

Antonia García-Martín^{a,*}, José Miguel García-Castro^b,
María Cortés-Berdonces^a, Mariela Varsavsky^a y
Elena Torres Vela^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital
Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario
Virgen de las Nieves, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciamartin_t@hotmail.com
(A. García-Martín).

doi:10.1016/j.endonu.2011.10.011

Alteraciones endocrinológicas y psicológicas en la polisomía 48,XXXY

Endocrine and psychological changes in polysomy 48,XXXY

Varón de 14 años remitido a consultas de Endocrinología por hipogonadismo. No presenta antecedentes familiares ni personales de interés. Es natural de China y reside en España con su familia biológica desde los 3 años de edad.

Es derivado desde consultas de Urología por retraso del desarrollo genital por posible hipogonadismo hipergonadotropo con concentraciones de testosterona total de 3,7 nmol/l (valores de referencia: VN 9,9-27,8), FSH 18,3 UI/l y LH 13,3 UI/l (1-25).

Su familia refiere mal rendimiento académico, dificultades en la interrelación con otros estudiantes y alteraciones comportamentales (déficit de atención, irritabilidad y problemas de control de impulsos) progresivas en los últimos dos años.

A la exploración destaca peso 50,5 Kg, talla 169 cm (percentil 97 de talla y percentil 50 de peso para adolescentes chinos con similar edad cronológica)¹ y envergadura de 173 cm. Presenta un hábito corporal longilíneo, *pectus excavatum*, patrón cifoescoliótico, codos prominentes y aumento de la grasa abdominal. Se objetiva implantación baja del cabello, pabellones auriculares anómalos, hipertelorismo y epicantus. En cuanto a los caracteres sexuales secundarios destaca una ausencia completa del vello pubiano y axilar con genitales infantiles (testes de 2 ml, pene de 3 cm). El resto de la exploración es anodina (fig. 1).

Ante estos hallazgos se solicita analítica completa incluyendo perfil hormonal, radiografía de mano izquierda y cariotipo. Además se remite a la Unidad de Salud Mental Infantil (USMI). En las pruebas complementarias recibidas destaca testosterona total de 5,5 nmol/l, *sex hormone binding globulin* (SHBG) 29,9 nmol/l (VN 10-80), LH 29,6 UI/l, FSH 37,3 UI/l, 17-beta-estradiol 24 pmol/l (20-1.800), TSH 3,93 µU/ml (0,4-4), colesterol total 106 mg/dl (150-200) y triglicéridos 58 mg/dl (70-170). La bioquímica básica, hepática y el hemograma son normales. La edad ósea es de 13 años y medio. El cariotipo evidencia una polisomía 48,XXXY. Es valorado por el equipo de psicología clínica de la USMI que objetiva un retraso mental leve (cociente intelectual (CI) de 62 con marcado retraso en el área del lenguaje) y dificultad para la adaptación cultural.

Se establece así el diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotropo parcial por síndrome de Klinefelter-like

secundario a aneuploidia 48,XXXY. Iniciamos tratamiento con cipionato de testosterona 50 mg cada 4 semanas por vía intramuscular, titulando la dosis trimestralmente mediante monitorización de testosterona total y gonadotropinas (FSH y LH), con buena tolerancia y sin repercusión en el comportamiento. Según recomendaciones de la USMI, se incorpora a un programa específico de apoyo y seguimiento en el centro escolar.

El síndrome de Klinefelter engloba un conjunto de trastornos caracterizados por la existencia de al menos un cromosoma X adicional al cariotipo masculino normal, 46,XY. La forma clásica corresponde a un cariotipo 47,XXY pero existen otras variantes mucho más infrecuentes como las causadas por las aneuploidías 48,XXYY, 49,XXXXY y 48,XXXY². La variante 47,XXY es la anomalía cromosómica más frecuente en humanos, con una incidencia de un caso por cada 650 varones nacidos. La incidencia de la variante 48,XXXY es muy baja y se estima en torno a 1:50.000 varones nacidos³.

