



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Máster

Estudio del desarrollo neurocognitivo,
antropométrico y hormonal de pacientes con
Síndrome de Klinefelter

Study of neurocognitive, anthropometric and
hormonal development in patients with
Klinefelter Syndrome

Cristina Hernández Tejedor*

*Médico Residente de Pediatría - Hospital Universitario Miguel Servet

Directores: Prof. Feliciano Ramos Fuentes
Dr. Antonio de Arriba Muñoz

Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales
del Crecimiento y Desarrollo

CURSO ACADÉMICO 2016-2017

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA
FÍSICA.

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Zaragoza, Julio 2017

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Klinefelter (SK) es una cromosomopatía que en su mayoría presentan cariotipo 47,XXY. Puede pasar desapercibido hasta la pubertad, pero un diagnóstico y tratamiento precoces podrían ayudar a un mejor desarrollo de estos pacientes.

Objetivos: Analizar la evolución de parámetros antropométricos, hormonales y neurocognitivos en pacientes con SK.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, de pacientes con SK. Se evaluaron factores asociados al diagnóstico de su enfermedad, parámetros familiares, antropométricos, hormonales y neurocognitivos.

Resultados: 24 pacientes nacidos entre 1980 y 1997, 18 de ellos con cariotipo 47XXY, y 20 diagnosticados al nacimiento. El 62,5% recibieron testosterona. Respecto a la media de la población general, a los 10 y 18 años presentaron mayor peso y talla. Tanto la talla adulta ($180,82 \pm 6,37$ cm) como la talla en SDS a los 10 años ($0,92 \pm 1,06$) fueron mayores a la talla genética ($173,14 \pm 5,27$ cm, $-0,51 \pm 0,87$), $p=0,00$. La pubertad se inició a una edad normal ($13,02 \pm 1,20$ años), presentando un volumen testicular máximo de $6,13 \pm 2,80$ cc. El cociente intelectual (CI) total fue menor a la media de la población general, siendo aún menor el CI verbal. El CI fue menor en pacientes diagnosticados tras el nacimiento, sobre todo a los 18 años ($-1,45$ vs $-2,05$). El nivel de estudios conseguido mayoritariamente fue el de Formación Profesional (32,1%).

Conclusiones: El CI total, y sobre todo verbal, es menor al de la población general, siendo menor en aquellos diagnosticados más tarde. La pubertad se inicia a una edad normal no consiguiendo un desarrollo completo.

Palabras clave: Síndrome de Klinefelter, antropometría, hormonas, neurocognitivo, inteligencia

ABSTRACT

Background: Klinefelter Syndrome (KS) is a chromosomal disorder in which most of affected men have karyotype 47,XXY. It can go unnoticed until puberty, but a precocious diagnosis and treatment could help to achieve a better development in these patients.

Objectives: To analyse the evolution of the anthropometric, hormonal, and neurocognitive parameters of a group of KS patients.

Material and methods: An observational, descriptive and analytical retrospective study of patients with KS. Factors associated to their disease diagnosis, familiar, anthropometric, hormonals and neurocognitive parameters were evaluated.

Results: 24 patients were born between 1980 and 1997, 18 of them were 47,XXY, and 20 of them were diagnosed at birth. 62,5% received testosterone treatment. In relation to the population mean, at 10 and 18 years, they had a larger weight and height. Adult height ($180,82 \pm 6,37$ cm) as well as the height at 10 years in SDS ($0,92 \pm 1,06$) were larger than the genetic one ($173,14 \pm 5,27$ cm, $-0,51 \pm 0,87$), $p=0,00$. Puberty began at a normal age ($13,02 \pm 1,20$ years), having a maximum of testicular volume of $6,13 \pm 2,80$ cc. Total intelligence quotient (IQ) was lower than in the general population mean, still being lower the verbal one. IQ was lower in patients who were diagnosed after birth, above all at 18 years (-1,45 vs -2,05). The educational level mainly achieved was Professional Training (32,1%).

Conclusions: Total IQ, above all the verbal one, is lower than the population mean, being even lower in those who are diagnosed later. Puberty begins at a normal age, but they don't reach a complete development.

Keywords: Klinefelter syndrome, anthropometry, hormones, neurocognitive, intelligence.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Definición y epidemiología	1
1.2. Fenotipo	1
1.3. Alteraciones hormonales	5
1.4. Desarrollo neurocognitivo	6
1.5. Diagnóstico	12
1.6. Tratamiento	13
2. OBJETIVOS.....	15
3. JUSTIFICACIÓN.....	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
4.1. Diseño del estudio	17
4.2. Método	19
4.3. Análisis estadístico	24
4.4. Aspectos éticos	25
5. RESULTADOS.....	26
5.1. Estudio descriptivo	26
5.2. Estudio analítico	31
6. DISCUSIÓN.....	40
7. LIMITACIONES.....	46
8. CONCLUSIONES.....	48
9. FUTURAS INVESTIGACIONES.....	49
10. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	51

