

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Explorando el mosaicismo en el Síndrome de Klinefelter: un análisis detallado de los aspectos genéticos y clínicos de 6 casos

Exploring mosaicism in Klinefelter Syndrome: a detailed analysis of the genetic and clinical aspects of 6 cases

María Ilusión Solís-Sánchez ¹  , Kerlly Sheylin Rivas-Esquivel ¹ , Damaris Fernanda Vaca-Arboleda ¹ , Nancy Yolanda Urbina-Romo ¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes, Matriz Ambato, Ecuador.

Recibido: 08 de agosto de 2021

Aceptado: 14 de agosto de 2024

Publicado: 19 de agosto de 2024

Citar como: Solís-Sánchez MI, Rivas-Esquivel KS, Vaca-Arboleda DF, Urbina-Romo NY. Explorando el mosaicismo en el Síndrome de Klinefelter: un análisis detallado de los aspectos genéticos y clínicos de 6 casos. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 20(2024): e1171. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/1171>

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Klinefelter con mosaicismo es una variante genética compleja que se caracteriza por la presencia de células con cariotipo XXY en ciertos tejidos y cariotipo XY en otros.

Objetivo: profundizar en el conocimiento del mosaicismo y el síndrome de Klinefelter, mediante el estudio de casos clínicos.

Métodos: con el propósito de obtener una panorámica completa y actualizada, se presenta una búsqueda exhaustiva y minuciosa en prestigiosas bases de datos médicas, como *PubMed* y *Web of Science*, abarcando un periodo comprendido entre 2019 y 2023. Empleamos términos de búsqueda pertinentes, como "Mosaicismo", "Síndrome de Klinefelter" "Hipogonadismo" y "47XXY".

Resultados: el mosaicismo en el síndrome de Klinefelter puede tener un impacto en la presentación clínica y en la gravedad de las características físicas. Algunos individuos con mosaicismo pueden exhibir signos menos evidentes de la condición, lo que puede dificultar el diagnóstico temprano. Los rasgos característicos del síndrome de Klinefelter, como la ginecomastia, la hipogonadismo y la baja estatura, pueden variar en su intensidad en función del grado de mosaicismo presente en las células.

Conclusiones: es importante un enfoque integral para el manejo del síndrome de Klinefelter con mosaicismo, subrayando la necesidad de una detección temprana y un enfoque personalizado en la atención médica. Este estudio contribuye a una mayor comprensión de esta variante genética y proporciona información valiosa para la práctica clínica y futuras investigaciones.

Palabras clave: Mosaicismo; Síndrome de Klinefelter; Hipogonadismo.

ABSTRACT

Introduction: Klinefelter syndrome with mosaicism is a complex genetic variant characterized by the presence of cells with XXY karyotype in certain tissues and XY karyotype in others.

Objective: to deepen the knowledge of mosaicism and Klinefelter's syndrome by means of a clinical case study.

Methods: in order to obtain a complete and updated overview, we present an exhaustive and thorough search in prestigious medical databases, such as PubMed and Web of Science, covering a period between 2019 and 2023. We employed relevant search terms, such as "Mosaicism", "Klinefelter's syndrome" "Hypogonadism" and "47XXY".

Results: mosaicism in Klinefelter syndrome may have an impact on clinical presentation and severity of physical features. Some individuals with mosaicism may exhibit less obvious signs of the condition, which may hinder early diagnosis. Characteristic features of Klinefelter syndrome, such as gynecomastia, hypogonadism and short stature, may vary in their intensity depending on the degree of mosaicism present in the cells.

Conclusions: a comprehensive approach to the management of Klinefelter syndrome with mosaicism is important, highlighting the need for early detection and a personalized approach to medical care. This study contributes to a better understanding of this genetic variant and provides valuable information for clinical practice and future research.

Keywords: Mosaicism; Klinefelter Syndrome; Hypogonadism.

INTRODUCCIÓN

El mosaicismo y el síndrome de Klinefelter son dos temas relevantes en el campo de la genética humana que han sido objeto de numerosos estudios e investigaciones. En esta introducción, abordaremos estos dos conceptos, destacando su importancia y la necesidad de comprenderlos para mejorar la comprensión y atención médica en el ámbito de las anomalías cromosómicas.⁽¹⁾

El mosaicismo se refiere a una condición genética en la cual una persona tiene diferentes líneas celulares con composiciones cromosómicas distintas dentro de su organismo. Esto significa que una parte de las células del individuo puede tener un número de cromosomas anormal, mientras que otras células presentan una composición cromosómica normal. El mosaicismo puede tener implicaciones clínicas variables, ya que su gravedad dependerá de la proporción y distribución de células anómalas en el organismo.⁽²⁾

Por otro lado, el síndrome de Klinefelter es una anomalía cromosómica que afecta exclusivamente a hombres y se caracteriza por la presencia de un cromosoma X adicional en las células, resultando en un cariotipo 47, XXY en lugar del cariotipo masculino típico, 46, XY. Este síndrome es una de las principales causas de hipogonadismo y esterilidad masculina, y también puede estar asociado con otros síntomas, como retrasos en el desarrollo sexual y características físicas distintivas.⁽³⁾

A lo largo de los años, los avances en la investigación genética han permitido un mayor conocimiento sobre la variabilidad genómica y sus implicaciones en la salud humana. El estudio del mosaicismo y el síndrome de Klinefelter ha sido clave para comprender la base genética de estas condiciones y cómo afectan el desarrollo y la salud de las personas. La identificación temprana de estas anomalías cromosómicas es crucial para brindar un enfoque de atención médica más personalizado y adecuado a los pacientes afectados.⁽⁴⁾

