

## Síndrome de Klinefelter: Descripción de un caso asociado con anemia hemolítica congénita esferocítica

Por los Dres.:

HECTOR MARINO PEREZ PAZ,<sup>23</sup> ANA NAVARRO LAUTEN,<sup>24</sup>  
SANTIAGO HUNG LLAMOS,<sup>25</sup> JORGE LOSADA NAVARRO<sup>26</sup>

Pérez Paz, H. M. et al. *Síndrome de Klinefelter: Descripción de un caso asociado con anemia hemolítica congénita esferocítica*. Rev Cub Med 15: 4, 1976.

Se describe un caso que presentaba un síndrome de Klinefelter, asociado con una anemia hemolítica esferocítica congénita, complicada con una litiasis vesicular y además, una hernia inguinal indirecta derecha, sin que hayan podido los autores de este trabajo encontrar relación etiopatogénica entre las entidades, así como tampoco ningún informe previo de la asociación.

### INTRODUCCION

Desde la clásica descripción por *Klinefelter*, *Reifenstein* y *Albright*,<sup>1</sup> de un cuadro clínico en el hombre caracterizado por: ginecomastia, grado variable de hipogonadismo, testes pequeños, atrofiados, con hialinización de los túbulos seminíferos y agrupamiento de las células de Leydig, azoospermia y aumento de la excreción urinaria de gonadotrofinas hipofisarias, no sólo se han estado describiendo continuamente nuevos casos, sino que se han ido añadiendo nuevos elementos al cuadro clínico, así como descrito varias asociaciones de la entidad con otras patologías, como son: asma bronquial,<sup>2</sup> diabetes mellitus,<sup>3</sup>

neuropatías crónicas,<sup>4</sup> cáncer de mamá,<sup>5</sup> tiroidopatías,<sup>6</sup> mongolismo,<sup>7</sup> anemia hemolítica plasmopática,<sup>8</sup> etc.

De esta manera podemos decir, que se trata de una entidad en estudio aún, por el momento expresada en dos grandes categorías:"

1. La forma clásica.
2. Las formas variantes del síndrome de Klinefelter, dentro de las cuales se han descrito la forma mutante, los mosaicismos y las llamadas formas polisómicas X con desorden en el cromosoma Y.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de síndrome de Klinefelter, asociado a una anemia hemolítica congénita esferocítica de Minkowski-Chauffard, que presentaba además una litiasis vesicular y una hernia inguinal derecha indirecta.

### Presentación del caso

E.R.T., H.C. 423672, hospital provincial docente

---

<sup>23</sup> Jefe del servicio de endocrinología del hospital provincial docente clínicoquirúrgico "Saturnino Lora", Stgo. de Cuba, Oriente.

<sup>24</sup> Jefe del servicio de endocrinología del Hospital Infantil Sur, Santiago de Cuba, Oriente.

<sup>25</sup> Residente de 3er. año de endocrinología del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. La Habana.

<sup>26</sup> Jefe del servicio de hematología del hospital provincial docente clínicoquirúrgico "Saturnino Lora", Stgo. de Cuba.

clínicoquirúrgico "Saturnino Lora", Santiago de Cuba, Oriente.

Paciente de 21 años de edad, del sexo masculino y la raza blanca; natural de Manzanillo; soltero; sin ocupación laboral (figura 1).

MI: Palidez cutaneomucosa.

HEA: Ingresa asintomático en el Hospital Regional de Manzanillo para ser intervenido por hernia inguinal derecha y se le comprueba en los exámenes realizados anemia y esplenomegalia, por lo que es enviado a nuestro centro para estudio.

Poco cooperador; se masturba desde los 15 años de edad, en ocasiones hasta dos veces al día. Su impulso sexual es heterosexual. No ha tenido relaciones sexuales.

APP: No parotiditis, orquitis o trauma testicular.

Abandonó los estudios primarios en 4to. grado.

APF: No consanguinidad entre los padres.

La madre tenía 39 años de edad cuando nació el paciente.