ABREVIATURAS EMPLEADAS

Abreviatura	Significado
SK	Síndrome de Klinefelter
CI	Cociente intelectual
RMN	Resonancia Magnética nuclear
DE	Desviaciones Estándar
Mín	Mínimo
Máx	Máximo
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
LH	Hormona Luteinizante
FSH	Hormona Folículo Estimulante
hCG	Gonadotropina Coriónica Humana
LHRH	Hormona Liberadora de Gonadotropina
SHBG	Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales
SHOX	Short-stature Homeobox-Containing Gene
UCLA	Universidad de California en los Ángeles
HI	Hemisferio izquierdo
HD	Hemisferio derecho
CIV	Cociente intelectual verbal
CIM	Cociente intelectual manipulativo
CIT	Cociente intelectual total
WISC	Escala de Inteligencia de Wechsler para niños
ESO	Educación Secundaria Obligatoria

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Klinefelter se trata de una cromosomopatía propia de varones, consistente en la mayoría de los casos en la existencia de un cromosoma X extra. Un 75% de estos individuos tienen un cariotipo 47,XXY. El resto se conocen como “variantes del SK”, siendo aproximadamente un 20% mosaicos cromosómicos (47,XXY/46,XY ó 47,XXY/46,XX). También existen “polisomías X” incluyendo 48,XXYY, 48,XXXY, y 49,XXXXY en un 5% de casos. En aproximadamente la mitad de las ocasiones se debe a errores en la meiosis I paterna, y el resto a errores en la meiosis I ó II materna. El único factor predisponente que parece que juega algún papel es la edad materna avanzada (errores en la meiosis I materna) ¹

Es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo en el varón. La incidencia es aproximadamente 1/500 - 1/1000 varones nacidos².

Pese a la elevada frecuencia, se trata una condición raramente diagnosticada en la infancia debido a la ausencia de signos, o sintomatología específica^{3,4,5}. Las manifestaciones clínicas del SK varían con la edad, presentando los mosaicismos una forma más moderada de presentación clínica⁶.

El riesgo de recurrencia, en el caso de una pareja con un hijo 47,XXY es del 1% (mayor en mujeres por encima de los 40 años)⁷.

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1942 por el reumatólogo y endocrino americano Doctor Harry Klinefelter, bajo la supervisión del Doctor Fuller Albright en el Massachusetts General Hospital (EE.UU), quienes ya describían el fenotipo típico.

1.2. FENOTIPO

Físicamente (figura 1.1.), suelen ser individuos altos y delgados. Las proporciones corporales son eunucoides, con aumento desproporcionado de las extremidades inferiores y con inversión del cociente segmento superior/inferior ya desde los 3-4 años, con una envergadura mayor que la talla. Cuando este cociente es inferior a 1 en la edad puberal, sugiere la existencia de un SK si se asocia a un cuadro de hipogonadismo aunque sea leve. La clínica típica no se manifiesta hasta la pubertad (tabla 1.1.), consistente en hipogonadismo masculino debido a esclerohialinosis testicular con atrofia y azoospermia, tendencia a distribución ginecoide del vello (que es escaso) y de la grasa con ginecomastia y tasa elevada de gonadotropinas

(hipogonadismo hipergonadotropo)³. Las características clínicas del SK aparecen como consecuencia de una sobreexpresión de genes del cromosoma X que escapan a la inactivación, como sería el gen SHOX implicado en la talla⁸.

Al nacimiento, los niños con SK presentan una talla, peso y perímetro cefálico normales, si bien en un estudio longitudinal escocés sobre 18 casos diagnosticados al nacimiento mediante screening neonatal⁹ se evidenciaron niveles discretamente inferiores a la población control. En ocasiones pueden presentar criptorquidia, hipospadias o micropene, lo que puede llevar a sospechar SK. Postnatalmente presentan mayor crecimiento de los huesos largos, pero no del perímetro cefálico³. La talla final es mayor que la de la población general y que la talla genética correspondiente. Hay muy pocos casos de síndrome de Klinefelter con baja estatura, y casi todos son debidos a la presencia de un isocromosoma Xq¹⁰ o por una deficiencia de la hormona de crecimiento¹¹. El peso es semejante a la población normal hasta los 5-6 años, pero a partir de entonces se sitúa por encima de la media, tanto por una mayor talla como por mayor acúmulo de grasa subcutánea, demostrable por los pliegues grasos tricipital y subescapular mayores a la media⁶.

La edad de inicio de pubertad es controvertida, algunos autores defienden que la pubertad en estos pacientes aparece a una edad normal, pero actualmente la causa más frecuente de diagnóstico de SK en adolescentes, es la pubertad retrasada. Sin embargo, se han descrito casos de pubertad precoz en pacientes con SK, siendo la asociación más frecuente que la esperada por mera coincidencia¹². Esta pubertad precoz puede ser debida a procesos tumorales, especialmente tumores embrionarios como teratomas intratorácicos productores de beta-hCG, pero también se han descrito casos de pubertad precoz idiopática en el SK. La presencia de una pubertad precoz idiopática no tratada en el SK lleva a una normalización del crecimiento, ya que al existir un mayor crecimiento del tronco que de las extremidades produce una normalización de las proporciones corporales, no existiendo hábito eunucoide, y de la talla final haciendo que esta sea más semejante a su talla genética y a la media poblacional. Se desconocen los mecanismos responsables de la presencia de pubertad precoz idiopática en varones con SK pero posiblemente estaría relacionado con una alteración en los mecanismos de retroalimentación negativa a nivel del gonadostato. Otros autores ponen en duda esta mayor frecuencia de pubertad precoz en el SK y encuentran una correlación entre la severidad del retraso psicomotor y la incidencia de pubertad precoz, por lo que sostienen que el adelanto puberal en estos pacientes es inespecífico y semejante al que ocurre en otros cuadros neurológicos con retraso mental¹³.

