrome de Noonan o Turner masculino	Traslocación incompleta de parte del cromosoma Y (45 X0)	+	+
Tumores testiculares	Etiología desconocida	+	+
Varicocele	Problemas en la irrigación testicular por alteración venosa	(—)	+
Orquitis	Infecciones virales o bacterianas	(—)	+
Globozoospermia	Alteraciones en la forma de los espermatozoides	(—)	+
FSH biológicamente inactiva	Mutación en el gen que codifica la FSH	—	+
Síndrome de alteración de la motilidad ciliar	Alteración en la producción de espermatozoides	—	+
Infertilidad idiopática	Causas desconocidas	—	+
Enfermedades sistémicas	Insuficiencia renal, hemocromatosis, cirrosis, VIH, diabetes mellitus, otras	+	+
Tóxicos	Medicaciones, radiación, alcohol, tóxicos ambientales	+	+

(+): está presente la deficiencia.

(—): la deficiencia está ausente.

Tomada de: Deficiencia de testosterona desde Atención Primaria (curso on-line DEFIT³).

49,XXXYY; 49,XXXXY) en las que a mayor número de cromosomas extra, mayor parece ser el número de efectos patológicos sobre el organismo (retraso mental, deterioro del lenguaje, alteraciones conductuales o complicaciones orgánicas secundarias).

El caso clínico, aunque infrecuente en las consultas de Atención Primaria tiene el interés de ser la causa más frecuente de entre los hipogonadismos primarios. El hipogonadismo primario (hipergonadotrópico), o insuficiencia testicular total o parcial, se caracteriza por: 1) alteración de las células de Leydig con déficit en la producción de testosterona; 2) lesiones en los túbulos seminíferos que condicionan oligo/azoospermia; y 3) elevación de los niveles de LH y FSH. La *tabla 1* muestra su clasificación³.

El síndrome de Klinefelter no tiene causa hereditaria, sino que es un accidente genético. El único factor de riesgo conocido es una edad materna superior a los 35 años, si bien la mujer con un hijo con un síndrome de Klinefelter no tiene mayor riesgo de recurrencia en un embarazo posterior.

Su incidencia es de 1/400-1/1.000 varones nacidos vivos^{4,5}, de manera que se puede estimar la presencia de 1

a 2 pacientes con este síndrome en un cupo normal de Atención Primaria. Alrededor del 10% de los casos de síndrome de Klinefelter se identifican en el momento del nacimiento o poco después. En la edad adulta se diagnostica en el 25% de los varones afectados. El síndrome de Klinefelter representa el 3% de los casos de infertilidad y se identifica en el 5-10% de los hombres infértiles con azoospermia u oligospermia.

En la presentación clínica del síndrome de Klinefelter son prácticamente constantes los signos de deficiencia de testosterona: infertilidad, testículos pequeños, LH y FSH elevadas⁶. Son menos frecuentes la testosterona baja y los rasgos fenotípicos característicos (*tabla 2*). El paciente de este caso no presentaba características fenotípicas sugestivas del síndrome de Klinefelter.

Desde el punto de vista del desarrollo cognitivo y conductual, el coeficiente intelectual de estos pacientes es normal, pero se han descrito varios déficits cognitivos, conductuales y del desarrollo⁴⁻⁶ (*tabla 3*). En una visita de seguimiento tras el diagnóstico el paciente de este caso confirmó dificultades de aprendizaje, de lenguaje y de escritura, así como déficit de atención ya desde la infancia y la

Tabla 2 Características clínicas del síndrome de Klinefelter.

Característica	% de pacientes
Infertilidad	99–100%
Testículos pequeños ^a	99–100%
LH y FSH elevadas	90–100%
Testosterona baja	65–85%
Vello facial reducido	60–80%
Ginecomastia	50–75%
Vello púbico reducido	30–60%
Menor tamaño del pene	10–25%

Adaptada de Simpson JL, et al⁶.

^a Habitualmente de menos de 2 cm de largo, 1 cm de ancho y 4 ml de volumen.

Tabla 3 Síntomas cognitivo-conductuales y motores del síndrome de Klinefelter^a

Deterioro del lenguaje
Retraso o disfunción motora
Dificultades en la lectura y la escritura, dislexia
Déficit de atención
Dificultades de aprendizaje
Problemas psicosociales o conductuales

Zierler-Brown SL⁴, Wattendorf DJ, et al⁵; Simpson JL,⁶

^a Habitualmente el coeficiente intelectual es normal.