Una hermana esplenectomizada "por anemia".

#### Examen físico:

Mucosas hipocoloreadas

Peso: 48,5 kg Talla: 166 cm

Brazada: 174 cm.

Pubis planta: 93 cm *Vértex pubis*: 73 cm

Circunferencia cefálica: 54 cm Circunferencia

abdominal: 73 cm Circunferencia de la cadera:

83 cm Ausencia de pelo en barba, labio su-

perior y tronco. Vello pubiano triangular.

Ginecomastia bilateral a predominio derecho.

Hernia inguinal indirecta derecha. Tiroides: palpable, difuso, liso, de unos 25 gramos.

Bazo: rebasa 5 traveses de dedo el reborde costal, liso, ligeramente sensible.

Pene: de morfología y pigmentación normales, de 8 cm de longitud por 8 cm de circunferencia; prepucio redundante,

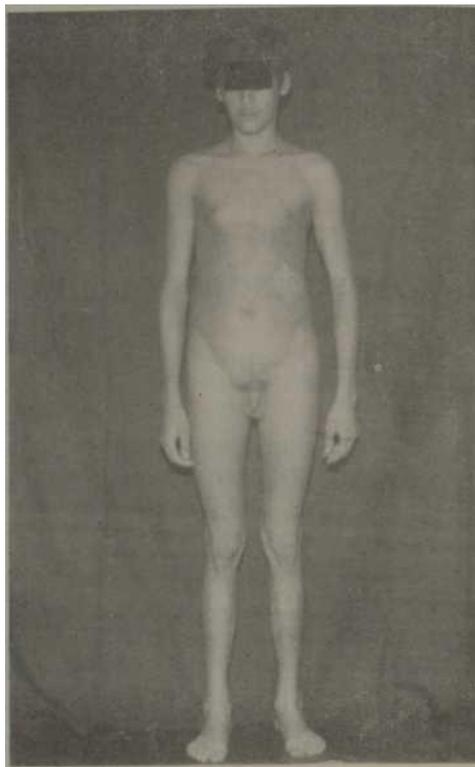


Figura 1. E.R.T. Se observan las características somáticas, el tamaño de la esplenomegalia (marcada sobre la piel) así como la ginecomastia.

glande y frenillo normales (figura 2). Escroto: ligeramente arrugado y pigmentado, de grosor normal.

Testículos: Forma normal, consistencia aumentada, sensibilidad disminuida; de 3 cm de longitud por 1,5 cm de ancho. Epidídimo y próstata: normales Fondo de ojo: normal

#### Exámenes complementarios

Heces fecales: negativas Orina: normal

Pigmentos biliares en orina: normal Urea: 26 mg %

Glicemia: 100 mg %

Creatinina: 0,8 mg %

Creatinina en orina: no contiene Serología: negativa Proteínas totales: 7,3 g %; serina: 4,18 g %; globulinas: 3,12 g %



Figura 2. E.R.T. Acercamiento de genitales.

Estudios hematológicos:

Hemograma: Hb. 8,2 g %. Hto. 24 vol %  
 Hipocromia: x. Anisocitosis: xx Macrocitosis:  
 microesferocitosis Leucocitos: 6 000 x  
 mmSegmentados: 48%  
 Linfocitos: 50%. Monocitos: 2%. CHCM: 35%  
 Conteo de reticulocitos: 2,6%  
 Prueba de Huck: negativa Electroforesis de  
 hemoglobina: AA Hierro sérico: 63 mcg %  
 Bilirrubina total: 0,4 mg %. Directa:  
 0, 1 mg %. Indirecta: 0,3 %.  
 Conteo de plaquetas: 160 000Xcc Hb. libre en  
 plasma: 2,08 mg %  
 Hb. termolábil: negativa Test de Brouer:  
 negativo Test de la sucrosa: negativo Test de  
 Mans y Crosby: negativo  
 Pruebas de Coombs directa a indirecta:  
 negativas

Resistencia eritrocítica sin incubar: máxima:  
 0,30 mínima: 0,80

Autohemólisis de 24 horas: 2,67 he-  
 molizados %

Autohemólisis de 48 horas: 21,2 he-  
 molizados %

Autohemólisis de 48 horas con glucosa: 6,55  
 hemolizados %

Coagulograma: normal *Medulograma:*

Integridad del sistema megacariopoyético y  
 del granulopoyético, aunque con aumento  
 del porcentaje de eosinófilos.