En cualquier caso, la pubertad no es progresiva ya que los testículos no se desarrollan adecuadamente y permanecen pequeños (entre 3 y 6 cc) siendo de consistencia firme a la palpación. Los caracteres sexuales secundarios se desarrollan poco. En los adultos la característica más común es la esterilidad. La actividad sexual generalmente es normal o levemente deprimida. A nivel musculoesquelético, tienen escaso desarrollo muscular, con tendencia a fatiga, y en ocasiones osteoporosis, escoliosis a partir de la adolescencia, displasia leve a nivel de la articulación del codo, hemivértebras, clinodactilia del 5º dedo de las manos u otras alteraciones esqueléticas. En ocasiones se puede apreciar una discreta dismorfia facial y malposiciones dentarias. Tienen mayor tendencia a padecer de varices y úlceras en extremidades inferiores. También es más frecuente el desarrollo de enfermedades autoinmunes (diabetes, artritis reumatoide, tiroiditis, lupus eritematoso...). A nivel del sistema nervioso, puede aparecer ligera torpeza psicomotriz en el desarrollo del movimiento fino y ataxia. Entre un 20 y un 50% pueden tener un temblor intencional. Los varones XXY con ginecomastia tienen mayor riesgo de cáncer de mama. Se ha descrito una mayor incidencia de tumores germinales extragonadales con afectación principalmente mediastínica⁷.

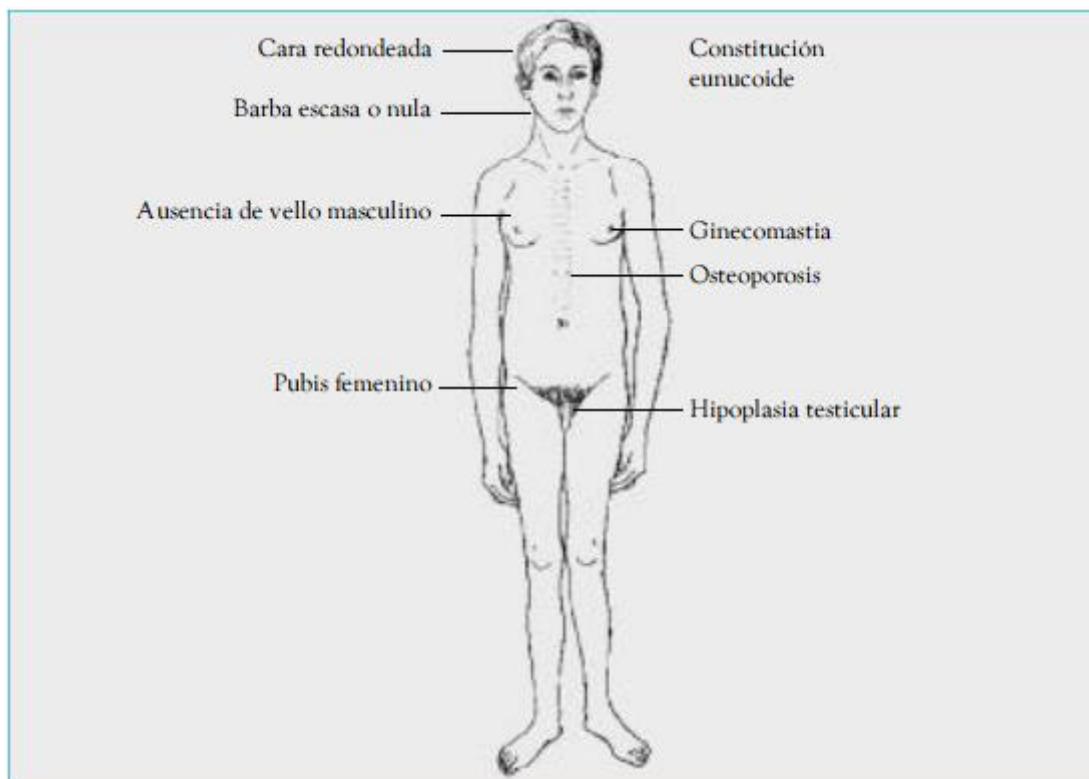


Figura 1.1. Fenotipo del SK. De: Artigas López. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8-klinefelter.pdf>.