La investigación sobre el mosaicismo y el síndrome de Klinefelter ha avanzado significativamente en los últimos años, y diversos estudios han proporcionado una mejor comprensión de la prevalencia, los mecanismos subyacentes y las implicaciones clínicas de estas condiciones. Sin embargo, todavía existen desafíos en la detección temprana y el manejo de pacientes con estas anomalías genéticas.⁽⁵⁾

Algunos trabajos anteriores han señalado que el mosaicismo puede ser subestimado o malinterpretado debido a su naturaleza variable, lo que puede llevar a un diagnóstico inadecuado o a la falta de atención médica adecuada para los pacientes. Además, en el caso del síndrome de Klinefelter, se ha investigado la relación entre la edad paterna y el riesgo de tener descendencia afectada, lo que ha llevado a una mayor concienciación sobre la importancia de la asesoría genética en ciertos grupos de población.⁽⁶⁾

El mosaicismo y el síndrome de Klinefelter siguen siendo áreas de interés en la investigación genética y médica, y comprender su alcance y complejidad es esencial para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la calidad de vida de los individuos afectados.⁽⁷⁾

El objetivo de esta investigación es profundizar en el conocimiento del mosaicismo y el síndrome de Klinefelter, mediante el estudio de casos clínicos, analizando su impacto clínico y sus implicaciones para los pacientes y sus familias, desde el enfoque genético. Se busca identificar factores de riesgo genéticos, mecanismos subyacentes y posibles enfoques terapéuticos que puedan mejorar la atención médica y la calidad de vida de las personas afectadas por estas condiciones genéticas.

MÉTODOS

Este documento ha sido concebido mediante una meticulosa investigación documental, llevada a cabo mediante una revisión crítica y sistemática de la literatura existente sobre el fenómeno del mosaicismo en el contexto del síndrome de Turner. La metodología PRISMA ha guiado nuestro enfoque, asegurando una metodología rigurosa y transparente en todo el proceso.

Con el propósito de obtener una panorámica completa y actualizada, hemos llevado a cabo una búsqueda exhaustiva y minuciosa en las prestigiosas bases de datos médicas, como *PubMed*, *Web of Science* y *Google Académico*, abarcando un periodo comprendido entre 2019 y 2023. Empleamos términos de búsqueda pertinentes, como "Mosaicismo", "Síndrome de Klinefelter", "Hipogonadismo" y "47XXY". Estos términos, en su mayoría, fueron combinados de manera estratégica para permitir un análisis comparativo profundo de los enfoques terapéuticos y el seguimiento de los casos.

Es fundamental destacar que cada paso de este proceso se realizó con el máximo rigor científico. Para evitar cualquier sesgo, el procedimiento fue ejecutado de manera independiente por dos investigadores, asegurando así la objetividad y la integridad de los resultados obtenidos. Los criterios de inclusión que guiaron nuestra selección fueron enfocados en la relevancia y la calidad científica de los estudios. Optamos por incluir aquellos trabajos que presentaran un análisis comparativo detallado de los diferentes signos y

síntomas observados en casos clínicos. Además, nos limitamos a fuentes publicadas en idioma inglés, garantizando así la homogeneidad y la accesibilidad de la información recopilada.

Por otro lado, para mantener la coherencia y la calidad de las fuentes, aplicamos criterios de exclusión que descartaron resúmenes, tesis y artículos que no cumplieran con el objetivo investigativo. Esta rigurosa selección aseguró que únicamente se consideraran las contribuciones científicas más substanciales y confiables.

RESULTADOS

Del análisis de la búsqueda inicial de documentos se arrojaron los siguientes resultados:

Después de realizar una revisión exhaustiva y crítica de la literatura científica abarcando el período de 2019 a 2023, se han obtenido resultados valiosos en relación al síndrome de Klinefelter con mosaicismo. Estos hallazgos proporcionan una comprensión más profunda de cómo el mosaicismo influye en las características clínicas, el diagnóstico y las estrategias de manejo de esta condición genética. A continuación, se presentan los principales resultados destacados:

El mosaicismo en el síndrome de Klinefelter da como resultado una población de células que contienen diferentes combinaciones de cromosomas XXY y XY. Esta variabilidad genética puede influir significativamente en la expresión clínica y en la severidad de los síntomas. Los individuos con mosaicismo pueden mostrar una amplia gama de características, que van desde signos leves hasta manifestaciones más pronunciadas de la condición. Esta variabilidad puede complicar el diagnóstico y el manejo, ya que cada paciente puede presentar una combinación única de síntomas.⁽⁸⁾

El mosaicismo en el síndrome de Klinefelter puede tener un impacto en la presentación clínica y en la gravedad de las características físicas. Algunos individuos con mosaicismo pueden exhibir signos menos evidentes de la condición, lo que puede dificultar el diagnóstico temprano. Los rasgos característicos del síndrome de Klinefelter, como la ginecomastia, la hipogonadismo y la baja estatura, pueden variar en su intensidad en función del grado de mosaicismo presente en las células.⁽⁹⁾

El mosaicismo en el síndrome de Klinefelter puede presentar desafíos en términos de diagnóstico y detección. Los métodos de análisis cromosómico, como el cariotipo y el análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH), han demostrado ser valiosos para identificar la presencia de células con diferentes composiciones cromosómicas. Sin embargo, el mosaicismo puede dificultar la identificación de la anomalía genética en todas las células, lo que resalta la importancia de utilizar técnicas sensibles y de alta resolución en el diagnóstico.⁽¹⁰⁾

El conocimiento del mosaicismo en el síndrome de Klinefelter tiene implicaciones importantes en el manejo clínico. La variabilidad en la expresión genética puede influir en la respuesta individual a las intervenciones terapéuticas, como la terapia de reemplazo de testosterona. Los enfoques de tratamiento deben ser personalizados y adaptados a las necesidades específicas de cada paciente, considerando la proporción de células afectadas y las manifestaciones clínicas presentes.⁽¹¹⁾