Si bien los pacientes con estas polisomías comparten características clínicas comunes, existen rasgos diferenciales entre las diferentes formas descritas. Tradicionalmente este síndrome se caracteriza por talla alta, hombros estrechos, ginecomastia, disminución del tamaño testicular y de la longitud del pene, dismorfia facial, hipogonadismo hipergonadotropo y retraso mental entre otras alteraciones. Dichos rasgos varían en función de la anomalía cromosómica subyacente y específicamente con el número de cromosomas X excedentes. Así, en los pacientes con polisomía 48,XXXY encontramos estaturas medias superiores al 47,XXY (190 cm frente a 179-188 cm) y una mayor probabilidad de malformaciones congénitas, como la sinostosis radiocubital o la clinodactilia^{3,4}. La dismorfia facial y corporal (hipertelorismo, epicantus, hendidura palpebral estrecha, implantación baja de línea anterior del cabello, pies planos, hiperextensibilidad e hiperlaxitud articular) es también más frecuente en la polisomía 48,XXXY. El volumen testicular reducido (menos de 3 ml y habitualmente menos de 1,5 ml) es un rasgo constante, siendo también más probable en los pacientes con la polisomía 48,XXXY³. Existen otras alteraciones frecuentes como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, la osteoporosis y el cáncer de mama; si el riesgo de estas alteraciones es mayor en las variantes del síndrome de Klinefelter se desconoce⁵.

En la esfera cognitiva es raro hallar discapacidad intelectual importante en los pacientes afectados por la polisomía 47,XXY, en los que la media de CI oscila entre 89 y 102. Por el contrario, en más del 50% de los casos con la aneuploidia 48,XXXY existe un grado variable de retraso mental (CI 40-75). El retraso en el área del aprendizaje,