Signos mayores	%
Testes pequeños	100
Gonadotrofinas elevadas en pubertad	92
Azoospermia	90
Vello pubiano disminuido	88
Talla alta con eunucoidismo	81
Retraso mental	51
Ginecomastia postpuberal	41
Anomalías asociadas	
Cubito valgo, sinostosis radiocubital, coxa valga, <i>pectus excavatum</i>	
Clinodactilia, 4ºmetacarpiano corto	
Hipertelorismo, paladar ojival, paladar hendido, micrognatia, disformia y alteraciones dentales, mentón pequeño, mandíbula triangular, epicanto	
Criotorquidia, escroto bífido, hipospadias, micropene	
Distrofia muscular, fatiga, varices	
Cardiopatías congénitas, tetralogía de Fallot, enfermedad de Ebstein, CIV	
Trastornos de conducta	

Tabla 1.2. Características clínicas, frecuencia (%) y anomalías asociadas en el SK. De: Mayo. Síndrome de Klinefelter: una patología frecuente pero poco diagnosticada en la edad pediátrica (3)

1.3. ALTERACIONES HORMONALES

Aunque la disfunción testicular endocrina ya está presente en la época fetal, ya que los niveles de testosterona en los recién nacidos con SK son inferiores a la población normal, el eje hipofiso-gonadal funciona con normalidad hasta la pubertad¹⁴ y su estudio ofrece poco rendimiento como herramienta diagnóstica durante la infancia.

En la infancia, los niveles séricos de gonadotropinas, tanto basales como tras estímulo con LHRH suelen ser normales o discretamente elevados. Los niveles de testosterona son apropiadamente bajos como corresponden a la prepubertad y responden a la estimulación con hCG.

En la pubertad, a partir de los 12-14 años se incrementa el nivel plasmático de FSH mientras que los niveles de LH pueden ser normales o estar ligeramente elevados, y la testosterona suele ser normal durante las primeras fases de la pubertad, situándose en los límites inferiores a partir del estadio III, siendo débil su respuesta a hCG.

En la edad adulta, los niveles séricos de LH y FSH, tanto basales como tras estímulo con LHRH, están elevados como es propio de un hipogonadismo hipergonadotropo, mientras que los niveles de testosterona basal y tras hCG están claramente disminuidos. Los niveles de testosterona total pueden estar falsamente normalizados al existir un aumento de la globulina transportadora de los esteroides sexuales (SHBG), pero los niveles de testosterona libre están disminuidos y reflejan mejor la insuficiencia endocrina testicular existente¹⁵. Algunos estudios demuestran que los niveles de inhibina B, que es la forma activa de la inhibina que se produce en las células de Sertoli, se correlacionan muy bien con el estado funcional de las células de Sertoli y en los pacientes con SK se encuentran claramente disminuidos¹⁶. Hay una relación estradiol/testosterona elevada, lo que explica la ginecomastia que presentan hasta en un 60% de los casos. El mecanismo patogénico no se conoce completamente. Existe una mayor conversión periférica de testosterona en estradiol pero lo más determinante es una menor producción de testosterona por el testículo, que junto a la existencia de niveles elevados de globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG), indirectamente estimulada por los niveles elevados de estrógenos, determinan una disminución de testosterona libre. Suelen presentar una obesidad moderada, más acentuada en la cintura pélvica, que facilita la aromatización periférica de testosterona en estradiol.

Se ha descrito una disregulación hipotálamo-hipofisaria en el eje tiroideo por presentar unos niveles de TSH inferiores a los controles que se han querido relacionar con las alteraciones de las hormonas sexuales. Para algunos autores existiría una menor reserva de hormonas tiroideas.

1.4. DESARROLLO NEUROCOGNITIVO

Centrándonos en el desarrollo neurocognitivo, la inteligencia suele ser normal, pero la puntuación global del cociente intelectual puede estar levemente disminuida, sobre todo por la afectación del área verbal. Los mosaicismos tienen una forma más moderada de presentación clínica y es frecuente que pasen desapercibidos hasta la edad adulta. Al contrario, cuantos más cromosomas X, más intensa es la clínica, con déficit intelectual más grave.

El retraso en el lenguaje puede ser precoz, dos tercios tienen dificultades en el aprendizaje, especialmente dislexia, y todo ello se manifestará con un fracaso escolar. El área de la lectura y la comprensión oral están afectadas, pueden tener menor memoria para hechos recientes y menor memoria auditiva y es frecuente la dislexia y el déficit de atención. Sin embargo, se ha visto una correlación positiva entre la capacidad intelectual de los pacientes con la de sus hermanos.

Los trastornos del comportamiento son frecuentes, especialmente inmadurez, inseguridad, timidez, poca autoestima, poca capacidad de juicio, hiperactividad, e incluso agresividad e incapacidad de controlar sus impulsos. Les cuesta relacionarse con individuos de su grupo de edad y pueden tener problemas de adaptación social. También se ha visto asociación entre SK y ansiedad, neurosis, psicosis, depresión o esquizofrenia.

Lo cierto es que no todos estos trastornos ellos se manifiestan en los sujetos XXY, ni tampoco en la misma proporción. Muchos hombres XXY pueden mostrarse asintomáticos por lo que nunca son diagnosticados, otros pueden presentar una mayor afectación en cuanto a la comorbilidad con otro tipo de enfermedades asociadas, algunos pueden presentar un fenotipo característico pero no afectación cognitiva lo que puede dificultar la estandarización de la descripción como de las posibles vías de intervención.

Se ha visto que todos estos trastornos psicoconductuales aparecen con más frecuencia si no se adoptan las medidas terapéuticas oportunas lo más precozmente posible, ya que a la edad adulta ya están establecidos y será más difícil tratarlos.