Los resultados de esta revisión subrayan la relevancia del mosaicismo en el síndrome de Klinefelter como un factor que contribuye a la diversidad clínica y a las complejidades en el diagnóstico y manejo. La comprensión de cómo el mosaicismo influye en esta condición genética es esencial para proporcionar una atención médica precisa y personalizada a los individuos afectados. A medida que avanza la investigación, se espera que estos conocimientos continúen contribuyendo a mejorar la calidad de vida y el manejo clínico de las personas con síndrome de Klinefelter y mosaicismo.⁽¹²⁾

Matrices de recopilación de información

Caso 1

CASOS CLÍNICOS	SEXO	DESCRIPCIÓN CLÍNICA	SINTOMATOLOGÍA	EVOLUCIÓN	DATOS GENÉTICOS
Un adolescente con síndrome de Klinefelter y mosaicismo 47,XXY/46,XX: reporte de un caso y revisión de la literatura	M	Paciente adolescente de 14 años con antecedentes de ginecomastia de un año de evolución, fue remitido a la clínica para evaluación. Nació como hijo único, concebido en el segundo intento de FIV de una madre de 34 años. Se desconoce el motivo de su infertilidad. Se informó que el embarazo era normal. Nació a término con bajo peso al nacer de 2300 g. Presentó con cuerdas, hipospadias del pene proximal y criptorquidia del lado derecho, que fueron reparados quirúrgicamente durante la primera infancia. En ese momento, el testículo derecho y el cordón espermático derecho se encontraron hipoplásicos, y el testículo izquierdo parecía hipoplásico a la palpación. En el primer año de vida, tuvo una convulsión febril. Su desarrollo psicomotor fue normal, al igual que su rendimiento escolar. No tenía enfermedades ni alergias conocidas.	<ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia bilateral no dolorosa de 2 cm. • Hipogonadismo: se reveló mediante estudios hormonales a los 14 años. • Sin espermatozoides: en el análisis de semen realizado a los 15 años no se encontraron espermatozoides. • Nació a término con bajo peso al nacer de 2300 g. • Presentó con cuerdas, hipospadias del pene proximal y criptorquidia del lado derecho • Dificultad en las relaciones sociales y adaptación en el ámbito laboral. 	Con el diagnóstico establecido, se inició una terapia de reemplazo hormonal con testosterona para abordar las deficiencias hormonales y mejorar el desarrollo sexual. En el último control tenía 20 años, su altura final era de 182,13 cm (76P) y su peso era bajo (IMC 18,3 kg/m ² -5P). Estaba alcanzando valores normales de testosterona con 250 mg de undecanoato de testosterona cada 3 meses.	El análisis citogenético de sangre periférica reveló la presencia de dos líneas celulares: una línea celular femenina normal 46,XX en el 91 % de las células examinadas y una línea celular aneuploide 47,XXY en el 9 % de las células examinadas. El cariotipo se realizó mediante bandas GTG con una resolución de 400-500 pb en un conjunto haploide. El mosaicismo también se confirmó con hibridación fluorescente in situ (FISH) usando la sonda LSI SRY/CEPX (Vysis, Abbott). La sonda marcada dual combinada se hibrida en la región centromérica del cromosoma X y en la sección específica del gen SRY en el cromosoma Yp11.3

Fuente: Giménez, 2011⁽¹³⁾

Caso 2

CASOS CLÍNICOS	SEXO	DESCRIPCIÓN CLÍNICA	SINTOMATOLOGÍA	EVOLUCIÓN	DATOS GENÉTICOS
Síndrome de Klinefelter Mosaicismo 46,XX/47,XXY: Un nuevo caso y revisión de la literatura	M	El paciente era el primer hijo de una mujer tailandesa de 27 años que no tenía antecedentes de tratamientos médicos o hormonales. La historia familiar no era extraordinaria. La ecografía fetal realizada a las 20 semanas reveló genitales masculinos normales, pero una exploración de seguimiento a las 27 semanas mostró un escroto bifido o labios separados por una estructura fálica prominente y alargada, lo que provocó el diagnóstico de DSD. Debido a la edad gestacional avanzada, los padres optaron por la continuación del embarazo y declinaron el estudio de los cromosomas fetales. La paciente nació por vía vaginal a las 37 semanas de gestación sin complicaciones obstétricas.	El examen físico reveló: <ul style="list-style-type: none"> • Pene corto, con una longitud de 1,7 cm (rango normal de 2,3 a 3,8). • Fusión labioscrotal e hipospadias. • Una góna derecha de 0,5 ml (rango normal 1-2) ubicada en el canal inguinal inferior. • Una gón izquierda no identificado. • Escroto bifido o labios separados por una estructura fálica prominente y alargada, lo que provocó el diagnóstico de DSD. Útero subdesarrollado y órganos anexales. 	La asignación de sexo, las opciones de género, el tratamiento hormonal, la cirugía reconstructiva, las funcionalidades urogenitales y reproductivas se discutieron ampliamente con los padres. El equipo sugirió criar al niño en un entorno neutral hasta la edad de 4 años. Los padres se sintieron seguros de que su hijo había mostrado predilección masculina y, por lo tanto, decidieron someterse a una cirugía reconstructiva temprana. A los 1 año y 10 meses, se realizó una intervención quirúrgica que incluyó una histerectomía total laparoscópica, la salpingo-oophorectomía izquierda, la biopsia de la gonada inguinal derecha, la reparación en la primera etapa de la hipospadia, la orquidopexia derecha, la obliteración vaginal total y el alargamiento uretral. También se administró testosterona antes y después de la cirugía.	El cariotipo de sangre periférica mostró mosaicismo 46,XX/47,XXY. Además, los resultados de las pruebas genéticas, demostraron (1-22,X) × 2 y (1-22) × 2, (X,Y) × 1 en la madre y el padre, respectivamente, y mostraron que el paciente compartía SNP del cromosoma X paterno y la mitad de los cromosomas X maternos, lo que indica el origen paterno del cromosoma X adicional.