Eritropoyético: gran hiperplasia nor-  
 moblástica con discretos cambios mega-  
 loblásticos.

Azul de prusia: positivo.

*Laparoscopia*

Hígado: aumentado de tamaño, superficie lisa,  
 borde romo, color pardo rojizo.

Vesícula: normal

Bazo: muy aumentado de tamaño, con zonas de  
 periesplenitis

*Estudio radiológicos*

Tórax: ligera cardiomegalia. Prominencia del  
 arco medio.

Cráneo, silla turca, examen óseo generalizado  
 y de las manos: normales.

Mamografía: no se observó tejido mamario.

Cartílagos de crecimiento: aún en actividad  
 (figura 3).

*Espermograma:* Volumen: 1 cc

Color: blanco grisáceo Aspecto: turbio

Viscosidad: normal Flóculos: no se observan

pH: 8

Espermatozoides: no se observan Fructuosa:  
 positiva

17-cetosteroides: (método de Jayle) Volumen

de orina en 24 horas: 690 mi Creatinina en

orina: 1,2 g Resultado: 4,15 mg/24 horas 17

hidroxicorticoides: (método de Redy)



Figura 3. Obsérvense los cartílagos de crecimiento aún en actividad.

Resultado: 9,45 mg/24 horas PBI:

4,8 microgramos %

Captación de 1-131: 30%

Metabolismo basal: + 10 TRC:

1/10

Cromatina sexual en mucosa oral: 23% de corpúsculos de Barr.

*Biopsia de testículos:* Ausencia de espermatogénesis, engrosamiento de la membrana basal de los túbulos seminíferos, hialinización tubular, fibrosis intersticial, agrupamiento de las células de Leydig. La coloración especial para fibras elásticas demostró ausencia de las mismas.

*Dermatoglifos:* 8 asas cubitales, trirradio axial distal, rizo en eminencia hipotenar.

Cariograma: Polisomía X tipo XXY.

*Investigaciones psicológicas*

Se constató: personalidad inmadura, falta de responsabilidad y desinterés por el sexo opuesto. Decía ser agresivo, pero más bien era cobarde e incapaz de pelear. Fue expulsado de la escuela por mala conducta. Su cociente de intelligen-



Figura 4. Corte del bazo.

cía en las diferentes pruebas fluctuó entre 64 y 71 (figura 4).

Se le realiza esplenectomía y además colecistectomía por haberse hallado una litiasis vesicular durante el acto quirúrgico. Dos meses después de la intervención está asintomático y en un nuevo estudio hematológico se constataron resultados normales.

Se hicieron pruebas al total de la familia, integrada por ambos padres, 2 hermanos varones y 5 hermanas; la esferocitosis se halló en el padre y una hermana a la que se le había realizado esplenectomía con anterioridad.

Los dos hermanos varones del paciente eran casados y tenían hijos.

#### COMENTARIOS

El síndrome de Klinefelter, también llamado "disgenesia de los túbulos seminíferos, fallo puberal de los túbulos seminíferos, degeneración esclerosante, se plantea en nuestro paciente por la presencia asociada de ginecomastia, azoospermia, retraso mental, manifestaciones somáticas de hipogonadismo, cromatina sexual positiva y biopsia testicular compatible.

La esferocitosis congénita también llamada<sup>0</sup> ictericia crónica hereditaria (*Min-kowski*); ictericia congénita del adulto (*Chauffard*); anemia hemolítica familiar (*Dado*); etc., se plantea en nuestro paciente por la presencia de anemia, reticulocitosis, esplenomegalia, esferocitosis, hiporresistencia osmótica y antecedentes hereditarios positivos.