Según una amplia variedad de autores, la presencia del cromosoma extra se traduce en pobreza en habilidades verbales, ampliamente detectadas en tareas que demandan la implicación de la memoria verbal, comprensión del lenguaje, similares a las descritas en niños con dislexia no aneuploides^{17,18} al igual que problemas en otras áreas como la aritmética lo que, para autores como Bender et al, 1986¹⁷ significa la codependencia del lenguaje a la hora de dar instrucciones¹⁸. Para Geschwind et al., 2000, el patrón funcional en el SK sería el resultado del exceso de material genético que proporciona el X supernumerario y que alteraría el desarrollo cerebral, lo que posteriormente se traduciría en un perfil cognitivo que supondría una alteración en la dominancia hemisférica, dificultades en el área del lenguaje y por tanto en la prevalencia de la dislexia, así como alteraciones en la memoria, dificultades generalizadas de aprendizaje y en las funciones ejecutivas. Es interesante señalar que gran parte de estas diferencias son más notorias durante la infancia que durante la edad adulta lo que puede darnos una idea de la influencia del uso de estrategias compensatorias o de una posible influencia de la terapia con testosterona¹⁹.

En relación al cociente intelectual, la mayoría de estudios sugieren que se encuentran dentro de la media poblacional, pero existe una cierta controversia, sobre todo cuando analizamos el cociente intelectual por separado a nivel verbal.

A la vez se sugiere una lateralización anómala del cerebro^{20,21}.

1.4.1. Factores cognitivos, inteligencia y lenguaje

Con respecto a los factores cognitivos, las trisomías cromosómicas representan una de las causas más significativas de discapacidad intelectual, y está presente entre el 4-28% de los casos²². Sin embargo, esto difiere para la aneuploidía del cromosoma sexual, ya que no podemos hablar de discapacidad intelectual, sino de un perfil cognitivo más o menos característico, que parece correlacionarse de forma negativa con la presencia de un mayor número de cromosomas X²³.

Tal y como muestran Boada et al, 2009¹¹ en su revisión del tema en los últimos años, existe una gran discrepancia entre las conclusiones a las que llega la literatura clásica y las últimas investigaciones. La controversia se centra, no en la descripción de la sintomatología o de la patología asociada, sobre la que parece haber un alto grado de consenso^{25,26,27}, sino en el grado de afectación de los procesos cognitivos de los sujetos SK en relación a los grupos no aneuploides con los que se comparan. Los distintos resultados apuntan a la no significancia de las diferencias observadas para

las tareas verbales y no verbales entre grupos control y grupos SK, así como en el CI global. En los estudios como los de Toronto²⁴ dichas discrepancias se mostraron estables en el tiempo en un estudio longitudinal. Tampoco existe un consenso sobre el origen de la variabilidad apreciada entre estudios²⁴ apuntándose la posibilidad de que las muestras no respondan a los mismos criterios, o no contemplen la influencia de factores ambientales, o la no distinción entre sujetos diagnosticados prenatalmente, o durante la infancia y sujetos con un diagnóstico tardío. Samango-Sprouse et al 2001, en un estudio longitudinal realizado con 60 niños desde los 2 hasta los 7 años detectados prenatalmente²⁸, concluyeron resultados muy positivos al no encontrar diferencias cognitivas significativas entre el grupo SK y el grupo control, sugiriendo que la integración social no es tanto dependiente de las funciones generales cognitivas, como del uso de las mismas para saber adaptarse a la vida social y cotidiana. Por supuesto, cabe preguntarse si estos optimistas resultados se mantienen estables en el tiempo, o si decaen con la edad tal y como apuntan otros estudios¹⁸.

Aunque ya hemos comentado la falta de consenso entre estudios, la mayor parte de ellos sugieren que el CI de los individuos diagnosticados XXY se encuentran dentro del promedio poblacional, con una sutil desviación de la curva de entre 10 y 15 puntos hacia la izquierda frente a sus homólogos XY²⁹ revelada tras la aplicación de la escala Weschler, y que parece ser más de tipo cualitativo que cuantitativo⁴. Esta diferencia podría responder a la influencia de las dificultades en el orden lingüístico que presentan estos sujetos. Manning y Hoyme, 2002⁵ encontraron que los adultos XXY presentan un cociente intelectual con un patrón ligeramente inferior, del orden aproximado de entre 15 a 20 puntos a sus homólogos en edad y sexo dado que puntúan más bajo en tareas lingüísticas, tanto en expresión oral como en los procesos de lecto-escritura²⁵.

Sin embargo es importante señalar que las puntuaciones del CI varían enormemente dependiendo del estudio de población o de la modalidad de recogida de los sujetos. Cuando son seleccionados de entre un grupo del ejército o en el endocrino, en lugar del departamento de psiquiatría, la puntuación es más alta²². Uno de los estudios más largos llevados a cabo es el “*Denver Study of Sex chromosomal Abnormalities*” iniciado en 1964³⁰. Este estudio reveló que, aunque dentro de la franja de promedio para la evaluación de la inteligencia, las funciones intelectuales eran significativamente distintas. Todos los sujetos 47,XXY tenían trabajo pero ocupaban cargos de menor responsabilidad o desempeñaban profesiones liberales en una menor proporción comparativamente con sus hermanos⁴.

