caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Coordinadores: D. Rodríguez Álvarez*, M. García Boyano*, I. Noriega Echevarría**, E. Pérez Costa*
*Residentes de Pediatría del Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.
**Residente de Pediatría del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

*El **Rincón del Residente** es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org*

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Retraso puberal en paciente con micropene e hipertelorismo

C.P. García Gijón*, M.A. Arrabal Vela*, M. Pascual Martín*, E. Palomo Atance**

***Médicos Residentes del Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, España. **Médico Adjunto del Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, España**

Resumen

Varón de 12 años con micropene, talla normal e hipertelorismo. LH, FSH y testosterona basales normales. Ante la ausencia posterior de desarrollo puberal, se realizan test de LHRH y de hCG, diagnosticándose de hipogonadismo hipergonadotropo.

Abstract

12-year-old male with micropenis, normal height and hypertelorism. Basal LH, FSH and testosterone are within normal range. Due to pubertal underdevelopment, LHRH and hCG tests, as well as karyotype, are performed. Based on the results, the patient is diagnosed with hypergonadotropic hypogonadism.

Caso clínico

Niño de 12 años y 5 meses remitido por micropene. Antecedentes sin interés. **Exploración física:** pene estirado -3,1DE, testículos en bolsas de 3 cc, talla normal y armónica, hipertelorismo sin otros rasgos dismórficos ni alteraciones psico-conductuales.

1. **Ante dichos hallazgos señale la actitud a seguir:**
   a. No cumple criterios de micropene, por lo que no requiere estudio etiológico.
   b. No cumple criterios de micropene, pero su asociación con hipertelorismo hace pensar en algún síndrome asociado, por lo que debe iniciarse estudio etiológico.
   c. Se trata de un verdadero micropene, por lo que debe realizarse estudio hormonal basal para valorar etiología.
   d. Se trata de un verdadero micropene y su asociación con hipertelorismo hace pensar en algún síndrome asociado.
   e. Las respuestas c y d son correctas.

2. **En el estudio hormonal basal se encuentra: LH 1,9 mUI/ml, FSH 2,6 mUI/ml y testosterona total 0,49 ng/ml (valores dentro de la normalidad). Tras dicho resultado mi actitud, señale la actitud a seguir:**
   a. Al ser valores normales no es necesario hacer nada más, se puede dar de alta al paciente y, si nueva clínica, ya consultará otra vez.
   b. Los valores hormonales corresponden a valores prepuberales que concuerdan con la edad y el grado de desarrollo puberal del paciente.
   c. Se solicitaría prueba de imagen hipotálamo-hipofisaria para orientar el diagnóstico.
   d. Aunque los valores hormonales sean prepuberales, deberá realizarse un seguimiento y, si mantiene un desarrollo puberal adecuado, se dará de alta.
   e. Las respuestas b y d son correctas.

3. **Ante la ausencia de signos de desarrollo puberal a la edad de 14 años, se realiza test de estímulo con LHRH por sospecha de hipogonadismo, presentando LH a los 60 minutos de 41,6 mUI/ml y FSH de 33,3 mUI/ml (elevados) y, posteriormente, test corto de beta-hCG, con elevación de testosterona a las 72 horas < 2 veces respecto al valor basal (ausencia de respuesta), con lo que se diagnostica de hipogonadismo hipergonadotropo. Y ahora, ¿qué actitud clínica sería la más adecuada?**
   a. Se ha llegado a un diagnóstico y no hacen falta más pruebas.
   b. Solicitaría una prueba de imagen hipotálamo-hipofisaria.
   c. Ante un hipogonadismo hipergonadotropo, el siguiente paso a realizar sería el cariotipo.
   d. Solicitaría una prueba de imagen testicular.
   e. Adoptaría una actitud expectante, ya que los valores de LH y FSH están elevados y el paciente debe iniciar pubertad espontáneamente.

4. **Posteriormente, se realiza cariotipo, observándose 47 cromosomas con translocación entre X e Y con un punto de rotura Xp22-Yq11, diagnosticándose de síndrome de Klinefelter (Figs. 1 y 2). Y con este diagnóstico, ¿cuál sería el tratamiento indicado?**
   a. No es necesario comenzar tratamiento, puesto que un porcentaje elevado de pacientes inician pubertad espontáneamente.
   b. Al alcanzar la edad ósea correspondiente se inducirá la pubertad con enantato de testosterona.
   c. Se iniciará tratamiento solo cuando el paciente alcance los 18 años.
   d. Las dosis de enantato de testosterona deben ser progresivamente crecientes.
   e. Las respuestas b y d son correctas.

Con 13 años de edad ósea, se induce pubertad con enantato de testosterona, con progresión del desarrollo genital y sin otras alteraciones asociadas.