Fuente: Tangshewinsirikul C. ⁽¹⁴⁾

Caso 3

CASOS CLÍNICOS	SEXO	DESCRIPCIÓN CLÍNICA	SINTOMATOLOGÍA	EVOLUCIÓN	DATOS GENÉTICOS
Una rara variedad de hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome de Klinefelter en mosaico: una combinación única que se presenta con genitales ambiguos y precocidad sexual.	M	Un niño de 7 años nos fue remitido desde el servicio de urología para la evaluación médica de hipospadias penoescrotal con criptorquidia bilateral desde el nacimiento. La historia prenatal y periparto transcurrió sin incidentes, excepto por los genitales ambiguos del bebé que crearon confusión sobre la asignación de género, pero finalmente se declaró como un varón sobre la base clínica sin una evaluación adicional o cariotipo. El niño fue criado como un varón con hitos de desarrollo normales y rendimiento escolar satisfactorio. Sin embargo, desde los 7 años se notó un crecimiento acelerado con aparición de vello axilar y púbico con ennegrecimiento progresivo de la piel. Sus padres también notaron rápidos cambios fállicos.	-Hipertensión -Náuseas y diarreas ocasionales. -Su altura estaba justo por encima del percentil 95, IMC 12,71 kg/m ² y la relación entre los segmentos superior e inferior fue de 1,05. -Hiperpigmentación generalizada. -hipotensión postural. Madurez sexual fue consistente con vello púbico-etapa IV de Tanner, longitud del pene estirado de 4 cm y la puntuación de masculinización externa fue -3. Tenía hipospadias penoescrotal, cuerdas y su piel escrotal estaba oscurecida y rugosa pero con fusión incompleta y los testículos eran impalpables dentro del saco o región inguinal.	En el seguimiento posterior a los 6 meses, la ginecomastia se resolvió y el perfil hormonal mostró supresión de ACTH y andrógenos suprarrenales con desenmascaramiento o bioquímico del hipogonadismo hipergonadotrópico debido al SK. En la actualidad se espera la corrección del hipospadias así como el cribado genético del resto de familiares. En el futuro, probablemente necesitará reemplazo de andrógenos cuando sus características hipogonadales se vuelvan más evidentes.	Una prueba de estimulación con HCG mostró un nivel elevado de testosterona desde el inicio hasta 561,63 ng/dl, lo que confirma la presencia de testículos viables intraabdominales. La presentación condujo al cariotipo y el informe fue bastante inesperado: mosaico KS 47,XXY/46,XX (3:1). En última instancia, la secuenciación de HSD3B2 se realizó un gen que mostró las dos mutaciones de sentido erróneo homocigotas V299I (GTA>ATA), S309T (TCC>ACC) y una mutación heterocigota Q311R (CAA>CGA).

Fuente: Shehab MA.⁽¹⁵⁾

Caso 4

CASOS CLÍNICOS	SEXO	DESCRIPCIÓN CLÍNICA	SINTOMATOLOGÍA	EVOLUCIÓN	DATOS GENÉTICOS
Mosaicoismo raro XXY/XX en un paciente fenotípico con síndrome de Klinefelter: informe de caso	M	El paciente, un hombre de 29 años con fenotipo masculino, fue remitido a nuestra unidad con una indicación de infertilidad. El paciente no recibió ningún medicamento. Su altura es de 185 cm y su peso de 86,2 kg. Tenía un habitus eunúido con extremidades superiores e inferiores largas y un tronco desproporcionadamente corto. El examen físico reveló testículos firmes bilateralmente pequeños con un diámetro máximo de cada testículo inferior a 10 mm que suge de atrofia testicular. No se observaron signos de ginecomastia y distribución de grasa.	-Extremidades largas y tronco corto. -Hipogonadismo -Presentó infertilidad, debido a que durante una prueba genética de semen se reveló la inexistencia de espermatozoides. -Altura alta. -No presentó reducción del vello facial y corporal. -Presentó problemas de aprendizaje y habilidades sociales. -Disfunción sexual. Presenta diabetes tipo 2.	El paciente se sometió a terapia de reemplazo de testosterona para ayudar a desarrollar características sexuales secundarias y mejorar su bienestar general. Por lo tanto, el paciente comenzó a experimentar cambios positivos. Su terapia hormonal mejora el desarrollo de características sexuales secundarias, como el crecimiento del vello facial y corporal, y experimentó un estirón de crecimiento.	El fenotipo clínico del habitus hipogonadal con extremidades largas y tronco corto, así como el perfil endocrinológico de nuestro paciente con gonadotropinas elevadas y niveles bajos de testosterona, confirmaron la presencia de hipogonadismo hipergonadotrópico, consistente con el diagnóstico del síndrome de Klinefelter. Había grados variables de mosaicismo para las líneas celulares 46,XX y 47,XXY en los tres tejidos evaluados. El mayor número de 46,XX células (80/100) se observó en la sangre.