Por tanto, una de las disfuncionalidades cognitivas más comunes en la condición XXY parece ser la relacionada con el lenguaje^{31,32,33} presente en un 70-80% de los hombres XXY²². Dado que el medio en que se desarrolla la actividad humana es eminentemente lingüística, estas limitaciones comunicativas pueden revertir en dificultades adaptativas y de conducta, así como en el desarrollo de la personalidad³⁴.

Las dificultades en el área del lenguaje pueden ser de índole muy diversa. Ya desde pequeños suelen presentar un retraso en la adquisición del habla que pasa de los 12 meses habituales para el uso de las primeras palabras a producirse entre los 18 y 24 meses⁴. Muestran así mismo, dificultades de coordinación de la musculatura facial, concretamente entre los labios y los movimientos de la lengua, y una reducción en el desarrollo fonético. Del mismo modo se aprecian limitaciones en el área de la expresión y el procesamiento oral³⁵.

Este retraso es persistente a lo largo de la infancia haciéndose destacable especialmente en la fluidez verbal, la recuperación de palabras, el manejo de estructuras complejas y elaboración de narrativas coherentes. Se aprecia igualmente un mayor déficit en la producción de lenguaje que en el lenguaje receptivo. También la velocidad de procesamiento parece afectada en los sujetos XXY, al igual que la memoria auditiva para material verbal, y la comprensión de la lectura, ya sea en voz alta o en silencio, que es comparable a la de los niños no aneuploides diagnosticados con dislexia. En cuanto a la memoria auditiva a corto plazo para palabras presentan mayor dificultad cuando las palabras a recordar se inscriben dentro de una historia corta que si se presentan de forma inconexa. Su rendimiento parece mejorar si esta historia se presenta en un formato visual⁴.

En la niñez presentan una buena respuesta de alerta y una preferencia por estímulos visuales ya desde el primer mes de vida. En general muestran un desarrollo visuoespacial muy acelerado, que se puede correlacionar con el agrandamiento del lóbulo occipital³⁶, frente a un menor tamaño tanto del lóbulo frontal como del lóbulo temporal, tal vez relacionado con posibles déficits en procesamiento auditivo y de lectura que se aprecian en niños mayores. Queda por determinar esta relación entre los déficits descritos y la observada reducción en el volumen del lóbulo temporal y frontal así como el agrandamiento del lóbulo occipital³⁶.

Déficits relacionados con el procesamiento del lenguaje complejo y abstracto, así como con el procesamiento del lenguaje escrito y de la lectura han sido descritos en más de 27 estudios. El 50% de los niños XXY presentan dificultades de lectura y la proporción alcanza hasta el 75% en la edad adulta³⁷. Ross et al, 2007¹⁹ observaron

dificultades en la escritura, y en la expresión y razonamiento aritmético, dislexia o disortografía, lo que supone que entre un 60 y un 80% de los niños XXY requieren educación especial o asistencia en edad escolar.

Las dificultades dentro del área del lenguaje se muestran persistentes durante la adolescencia. Bender et al., 1989³⁷, 1993³⁸, presentan estudios con jóvenes XXY en los que relatan una peor ejecución en tareas que impliquen la memoria auditiva, la recuperación de palabras y la fluidez verbal. Un estudio similar realizado en Toronto con niños y adolescentes XXY de entre 6 y 20 años revelan igualmente en los test de inteligencia, un sistema lingüístico deprimido en comparación al grupo control y significativamente en la tarea de comprensión de la veracidad de frases en función de la información sintáctica³⁹, algo que parece presente en niños XY con dislexia. Por tanto, durante la adolescencia las dificultades de aprendizaje se mantienen estables, sin embargo, en este periodo la diferencia en cuanto a rendimiento escolar, comparativamente con sus homólogos no aneuploides se hace mucho mayor, especialmente en todas las tareas que implican el uso del lenguaje directa o indirectamente, tal y como sugieren Rovet et al., 1996⁴⁰.

1.4.2. Funciones ejecutivas y aspectos conductuales

Las funciones ejecutivas tienen un gran impacto sobre el desarrollo psicosocial de los seres humanos ya que bajo este término se agrupa toda una serie de habilidades cognitivas que se orientan al establecimiento de planes, la conducta, cambio de actividad, flexibilidad o capacidad de inhibir respuestas a estímulos irrelevantes^{41,42}.

En el estudio realizado en el Harbor UCLA Medical Center⁴³ con 35 personas XXY de entre 16 y 61 años de edad quedó patente que los adolescentes obtuvieron un rendimiento menor en tareas que requerían funciones ejecutivas frente a los adultos lo que puso de manifiesto el uso de estrategias cognitivas compensatorias³³. Se ha observado una disfunción selectiva para el subcomponente inhibitorio⁴⁴.

Según Geschwind et al., 2000³³, los niños SK muestran dificultades atencionales que por lo general se han relacionado con las dificultades de aprendizaje. Clínicamente, sin embargo, el niño XXY puede ser descrito como un niño hiperactivo, en tanto en cuanto muestran problemas para la concentración y de memoria a corto plazo⁴⁵.