Adaptada de las referencias 4, 5 y 6).

adolescencia. Estos problemas persistían en su edad adulta joven.

Hay descritas numerosas complicaciones asociadas al síndrome de Klinefelter, entre ellas algunas con significación clínica importante como el cáncer de mama. En relación con este último, cabe señalar que aunque la incidencia de carcinoma de mama en un varón con ginecomastia no es más frecuente que en la población sin ginecomastia, si el paciente padece un síndrome de Klinefelter la incidencia aumenta unas 20 veces. El paciente de este caso no presentaba ginecomastia en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico del síndrome de Klinefelter puede realizarse antes del nacimiento por medio del estudio del cariotipo durante la amniocentesis o mediante una biopsia coriónica. Durante la infancia y la adolescencia puede sospecharse por los problemas cognitivo-conductuales y por la identificación de las características fenotípicas descritos anteriormente. En la edad adulta, el diagnóstico suele realizarse durante la investigación de las causas de infertilidad o de la presencia de una ginecomastia.

El paciente de este caso es atípico en el sentido de que no se podía sospechar el diagnóstico dada la ausencia de características fenotípicas, no estaba sometido a estudio de infertilidad ni mostraba ginecomastia. Solamente la anamnesis más detallada tras el diagnóstico permitió identificar

alguno de los problemas cognitivos y conductuales asociados al síndrome de Klinefelter.

El dolor testicular crónico leve del paciente, motivo por el que acudió a la consulta, sigue sin estar completamente resuelto. La anamnesis, la exploración física y genital y una nueva ecografía testicular un año después del diagnóstico y de tratamiento con testosterona no han aportado ningún dato significativo para el diagnóstico del dolor testicular. En esta segunda ecografía no se observó el leve varicocele bilateral que se identificó en la primera. Si bien el dolor testicular crónico es un motivo de consulta común y está bien caracterizado en cuanto a definición y clasificación^{7,8}, su fisiopatología es poco conocida⁹, los estudios en la literatura son escasos, las herramientas diagnósticas son de utilidad moderada^{10,11} y su tratamiento es en gran parte empírico.

En este paciente pudieron excluirse todas las causas testiculares para el dolor (infección, tumor, torsión testicular, varicocele, hidrocele, espermatocel, poliarteritis nodosa, traumatismo o cirugía previa). Tampoco se encontraron causas que pudieran dar origen a un dolor referido (dolor ureteral, coxalgia, prolapso de disco intervertebral, neuropatía ilioinguinal o genitofemoral, hernia inguinal). Hasta en el 25% de los pacientes no se identifica una causa para el dolor testicular crónico⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter síndrome. Arch Intern Med. 1998;158:1309–14.
2. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. Hum Reprod Update. 2003;9:319–30.
3. Deficiencia de testosterona desde Atención Primaria (curso online DEFIT). Disponible en: <http://www.medcentereduca.com/defit> [acceso 1 diciembre 2009].
4. Zierler-Brown SL. Klinefelter's syndrome: XXY males. US Pharm. 2006;8:43–51.
5. Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter syndrome. Am Fam Physician. 2005;72:2259–62.
6. Simpson JL, Graham Jr JM, Samango-Sprouse C, Swerdloff R. Klinefelter syndrome. En: Cassidy SB, Allanson JE, editors. Management of genetic syndromes. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley & Sons; 2005. p. 323–33.
7. Granitsiotis P, Kirk D. Chronic testicular pain: an overview. Eur Urol. 2004;45:430–6.
8. Davis B, Noble MJ, Weigel JD, Mebust WK. Analysis and management of chronic testicular pain. J Urol. 1990;143:936–9.
9. Masarani M, Cox R. The aetiology, pathophysiology and management of chronic orchialgia. BJU Int. 2003;91:435–7.
10. Jones G, McClean C, Goldie L, Aitchison M, Deane RF, Palmer MA, et al. Testicular assessment ultrasonography clinic: 1000 cases. Br J Urol. 2000;85 Suppl 5:9.
11. Van Haarst EP, Andel GV, Taconis WK. Value of diagnostic ultrasonography in patients with chronic scrotal pain and normal findings on clinical examination. Urology. 1999;54:1068–72.