Discusión

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) (SK) es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo en el varón[1-3], con una frecuencia real de 1 por cada 660 recién nacidos vivos[1]. La etiología de dicho síndrome es genética, de forma que los pacientes afectados presentan más de un cromosoma X con un exceso en la expresión del gen *SHOX*. Más del 10% de los genes emplazados en el cromosoma X se expresan en el testículo y por ello están implicados en el fenotipo del SK[4,5]. El cariotipo más frecuente en estos pacientes es el 47,XXY (80% de los casos), correspondiendo el resto a mosaicos o a otras alteraciones, como el caso presentado[5].

Las manifestaciones clínicas son prácticamente inaparentes al nacer, excepto si presentan anomalías genitales (ambigüedad, criptorquidia, micropene). Durante la primera

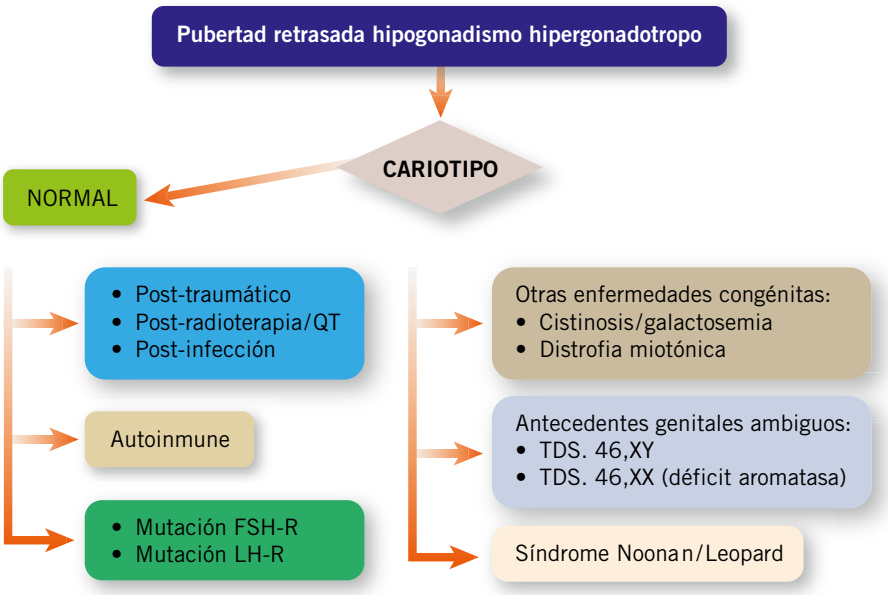

Figura 1. Diagnóstico diferencial: hipogonadismo hipergonadotropo. Adaptado de: síndrome de Klinefelter de presentación atípica[2].

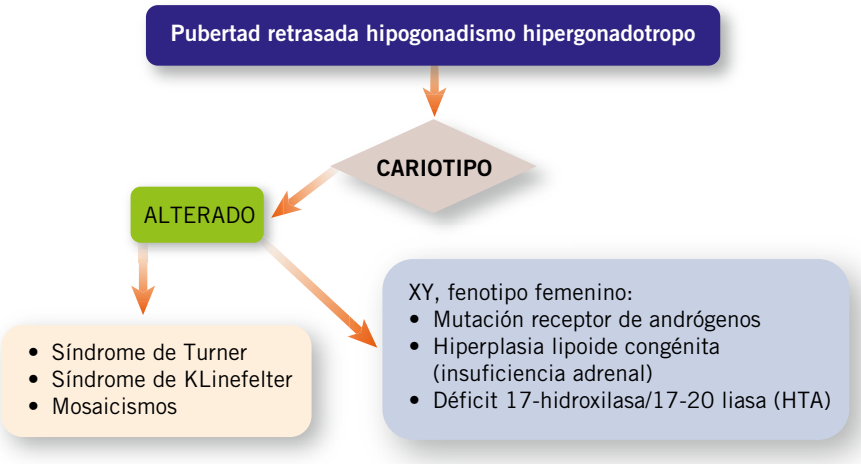

Figura 2. Diagnóstico diferencial: hipogonadismo hipergonadotropo con cariotipo alterado. Adaptado de: síndrome de Klinefelter de presentación atípica[2].

infancia, la sospecha clínica viene determinada, sobre todo, por las alteraciones de la esfera neuropsicológica[5], y es ya en la segunda infancia, cuando se observan las manifestaciones clínicas características con un fenotipo particular: individuos altos y delgados, con predominio del segmento corporal inferior respecto al superior, con escaso desarrollo muscular, microgenitosomia, un exceso de adiposidad abdominal y ginecomastia[1]. Asimismo, estos pacientes pueden presentar disminución de la densidad mineral ósea, un aumento del riesgo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, y un aumento del riesgo de cáncer de mama y de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico[5]. Respecto a las alteraciones neurocognitivas, presentan una afectación predominante del área verbal con retraso en el lenguaje, así como alteraciones en la memoria no verbal y otras funciones ejecutivas. Durante la adolescencia pueden presentar trastornos psiquiátricos como: esquizofrenia, crisis de ansiedad, depresión y déficit de atención[5].