A nivel conductual, los niños más pequeños suelen mostrar una conducta pasiva que resulta paradójica con los episodios de arrebato de ira que se observan

posteriormente, sin embargo, si seguimos las investigaciones⁴ sobre las disfunciones en el lóbulo frontal que correlacionan con un menor volumen⁴⁶ son entonces comprensibles los cambios de humor, la dificultad de atención, o de inhibición, así como la integración sensorial. Conductualmente, el adolescente XXY suele mostrarse apático, con falta de iniciativa, inseguro y con baja autoestima asociado a alteraciones conductuales, hiperactividad, agresividad, impulsividad y trastornos emocionales.

La falta de intervención terapéutica durante la infancia y la adolescencia posibilita que la problemática psicoemocional ya se encuentre instaurada en el adulto. Presentan dificultades adaptativas y de interacción social⁴⁷. Resulta destacable la mayor prevalencia de desórdenes psiquiátricos como el trastorno bipolar⁴ o esquizofrenia^{47, 48, 49}. Asimismo, en varones con retraso mental la prevalencia del SK parece ser del 8:100³.

Un estudio llevado a cabo por Boone et al., 2001⁵⁰ con un grupo de pacientes SK con un CI promedio, reveló que todos ellos presentaban una menor sociabilidad en el número de amigos, en los intereses por actividades de ocio, una baja energía, falta de iniciativa y desarrollaban profesiones no especializadas comparativamente con el grupo control. De esto se deduce que las funciones adaptativas no dependen del funcionamiento cognitivo general, sino de la habilidad para usar nuestras capacidades para adaptarse a la dinámica social y las demandas cognitivas²⁴.

1.4.3. Funciones motoras

Destacan, del mismo modo, habilidades motoras gruesas atípicas e inicio de la locomoción a los 12 meses con intervención terapéutica o a los 18 sin ella. En el área motora se describe el niño XXY como retraído, torpe y pobre en la coordinación. Presenta déficits en el control postural y también en el equilibrio, aspecto que parece significativamente relacionado con dificultades de aprendizaje.

1.4.4. Lateralización

La lateralización cerebral es otro punto de controversia en la condición XXY. Actualmente se encuentran bien definidas las asimetrías hemisféricas relacionadas con ciertas conductas y funciones cerebrales⁵¹. El uso de la mano dominante es el 90% de la población para la mano derecha, frente a un 8% que lo es para la mano izquierda. Este hecho podría correlacionar con la idea de la localización del lenguaje en el plano temporal y la parte posterior del giro temporal (que tiene un tamaño unas 10 veces mayor en el HI que en el HD) superior en el 99% de la población diestra. En

el caso de los sujetos izquierdo dominantes, el lenguaje vuelve a localizarse en el HI para un 50% o de forma bilateral entre un 40-50% y tan solo en un 5-10% se presenta en el HD. Algunas de las condiciones patológicas en las que la asimetría está involucrada corresponden a la esfera del lenguaje, tal es el caso para los sujetos diagnosticados con dislexia que suelen mostrar una falta de asimetría para el plano temporal muy similar a la de los sujetos zurdos⁵¹. Estudios realizados mediante RMN han puesto de manifiesto la existencia de una asimetría para los lóbulos cerebrales, indicando asimismo una reducción en el volumen general de los ventrículos laterales en adultos SK⁵³ así como una reducción de materia gris en el lóbulo temporal similar a la mostrada por sujetos con dislexia⁵⁴, simetría que parece disminuir en sujetos tratados con testosterona⁴⁶. Todo ello podría sugerir que la lateralización del lenguaje pueda venir genéticamente inducido por el cromosoma X²⁵.

1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser clínico, sobre todo suele ocurrir a partir de la adolescencia ya que, a pesar de su elevada frecuencia, se diagnostica poco en la infancia debido a la pobreza o ausencia de sintomatología clínica en edad prepuberal. En una encuesta realizada en el año 1993 en 11 centros de Francia de Endocrinología Pediátrica, sobre la experiencia de 10 años, se comunicaron un total de 53 casos de SK, de los cuales solamente 23 (39,6%) habían sido detectados antes de la pubertad⁵⁵.

El diagnóstico definitivo es genético. Con las nuevas técnicas de cribado, la condición XXY puede ser diagnosticada prenatalmente, mediante amniocentesis. También puede diagnosticarse en el “screening” neonatal³. Son varones con masa de Barr positiva (o cromatina X) en la mucosa bucal, teñible con orceína acética, tras ser fijada con una solución de éter y alcohol, en la periferia del núcleo, en yuxtaposición a la superficie interna de la membrana nuclear, de 1 milímicra de diámetro. Esta presencia es propia de mujeres XX y responde a la inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X con la finalidad de compensar la dosis génica de ambos sexos. Puede apreciarse en aquellos organismos que excedan en 1 el número de cromosomas X, inactivándose todos los demás. La detección de un individuo cromatin positivo requiere posteriormente la realización de un cariotipo para confirmar el diagnóstico. El SK puede tener implicaciones físicas, intelectuales y psicosociales, lo que obliga a realizar un mayor esfuerzo en su detección en la edad pediátrica para adoptar las medidas preventivas que eviten o palien sus efectos. Por ello podría

resultar conveniente incluir este sencillo método en los programas de cribado neonatal.