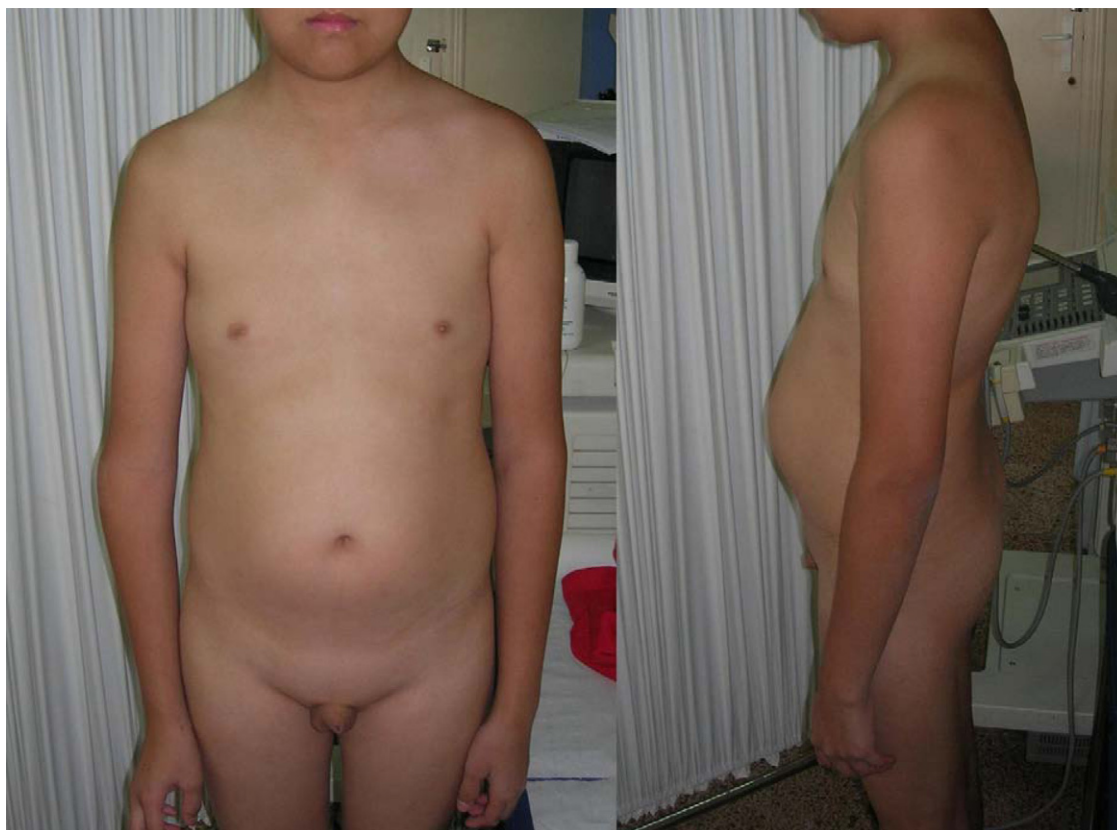


Figura 1 Rasgos físicos de un adolescente con polisomía 48,XXXY.

lenguaje y esfera motora son más habituales en la variante 48,XXXY, aunque también aparecen en la forma clásica^{2,6-8}. En los pacientes con la variante 48,XXXY se ha descrito un comportamiento inmaduro, pasivo, cooperador y no particularmente agresivo².

En el niño y adolescente, debe sospecharse la presencia de síndrome de Klinefelter ante alguna de las siguientes manifestaciones clínicas: retraso del desarrollo, tamaño testicular reducido, ginecomastia, hábito corporal longilíneo, déficit en la comunicación verbal, problemas académicos, dificultad en las relaciones psicosociales y/o alteraciones comportamentales. Para la confirmación diagnóstica es indispensable un cariotipo².

En la primera visita de un paciente en que sospechamos la existencia del síndrome de Klinefelter se recomienda una exploración física completa. Se solicitará la determinación de hormonas sexuales (estrógenos, testosterona, SHBG, FSH y LH) y analítica general que incluya glucosa plasmática, perfil lipídico, hormonas tiroideas y hemograma. La anamnesis dirigida indagará sobre la práctica de ejercicio físico, sexualidad y libido⁵. Las revisiones se recomiendan trimestralmente y una vez estabilizado el tratamiento sustitutivo, anuales. Dado el mayor riesgo de desarrollar osteoporosis e hipoparatiroidismo se recomienda la monitorización de vitamina D, calcio, fósforo y la densitometría ósea periódicamente⁵.

La mayoría de estos pacientes no se diagnostican en la infancia; sin embargo, la falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios con la pubertad pone de manifiesto la existencia de una patología subyacente. Los objetivos

de la terapia sustitutiva con testosterona son favorecer el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, mejorar la función sexual e incrementar la masa y fuerza musculares además de prevenir la adquisición de una talla excesivamente elevada. Se ha documentado que dicho tratamiento puede tener efectos positivos sobre el carácter, comportamiento y concentración⁵. Otra ventaja se basa en su efecto preventivo sobre el desarrollo de osteoporosis, obesidad, síndrome metabólico y diabetes. El tratamiento sustitutivo no aumentará en ningún caso el tamaño testicular^{2,5,9}.

En varones prepuberales con síndrome de Klinefelter y evidencia de déficit androgénico es recomendable iniciar la terapia sustitutiva con testosterona sobre los 12 años de edad ósea. Para evitar una virilización y maduración ósea excesivamente rápidas debe iniciarse con preparados de administración parenteral a dosis bajas (p. ej. cipionato o enantato de testosterona 50 mg cada 4 semanas) e incrementar progresivamente la dosis de sustitución. Inicialmente el ajuste de dosis será trimestral y una vez se sitúen tanto gonadotropinas como testosterona en el rango medio de normalidad, el ajuste podría hacerse anualmente^{5,9}.

El síndrome de Klinefelter es una endocrinopatía frecuente en su forma clásica, pero existen variantes del mismo raramente encontradas y con características diferenciales. Un diagnóstico precoz permite identificar dificultades en el área educacional y del lenguaje e iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo en el momento adecuado, mejorando sustancialmente la calidad de vida de estos pacientes⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Li H, Ji CY, Zong XN, Zhang YQ. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years. *Chin J Pediatr.* 2009;47:487-92.
2. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:42.
3. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100:851-60.
4. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, et al. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:1206-12.
5. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:192-204.
6. Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Tartaglia N, Graham Jr JM. Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies: 48,XXYY, 48,XXXY, and 49,XXXXY. *Am J Med Genet A.* 2007;143:1198-203.

7. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics.* 1995;96:672-82.
8. Rovet J, Netley C, Keenan M, Bailey J, Stewart D. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil.* 1996;29:180-96.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536-59.

Ana Romero Lluch^{a,*}, Ignacio Jiménez^a, Emilio García-García^a, Raquel Guerrero^{a,b} y María Asunción Martínez-Brocca^{a,b}

^a *Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

^b *Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaromerolluch@hotmail.com (A. Romero Lluch).

doi:10.1016/j.endonu.2011.11.005

Mieloma múltiple como causa de osteoporosis secundaria con evolución rápidamente progresiva

Multiple myeloma as a cause of rapidly progressive osteoporosis

Introducción

Bajo el epígrafe de osteoporosis secundaria se agrupa un amplio grupo de desórdenes heterogéneos. La osteoporosis secundaria puede plantear problemas diagnósticos que deben ser abordados para establecer un tratamiento y pronóstico apropiados. Entre las causas de osteoporosis secundaria encontramos trastornos endocrinológicos, hematológicos, del tejido conjuntivo, tratamientos farmacológicos, enfermedades renales, trastornos nutricionales y gastrointestinales, entre otros¹. Aproximadamente entre el 40-60% de los casos de osteoporosis en el varón son secundarios, siendo las causas más frecuentes el tratamiento con glucocorticoides, el hipogonadismo y el alcoholismo².

En individuos de edad avanzada, el mieloma múltiple (MM) y otras neoplasias hematológicas producen un cuadro clínico similar a la osteoporosis primaria. Por lo tanto, es necesario excluir esta entidad en pacientes con fracturas por fragilidad y una rápida evolución clínica³. En el MM la actividad osteoclástica está aumentada porque las células mielomatosas producen o inducen la producción de factores osteoclastogénicos en el microambiente óseo y disminuyen la producción de osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo del ligando de RANK (RANKL), por células de estirpe osteoblástica⁴. El aumento de RANKL incrementa la formación y supervivencia de los osteoclastos y la proteína inflamatoria de los macrófagos 1 (MIP-1 α) actúa como

un factor quimiotáctico para los precursores de osteoclastos además de favorecer el crecimiento y supervivencia de las células MM. Por otra parte, el proceso de destrucción ósea libera factores de crecimiento que incrementan la proliferación de células MM, exacerbándose así el proceso osteolítico⁵. Además del papel del RANKL en el aumento de la resorción ósea, en el mieloma existe una inhibición de la formación ósea. Recientemente se han implicado el TGF-beta, así como inhibidores de la importante vía wnt, como DKK-1, sFRP-2, sFRP-3 producidos por las células mielomatosas⁶.

En la mayoría de los pacientes con MM, las manifestaciones esqueléticas (osteopenia, fracturas y osteolisis) son frecuentes y conducen al deterioro de la calidad de vida. Las lesiones óseas en el mieloma se diferencian de otras lesiones metastásicas líticas en la supresión o ausencia de la actividad osteoblástica en una zona con gran carga tumoral. Estas lesiones son mejor visualizadas mediante RN o radiología convencional⁷. Otras técnicas como la gammagrafía con ^{99m}Tc no son más útiles que la radiografía convencional ya que infraestiman las lesiones óseas en pacientes con mieloma múltiple.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 82 años, remitido a consulta de Metabolismo Óseo para estudio de osteoporosis por presentar fracturas vertebrales en D12 y L1, L2 y L4. Como antecedentes personales destacaba hipercalcemia, hipertensión e hiperplasia benigna de próstata en seguimiento por Urología. Entre sus antecedentes familiares destacaba madre fallecida a edad joven de neoplasia que no sabía especificar y tres hermanos fallecidos de hepatocarcinoma.