La asociación de anemia hemolítica e hipogonadismo ha sido descrita con anterioridad, en efecto, en 1925, *Gánsle*<sup>10</sup> describió, lo que llamó "constitución hemolítica" en el curso de la esferocitosis congénita, dada por: acrocefalia, turricefalia u oxicefalia, aspecto oriental de la facies, hipertelorismo, micrognatismo o prognatismo, alteraciones tróficas de la piel e hipogonadismo.

Sin embargo, todo parece indicar que el hipogonadismo de estos pacientes es secundario, debido a un fallo hipofisario gonadotrófico funcional en relación con la anemia crónica, habiéndose reportado regresión del "infantilismo" tras la esplenectomía correctora de la anemia.<sup>10</sup>

Los autores conocen la existencia del caso de un paciente no publicado con un síndrome de Klinefelter, estudiado en el sector pediátrico del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas de Cuba, que presentaba asociada una anemia hemolítica plasmopática y cuyo cariotipo correspondió a una variedad polisómica X tipo XXXY.<sup>8</sup>

Los pocos síntomas que presentaba nuestro paciente, es un hecho frecuentemente comunicado en ambas entidades.

La esferocitosis congénita es un hallazgo accidental en el 2,7% de los pacientes de algunas series." El padre de nuestro paciente se mantenía asintomático y le fue diagnosticada en el pesquaje de los familiares, forma en que se diagnostican el 10,8% de los enfermos de esferocitosis en la serie referida.

El síndrome de Klinefelter se presenta con una frecuencia de 1 cada 500 recién nacidos con fenotipo masculino cuando se estudia su cromatina nuclear, lo que da una idea de su frecuencia y de la gran cantidad de pacientes que permanecen sin diagnosticar por las pocas molestias que produce.

La litiasis biliar se presenta en el 18,5% de los casos de esferocitosis de algunos autores,<sup>9</sup> en relación a una mayor eliminación de pigmentos biliares provenientes de la hiperhemólisis. En ocasiones produce las primeras molestias de la enfermedad, habiéndose reportado mayor frecuencia de ella en la esferocitosis que en las demás anemias hemolíticas.

En nuestro paciente no produjo síntoma alguno, resultando un hallazgo operatorio.

La hernia inguinal indirecta, en nuestra opinión, otro hecho asociado más, fue el motivo de consulta original del paciente y no parece guardar relación etiológica con las entidades que se discuten. Algunos autores<sup>11</sup> invocan factores hereditarios o de predisposición familiar en la patogenia de las hernias inguinales.

Los cambios megaloblásticos observados en el medulograma, hecho frecuentemente informado en las anemias hemolíticas, se deben a la carencia de ácido fólico, al incrementarse las demandas del mismo por la eritropoyesis aumentada.

En la familia, el padre, una hermana y el paciente eran portadores de una anemia esferocítica congénita, lo que no descarta la etiología autosómica dominante hereditaria de la enfermedad. Se han planteado para explicar estos hechos, que la herencia autosómica dominante se debe a un gen de penetración incompleta, lo que explica la ausencia de la enfermedad en algunos familiares.<sup>11</sup>

Por otra parte, cuando se siguen evolutivamente, familiares de pacientes esferocíticos, con pruebas de autohemólisis, resistencia osmótica, etc., van apareciendo nuevos casos en el decursar de los años.<sup>9</sup>

Se señala además que en la esferocitosis congénita, la ferropenia es capaz de aumentar la resistencia osmótica, disminuir la autohemólisis y modificar la morfología de los hematíes esferocíticos, enmascarándose el diagnóstico, que puede hacerse evidente tras la corrección de la misma."