Fuente: Velissariou V.⁽¹⁶⁾

Caso 5

CASOS CLÍNICOS	SEXO	DESCRIPCIÓN CLÍNICA	SINTOMATOLOGÍA	EVOLUCIÓN	DATOS GENÉTICOS
Un raro mosaicismo 47 XXY/46 XX con características clínicas del síndrome de Klinefelter	M	El caso clínico presenta un niño indio de 15 años, diagnosticado como variante del síndrome de Klinefelter con mosaicismo 47 XXY/ 46 XX a la edad de 12 años. Se observó que tenía criptorquidia derecha y cuerdas al nacer, pero no se sometió a cirugía hasta los 3 años. Durante la cirugía, la gónada derecha estaba atrófica y extirpada. La histología reveló tejido ovárico atrófico. La ecografía pélvica no mostró estructuras müllerianas. Sin embargo, no hubo seguimiento clínico y fue criado como un niño. A los 12 años fue reevaluado debido a la preocupación de los padres sobre su hábito corporal 'femenino'. Tenía otros tres hermanos que estaban sanos. Su desarrollo no se retrasó, no tuvo dificultades de aprendizaje y tuvo un rendimiento académico medio.	-Ligero sobrepeso. -Complexión eunucoidecon leve ginecomastia. -Saco escrotal derecho vacío y había un testículo de 2 ml en el escroto izquierdo. -Longitud del pene de 5,2 cm y la anchura de 2,0 cm. -Ausencia de vello púbico o axilar. -La pronación y subinación de sus miembros superiores estaban reducidos y la radiografía de ambas articulaciones del codo reveló una sinostosis radiocubital bilateral. Caderas anchas.	Después de los resultados de laboratorio, el paciente recibió una inyección intramuscular de testosterona de 50 mg cada 4 semanas a la edad de 13 años para iniciar su desarrollo puberal. A la edad de 14,5 años, sus datos de laboratorio de referencia repetidos tomados el día de la testosterona intramuscular 100 mg cada 4 semanas mostraron LH 6,3 mIU/ml, FSH 9,2 mIU/ml, testosterona 4,3 nmol/L, compatible con hipogonadismo hipergonadotrópico parcial. No se proporciona más información específica de la evolución de la paciente.	El cariotipo de sangre periférica mostró mosaicismo 47 XXY/46 XX. Los datos de laboratorio basales fueron LH < 0,1 mUI/ml, FSH 1,4 mUI/ml y testosterona 0,6 nmol/L con estradiol 96 pmol/L. La prueba de estimulación con HCG mostró un aumento mínimo de testosterona de 0,6 nmol/L el día 0 a 3,0 nmol/L el día 4. El estudio cromosómico basado en 76 células reveló 47 XXY [9, 12 %]/46 XX [67, 88 %] con positividad de SRY determinada por FISH. El examen laparoscópico del abdomen y la pelvis confirmó la ausencia de estructuras müllerianas con testículo izquierdo pequeño dentro del saco escrotal, el epidídimo y el conducto deferente.

Fuente: Mohd Nor NS.⁽¹⁷⁾

Caso 6

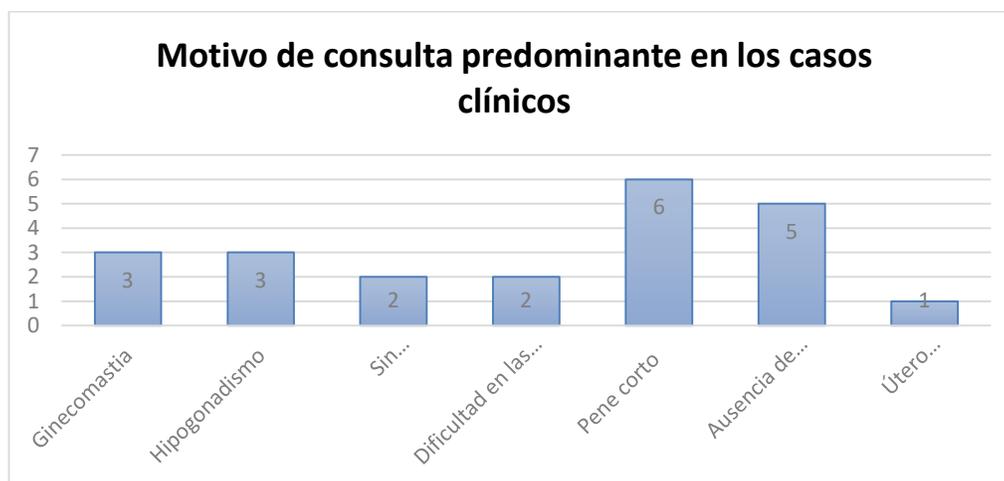
CASOS CLÍNICOS	SEXO	DESCRIPCIÓN CLÍNICA	SINTOMATOLOGÍA	EVOLUCIÓN	DATOS GENÉTICOS
Un caso de síndrome de Klinefelter de mosaico asociado con Yp isodisicéntrico	M	Un hombre de 70 años visitó nuestra clínica ambulatoria quejándose de disuria resultante de la estreñición del anillo del prepucio. Deseaba la circuncisión del prepucio del pene. Tenía antecedentes de tuberculosis pulmonar. No tenía hijos, aunque había estado casado. Su altura era de 170 cm y su peso era de 60 kg. No había ginecomastia y su vello púbico mostraba un patrón femenino. El pene era atrófico y el glande del pene estaba completamente cubierto por un prepucio estenótico. El tamaño del testículo era de 3 ml, bilateralmente.	<ul style="list-style-type: none"> Ligero sobrepeso. Compl exión eunucoidecon leve ginecomastia. Saco escrotal derecho vacío y había un testículo de 2 ml en el escroto izquierdo. Una góma derecha de 0,5 ml (rango normal 1-2) ubicada en el canal inguinal inferior. Ginecomastia bilateral no dolorosa de 2 cm. 	En el caso descrito, la paciente ha requerido atención médica especializada debido a la estreñición del anillo del prepucio. Además, debido a la revelación de hipogonadismo, se procedió a colocar inyecciones de testosterona. Debido a su edad avanzada no se realizó ningún tratamiento mas, actualmente está en constante revisión.	El análisis hormonal en suero reveló hipogonadismo con niveles elevados de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH), además de otros desequilibrios hormonales. Se realizó un análisis cromosómico utilizando hibridación de fluorescencia in situ (FISH) para confirmar el síndrome de Klinefelter. Se encontraron cuatro líneas celulares diferentes en el análisis de banda G, con cariotipos que incluyen 47,XXY, 46,XY, 46,XX y 47,XX, idic(Y)(q11.2). Un análisis adicional de FISH reveló que los cromosomas marcadores presentaban duplicaciones en los brazos cortos del cromosoma Y, incluido el centrómero, y anomalías en las partes distales de los brazos largos. Estos hallazgos confirman el diagnóstico de síndrome de Klinefelter y proporcionan información sobre las alteraciones genéticas específicas involucradas.