Las alteraciones estructurales del cromosoma X, como el paciente expuesto, aparecen en menos del 1% de todos los casos con SK y en ellos la expresividad clínica es menor, con una talla normal y sin alteraciones psico-conductuales asociadas[2], lo que supone un reto diagnóstico para el pediatra, que debe tenerlo en consideración, como diagnóstico diferencial, en un paciente con micropene y rasgos dismórficos menores, con la finalidad de establecer un diagnóstico precoz y dar a conocer el pronóstico a la familia. En este sentido, es importante resaltar que la mayoría de los pacientes son diagnosticados tardíamente o incluso no llegan a ser diagnosticados (75%) y solamente el 10% se diagnostica antes de la pubertad[1]. En el caso descrito, tan solo se observaba micropene e hipertelorismo sin evidenciarse otros hallazgos frecuentes del SK, como son: la talla alta, el predominio del segmento corporal inferior respecto al superior, el panículo adiposo con escaso desarrollo, la ginecomastia o las alteraciones psico-conductuales.

Respecto al tratamiento, una intervención precoz con soporte cognitivo y psicológico y métodos de estudio adaptado, consiguen que estos varones pueden desarrollarse de forma adecuada[5]. Sobre el tratamiento hormonal, se utilizan los ésteres de testosterona, que se indicarán una vez realizado el diagnóstico a una edad ósea de entre 12 y 13 años. Se emplean en dosis crecientes hasta llegar en 3-4 años a la dosis adulta. El objetivo fundamental es inducir y mantener una virilización adecuada, así como prevenir complicaciones asociadas como la osteopenia/osteoporosis y el síndrome metabólico[5]. El tratamiento debe ser monitorizado para individualizar la dosis y vigilar la aparición de posibles efectos secundarios, como la hipercolesterolemia y la poliglobulia[4]. En cuanto a la fertilidad, se observa una fibrosis e hialinización progresiva del tejido testicular con alteración en la diferenciación de las células germinales, por lo que estos pacientes se consideran tradicionalmente infértiles. No obstante, el empleo de técnicas de fertilidad, como la microdisección testicular para la obtención de espermatozoides, consiguen la paternidad biológica en hasta el 40% de los casos[5].

Respuestas correctas

Pregunta 1. *Respuesta correcta:* e. Las respuestas c y d son correctas.

Comentario

a. Cumple criterios de micropene.
b. Cumple criterios de micropene.
c. Es correcta, pero la respuesta (e) es más completa.
d. Es correcta, pero la respuesta (e) es más completa.
e. Correcta.

Pregunta 2. *Respuesta correcta:* e. Las respuestas b y d son correctas.

Comentario

a. La normalidad de los valores basales no descarta una posible alteración endocrinológica subyacente.
b. Correcta, pero la respuesta (e) aporta más datos.
c. La normalidad de LH y FSH hace poco probable la presencia de patología central.
d. Correcta, pero la respuesta (e) aporta más datos.
e. Correcta.

Pregunta 3. *Respuesta correcta:* c. Ante un hipogonadismo hipergonadotropo, el siguiente paso a realizar sería el cariotipo.

Comentario

a. La normalidad de los valores basales no descarta una posible alteración endocrinológica subyacente.
b. Los resultados nos hablan de patología periférica, no central.
c. Correcta.
d. La morfología testicular no se correlaciona con su grado de funcionalidad.
e. Debe buscarse un diagnóstico definitivo de cara a establecer una actitud terapéutica.

Pregunta 4. *Respuesta correcta:* e. Las respuestas b y d son correctas.

Comentario

a. La mayoría de estos pacientes tienen un desarrollo puberal anómalo.
b. Correcta, pero la opción (e) es más completa.
c. El inicio del tratamiento viene marcado por una edad ósea de 13 años.
d. Correcta, pero la opción (e) es más completa.
e. Correcta.

Con 13 años de edad ósea se induce pubertad con enantato de testosterona con progresión del desarrollo genital y testicular y sin otras alteraciones asociadas.

Palabras clave

Klinefelter; Micropene; Hipogonadismo; Testosterona; Cariotipo; Klinefelter; Micropenis; Hypogonadism; Testosterone; Karyotype.

Bibliografía

1. Mayayo E, Labarta JI, Tamparillas M, Puga B, Ferrández Longás A. Síndrome de Klinefelter. Una patología frecuente pero poco diagnosticada en la edad pediátrica. Rev Horm Factores Crecim. 2000; IV: 93-104.
2. Sanz Marcos N, Turón Viñas A, Ibáñez Toda L. Síndrome de Klinefelter de presentación atípica. An Pediatr. 2013; 79: 112-5.
3. Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. Pediatr Integral. 2015; XIX(6): 389-410.
4. Artigas López M. Síndrome de Klinefelter. Protoc diagn ter pediatr. 2011; 1: 49-51.
5. López-Siguero JP. Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014; 5: 85-90.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".