Todos los hermanos varones del paciente tenían hijos. En el síndrome de Klinefelter no se han invocado con fuerza factores hereditarios, aceptándose que juega papel importante la edad materna avanzada, que aumenta la frecuencia de producción de ameiosis o no disyunción de los cromosomas sexuales.<sup>12</sup>

Nuestro paciente presenta asociada dos enfermedades congénitas, una de ellas, la esferocitosis: congénita, hereditaria, autosómica dominante con penetración incompleta y el Klinefelter: aneuploidismo polisómico congénito de los cromosomas sexuales; condicionando la primera, la producción de litiasis en vías biliares y como un epifenómeno más, la presentación de una hernia inguinal.

Los autores no encuentran relación etiológica entre las entidades informadas, con excepción de la esferocitosis y la litiasis vesicular, llegando a la conclusión que se trata de una asociación casual sin nexo etiopatogénico.

#### SUMMARY

Pérez Paz, H. M. et al. *Report of one case of Klinefelter's syndrome associated to spherocytic congenital hemolytic anemia.* Rev Cub Med 15: 4, 1976.

A patient with Klinefelter's syndrome associated to spherocytic congenital hemolytic anemia and complicated by gallbladder lithiasis and a right indirect inguinal hernia is presented. Authors could not find either a pathogenic relationship among these entities or a previous report on this association.

#### RESUME

Pérez Paz, H. M. et al. *Syndrom de Klinefelter: Description d'un cas associé a anémie hémolytique congénitale sphérocytaire.* Rev Cub Med 15: 4, 1976.

Le travail décrit un cas qui présentait un syndrome de Klinefelter, associé a une anémie hémolytique congénitale sphérocytaire, compliquée avec une lithiase vésicale et, en plus, avec une hernie inguinale indirecte droite. Les auteurs de ce travail n'ont pu trouver aucune relation étiopathogénique entre les entités, ni aucun rapport antérieur sur cette association.

## PE3KME

űepe3 Űa3 M.3. h Kp. Chhhoh KjiHHe\$ejiTepa:OnKcaHiie ojuioro cJiy^aa CTpá nararoift reMomiTiraecKHM Bpo\*HeHHHM c\$epontHTMMeckhm *aHemew-*®ev cub Med 15:4,1976.

OnHCUBaeTCH cJiy^aií chhspomom Kjnra<\$e£<fgpa Ha \$OHe Bposmehhoh c\$epouM- TMeckoS rewioJiHTirgeckOñ ai-iemu oeóroMeHHaa c ny3HhHMjntia3OM,a Taic ace ripaBan naxoBan rpxa óe3 HaáraffleHHH 3THonaToreHiraecKoá oTHouieHiiii - MRnt-ny 3a(5cuieBaHHHMH h fie3 Karax jmdo npeflBopuTejttHHx cootfiueHvrt 3ToK - accocuauHH.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Klinefelter, H. G. et al.* Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 2: 615, 1942.
2. *Bomers-Marres, A. J. M. L.* Klinefelter's syndrome with asthma. *Lancet* 2: 566, 1966.
3. *Nielsen, J.* Diabetes mellitus in parents of patients with Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1: 1376, 1966.
4. *Rodhe, R. A.* Klinefelter's syndrome with pulmonary disease and other disorders. *Lancet* 1: 149, 1964.
5. *Jackson, A. W. et al.* Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter's syndrome. *Br Med J* 1: 223, 1965.
6. *Williams, R. M.* Textbook of Endocrinology, IV, ed, pp. 424. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1968.
7. *Ford, C. E. et al.* The chromosomes in patient showing both mongolism and Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1: 709, 1959.
8. *Navarro, A.* Comunicación personal.
9. *Sans Sabrafén, J. et al.* Esferocitosis hereditaria: revisión a propósito de 37 casos. *Sangre* 1: 7, 1971.
10. *Pons, A. P.* Enfermedades de la sangre y de las glándulas endocrinas. III ed., pp. 242. Edición Revolucionaria. La Habana, 1967.
11. *Cristopher, F.* Tratado de patología quirúrgica. VI ed., pp. 504. Edición Revolucionaria. La Habana.
12. *Ferguson-Smith, M. A. et al.* Parental age and the source of the chromosomes in XXY Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1: 46, 1964.