Fuente: Tomomasa H.⁽¹⁸⁾

Tabla 1. Análisis Del Tratamiento Y Mecanismos De Acción De Los Casos Presentados Anteriormente.

No.	TRATAMIENTO	MECANISMO DE ACCIÓN
1	Se inició una terapia de reemplazo hormonal con testosterona.	<ul style="list-style-type: none"> • Unión a receptores de testosterona • Expresión génica • Efectos anabólicos • Impacto en el sistema nervioso • Regulación de la producción hormonal
2	Los padres decidieron someterle a una cirugía reconstructiva temprana. Se realizó: <ul style="list-style-type: none"> • Intervención quirúrgica que incluyó una histerectomía total laparoscópica • La salpingo-oophorectomía izquierda • Biopsia de la gonada inguinal derecha • Reparación en la primera etapa de la hipospadia • Orquidopexia derecha • Obliteración vaginal total y el alargamiento uretral. • Administración de testosterona antes y después de la cirugía. 	<ul style="list-style-type: none"> • Extirpación del útero, trompo de Falopio y el ovario izquierdo. • Extracción de un pequeño fragmento de tejido de la gonada, para el desarrollo de caracteres sexuales masculinos. • Reposicionar la uretra en la posición adecuada. • Fijar el testículo en su posición normal. • Cerrar o bloquear la vagina. • Alargamiento de la uretra. • Promover el desarrollo de características sexuales secundarias masculinas y apoyar el proceso de corrección quirúrgica.
3	Inyección intramuscular de testosterona de 50 mg cada 4 semanas a la edad de 13 años para iniciar su desarrollo puberal, persiguientemente se siguió aumentando los mg de su tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de su desarrollo puberal. • Desarrollo de características sexuales secundarias: vello facial y corporal, profundización de la voz y aumento de masa muscular. • Mejora del estado de ánimo y energía. • Fertilidad y función sexual
4	Restauración de la ginecomastia presente en el paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Extracción del tejido mamario, para reducir el tamaño del pecho masculino.
5	Terapia de reemplazo hormonal con testosterona.	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de características sexuales secundarias: crecimiento del vello facial y corporal, y un estiron de crecimiento.
6	Inyecciones de testosterona.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar su cognición y función cerebral. • Mejorar la energía y vitalidad en hombres mayores.

Análisis Estadístico De Los Casos Tratados.

**Fig. 1** Datos estadísticos

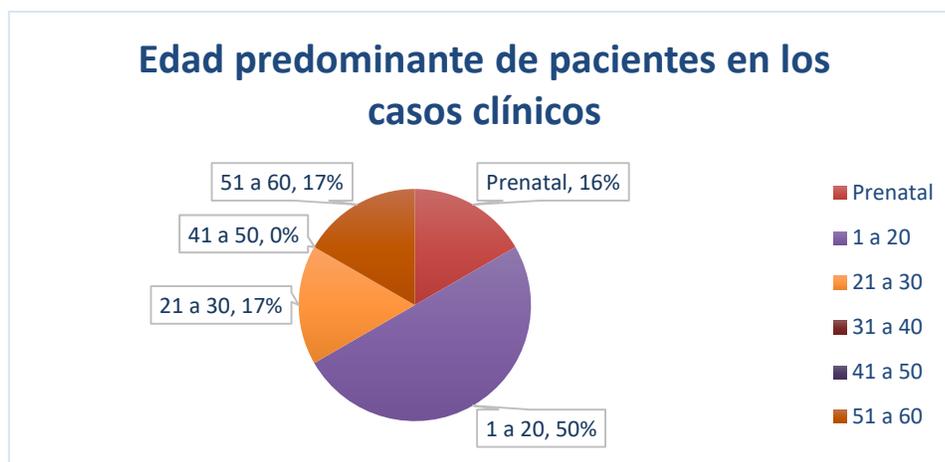


Fig. 2 Datos estadísticos

Conclusiones Estadísticas

Las cifras estadísticas exponen que el motivo de consulta preeminente en los seis casos investigados radica en la presencia de un pene de menor tamaño, así como en la carencia de rasgos genéticos masculinos como la ausencia de vello facial y corporal. Además, se advierte que la mayoría de los pacientes buscan atención médica durante etapas prenatales, en la niñez y adolescencia, abarcando un rango que va de 1 a 20 años. Sin embargo, se evidencia que esta norma no es siempre válida, dado que se ha registrado un caso clínico en un caballero mayor de 70 años. Esto lleva a la conclusión de que no existe un umbral específico en cuanto a la edad para la detección y el tratamiento del síndrome de Klinefelter. Consulta más común para el Síndrome de Klinefelter es la presencia de testículos pequeños y la infertilidad. Asimismo, se observa que la mayoría de los pacientes afectados por este síndrome se encuentran en el rango de edad de 11 a 20 años.

DISCUSIÓN

El síndrome de Klinefelter con mosaïcismo es una variante genética que presenta un desafío clínico debido a su naturaleza variable y a la presencia de diferentes composiciones cromosómicas en los tejidos del individuo. Esta revisión sistemática se enfocó en comprender los mecanismos genéticos y clínicos subyacentes, así como evaluar las opciones de tratamiento para esta condición. Los resultados obtenidos a través de la metodología PRISMA resaltan la importancia de un enfoque integral y personalizado en el manejo del síndrome de Klinefelter con mosaïcismo, con el objetivo de mejorar la atención médica y la calidad de vida de los pacientes.

Uno de los principales hallazgos de esta revisión fue la variabilidad clínica en los individuos con síndrome de Klinefelter y mosaïcismo. La presencia de diferentes combinaciones de cromosomas XXY y XY en las células resulta en una amplia gama de características clínicas, que van desde síntomas leves hasta manifestaciones más pronunciadas de la condición. Esta variabilidad puede dificultar el diagnóstico temprano y resalta la importancia de utilizar técnicas sensibles en el análisis cromosómico para identificar la anomalía genética en todas las células.⁽¹⁹⁾

La terapia hormonal, junto con intervenciones psicológicas y tratamientos específicos, se reveló como un enfoque eficaz para abordar los síntomas asociados al hipogonadismo y otras manifestaciones clínicas. Esta terapia de reemplazo hormonal con testosterona puede ayudar a mejorar el desarrollo sexual secundario, aumentar la masa muscular, disminuir la grasa corporal y mejorar el bienestar general de los individuos afectados.⁽²⁰⁾

La detección temprana del síndrome de Klinefelter con mosaicismo es fundamental para proporcionar un enfoque de atención médica adecuado y personalizado. El mosaicismo puede ser subestimado o malinterpretado debido a su naturaleza variable, lo que destaca la importancia de una detección cuidadosa y precisa utilizando técnicas de alta resolución en el diagnóstico. La asesoría genética también juega un papel crucial en ciertos grupos de población, especialmente en relación con la relación entre la edad paterna y el riesgo de tener descendencia afectada.⁽²¹⁾

Es relevante mencionar que el artículo proporciona una panorámica de la epidemiología del síndrome de Klinefelter, resaltando su incidencia y la importancia de la edad materna avanzada como un factor de riesgo. También se menciona la detección prenatal como una opción para identificar la condición antes del nacimiento, lo que puede ser crucial para la toma de decisiones informadas por parte de los padres.⁽²²⁾

El estudio destaca que el síndrome de Klinefelter es una de las principales causas de hipogonadismo y esterilidad masculina, lo que subraya la necesidad de abordar la fertilidad como parte del tratamiento. Se mencionan las técnicas de reproducción asistida, como la fertilización in vitro (FIV) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), como opciones para aquellos que deseen tener hijos biológicos.⁽²⁰⁾

El abordaje de problemas específicos, como la osteoporosis, la obesidad y la diabetes, también se menciona como parte del tratamiento integral. Esto destaca la importancia de una atención médica personalizada, donde se consideren las necesidades individuales de cada paciente.

Los resultados de esta revisión tienen implicaciones importantes para la práctica clínica y futuras investigaciones. A medida que avanza la investigación en el campo de la genética humana, se espera que estos conocimientos contribuyan a mejorar la calidad de vida y el manejo clínico de las personas con síndrome de Klinefelter y mosaicismo. La comprensión de los mecanismos genéticos y clínicos subyacentes permitirá un enfoque más preciso y personalizado en el diagnóstico y tratamiento de esta condición genética.

Es importante destacar que, a pesar de los avances en la investigación, todavía existen desafíos en la detección temprana y el manejo de pacientes con síndrome de Klinefelter con mosaicismo. Se requiere una mayor concienciación y educación tanto para los profesionales de la salud como para la población en general, para mejorar la detección y el tratamiento oportuno de esta condición genética.

CONCLUSIONES

La identificación temprana del mosaicismo en el síndrome de Klinefelter es crucial para brindar un enfoque de atención médica más personalizado y adecuado a los pacientes afectados. Se destaca la importancia de un enfoque integral en el manejo de esta condición genética, considerando la variabilidad clínica y la necesidad de una detección temprana para mejorar la calidad de vida de los individuos afectados. Este estudio contribuye significativamente a una mayor comprensión de la variante genética del síndrome de Klinefelter con mosaicismo, proporcionando información valiosa para la práctica clínica y futuras investigaciones. Se espera que estos conocimientos continúen mejorando el diagnóstico, el tratamiento y la calidad de vida de las personas afectadas por esta condición genética.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Financiación

Sin financiación

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boeckler P, Happle R, Lipsker D. Mosaicismo. EMC-Dermatología [Internet]. 2006 [Citado 06/04/2024]; 40(3): 1-13. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(06\)47746-3](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(06)47746-3)
2. Luna Ceballos EJ, Castro López M, Perdomo Arrién JC, Alfonso Acosta AE, Horta ruiz AB, Revuelta Trujillo R. Asociación del síndrome de Marfan con síndrome de Klinefelter en mosaico y agenesia de úvula. Presentación de caso. Genéticacomunitaria[Internet]; 2020 [Citado 06/04/2024]. Disponible en: <http://www.geneticacomunitaria2020.sld.cu/index.php/2020/2020/paper/viewPaper/18>
3. López-Siguero JP. Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter. Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]. 2014 [Citado 06/04/2024]; 5(suppl): 85-90. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E9/P1-E9-S300-A229.pdf>
4. Aszpis S, Gottlieb S, Knoblovits P, Pacenza N, Pasqualini T, Rey R, et al. Síndrome de Klinefelter: Viejos y nuevos conceptos. Rev Argent Endocrinol Metab [Internet]. 2006 [Citado 06/04/2024]; 43(1): 22-39. Disponible en: <https://saem.org.ar/wp-content/uploads/2020/08/vol43-n1.pdf>
5. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo P, Stewart Usher J, et al. Síndrome de Klinefelter en las distintas edades: experiencia multicéntrica. Rev argent endocrinol metab [Internet]. 2010 [Citado 06/04/2024]; 47(4): 29-39. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1851-30342010000400005&script=sci_arttext&tlng=en

6. Beisti Ortego A, De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Martínez de Zabarte Fernández JM, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún J I. Hipogonadismo hipogonadotropo en paciente con síndrome de Klinefelter y tumor hipotálamo-hipofisario. Arch argen pediatri[Internet]. 2015 [Citado 06/04/2024]; 113(1): e6-e9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e6>
7. López MA. Síndrome de Klinefelter. Arch Intern Med[Internet]; 2008 [Citado 06/04/2024]. 49-51. Disponible en: https://ocw.ehu.es/file.php/71/Tema_2_-_Bibliografia/08-klinefelter.pdf
8. Bustamente F, Pérez A. Síndrome de Klinefelter. Rev Ecuator Med Cienc Biológicas[Internet]. 1965 [Citado 06/04/2024]; 3(3): 151-156. Disponible en: <https://doi.org/10.26807/remcb.v3i3.476>
9. Fernández Ruiz J. Estrategias cognitivas compensatorias en el Síndrome de Klinefelter. Rev Argent Clínica Neuropsiquiátrica[Internet]. 2012 [Citado 06/04/2024]; 17(4): 308-357. Disponible en: https://www.alcmeon.com.ar/17/68/04_fernandezruiz.pdf
9. Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. Menino ou Menina? Os Distúrbios da Diferenciação do Sexo-Vol. 1. Appris Editora e Livraria Eireli-ME[Internet]; 2019 [Citado 06/04/2024]. Disponible en: <https://editoraappris.com.br/produto/menino-ou-menina-os-disturbios-da-diferenciacao-do-sexo-vol-1-e-vol-2/?srsltid=AfmBOopggZf28lZoxeaAzCli-mDEgMrT0fETWAI3Bd-odnTACTVVZ1x9>
10. López-Siguero JP. SÍNDROME DE KLINEFELTER. Rev Esp Endocrinol Pediatr[Internet]. 2014 [Citado 06/04/2024]; 5(supl 1): 85-90. Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=229&idlangart=ES&reproduccion=&in_window=1
11. trovó de Marqui AB. Cariótipos possíveis na síndrome de Klinefelter: uma revisão narrativa. Diag. Tratamento[Internet]. 2021 [Citado 06/04/2024]; 26(4): 4-11. Disponible en: <https://periodicosapm.emnuvens.com.br/rdt/article/view/160/155>
12. Groth A, Skakkebaek A, et al. Síndrome de Klinefelter - A Clinical Update. J Clinical Endocrinology & Metabolism[Internet]. 2013 [Citado 06/04/2024]; 98(1): 20-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382>
13. Giménez-Serrano S, Borrell-Muñoz M. Hallazgo de un caso de síndrome de Klinefelter durante el estudio del dolor testicular crónico. Semergen[Internet]. 2011 [Citado 06/04/2024]; 37(1): 41-44. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359310003679>
14. Tangshewinsirikul C, Dulyaphat W, Tim-Aroon T, Parinayok R, Chareonsirisuthigul T, Korkiatsakul V, Wattanasirichaigoon D. Klinefelter syndrome mosaicism 46, XX/47, XXY: A new case and literature review. J Pediatr Genet[Internet]. 2020 [Citado 06/04/2024]; 9(04): 221-226. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1713002>
15. Shehab MA, Mahmood T, Hasanat MA, Fariduddin M, Ahsan N, Hossain MS, Jahan S. A rare variety of congenital adrenal hyperplasia with mosaic Klinefelter syndrome: a unique combination presenting with ambiguous genitalia and sexual precocity. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports[Internet]. 2018 [Citado 06/04/2024]; 2018(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0108>

16. Velissariou V, Christopoulou S, Karadimas C, Pihos I, Kanaka-Gantenbein C, Kapranos N, Hatzaki A. Rare XXY/XX mosaicism in a phenotypic male with Klinefelter syndrome: case report. *European journal of medical genetics*[Internet]. 2006 [Citado 06/04/2024]; 49(4): 331-337. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.09.001>
17. Mohd Nor NS, Jalaludin MY. (). A rare 47 XXY/46 XX mosaicism with clinical features of Klinefelter syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology*[Internet]. 2016 [Citado 06/04/2024]; 2016(1): 1-4. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13633-016-0029-3>
18. Tomomasa H, Ogawa K, Nagasawa J, Satoh S, Muramatsu H, Iiyama T, Okada H. (). A case of mosaic Klinefelter syndrome associated with isodicentric Yp. *Reproductive medicine and biology*[Internet]. 2008 [Citado 06/04/2024]; 7(4): 177-180. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0578.2008.00216.x>
19. Ortego Anunciación B, De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Martínez de Zabarte Fernández JM, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI. Hipogonadismo hipogonadotropo en paciente con síndrome de Klinefelter y tumor hipotálamo-hipofisario. *Arch. argent. pediatr.* [Internet] 2015 Ene [citado 07/08/2023]; 113(1): e6-e9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752015000100011&lng=es.
20. Fadil Iturralde JL, Marani J, Lahoz García M, Carbognani Sa, Luccerini V, Damiani HJ, et al. Malformación genital: Disparador del diagnóstico de variantes severas de síndrome de Klinefelter. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2020 Feb [citado 07/08/2023]; 91(1): 111-115. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000100111&lng=es.
21. Eróstegui C, del Callejo A, Garcia-Sejas MI, Pacheco S, Mendoza M, Olivares A. Cromosopatías y malformaciones congénitas en Cochabamba: un análisis epidemiológico a través de los cariotipos. *Gac Med Bol* [Internet]. 2022 [citado 07/08/2023]; 45(2): 104-110. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662022000200104&lng=es.
22. Bustamente F, Pérez A. Síndrome de Klinefelter: Presentación de un caso. *REM CB* [Internet]. 5 de septiembre de 2017 [citado 07/08/2023]; 3(3): 151-6. Disponible en: <https://remcb-puce.edu.ec/remcb/article/view/476>