La valoración clínica³ requiere una anamnesis tanto familiar como personal, en la que se deben investigar las tallas familiares, antecedentes del embarazo y parto, longitud y peso al nacer, anomalías de los órganos genitales, estigmas malformativos, desarrollo psicomotor, rendimiento escolar, carácter y conducta. En el examen físico es importante una somatometría completa, que comprenda también la medición de los segmentos corporales y maduración ósea, la evaluación del estadio puberal, que incluya la medición del volumen testicular, y un examen general. También es aconsejable realizar estudio hormonal.

El diagnóstico diferencial³ se plantea con otras entidades que cursan con hipogonadismo masculino y especialmente con el hipogonadismo hipergonadotropo congénito o adquirido.

1.6. TRATAMIENTO

Entre los objetivos del tratamiento del SK destacan los siguientes: evitar el daño psicológico y social, desarrollar y mantener los caracteres sexuales secundarios, optimizar el crecimiento, asegurar la libido y potencia sexual normal, y tratar las anomalías asociadas si se presentan.

La realización de un diagnóstico precoz es fundamental para poder realizar un seguimiento de la esfera psicomotora, instaurar medidas preventivas si es necesario, orientar adecuadamente a la familia y realizar un apoyo escolar y psicológico individualizado. Es importante el seguimiento psicológico para instaurar medidas lo más precozmente posible; si se detecta retraso del lenguaje, se deberán instaurar medidas rehabilitadoras como logopedia⁵⁶.

Para la inducción y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios se aconseja administrar testosterona (los preparados más usados son inyecciones intramusculares o preparados transdérmicos). Muchos autores⁵⁷ son partidarios de que debe empezarse cuando se inicia la pubertad, a partir de los 11-12 años de edad ósea, especialmente en aquellos niños con producción escasa de testosterona y proporciones eunucoides. Así se promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos, el crecimiento testicular (pero no la función), con una menor tendencia a desarrollar ginecomastia, crecimiento más normal, protección frente a osteoporosis y enfermedades autoinmunes y aumento de la masa muscular dándoles

una apariencia más masculina, lo que conlleva un aumento de autoestima y autoconfianza. El tratamiento hormonal mejora la morfología de la persona, su auto percepción y la manifestación externa de su sexualidad, pero existen dudas en cuanto a sus resultados a nivel emocional, conductual y cognitivo⁴. La esterilidad no se beneficia de ningún tratamiento pero se ha descrito algún caso que ha podido tener descendencia.

Dado que muchos niños se virilizan espontáneamente con normalidad, pues presentan una producción de testosterona suficiente hasta los 18-20 años de edad, se podría esperar a la iniciación del tratamiento determinando los niveles séricos de testosterona hasta que se sitúen por debajo de los límites normales que invariablemente ocurrirá en la adolescencia tardía o edad adulta, cuando todos necesitarán tratamiento.

En cualquier caso, la instauración de tratamiento con testosterona será individualizada y dependerá del grado de virilización, de sus niveles de testosterona, de la densidad mineral ósea y de su adaptación psicoemocional³.

El tratamiento de las anomalías asociadas depende obviamente de la naturaleza de las mismas. En el caso de las anomalías de los órganos genitales como criptorquidia e hipospadias se requiere el tratamiento médico y/o quirúrgico oportuno al igual que si se produce ginecomastia. El micropene precisa de tratamiento precoz, ya en el periodo neonatal, con testosterona vía intramuscular o tópica.

Además de esto, una intervención precoz en niños, con un ambiente positivo en casa y en el colegio, con apoyo en su aprendizaje y psicológico, ayudará a evitar problemas en su desarrollo cognitivo, emocional y afectivo, y a ofrecerles una vida lo más normal posible.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir el cociente intelectual de pacientes afectos de Síndrome de Klinefelter a edad adulta seguidos en una consulta de Endocrinología Pediátrica.

2.1.1. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la variación del cociente intelectual en pacientes afectos de Síndrome de Klinefelter desde su valoración prepuberal hasta la edad adulta.
- Analizar la evolución antropométrica de pacientes afectos de Síndrome de Klinefelter durante su seguimiento.
- Interpretar los datos analíticos de hormonas sexuales de pacientes afectos de Síndrome de Klinefelter.

3. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico precoz de Síndrome de Klinefelter podría ayudar para adoptar las medidas necesarias en el aprendizaje y desarrollo psicosocial durante su infancia, ya que se ha visto que el cociente intelectual se encuentra disminuido (sobre todo en el área verbal) y que existe asociación con dificultades en la interacción social y alteraciones del comportamiento, incluso con patología psiquiátrica.

Asimismo, el diagnóstico precoz y, por tanto, la instauración de un tratamiento hormonal en el momento más adecuado, se ha visto que, entre otras muchas cosas, promueve el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, un crecimiento antropométrico más adecuado, mayor crecimiento testicular y protección frente al desarrollo de ginecomastia, osteoporosis o enfermedades autoinmunes. Si no se realiza un diagnóstico precoz, no será posible prevenir y mejorar todos estos aspectos que se han visto relacionados a pacientes afectos de Síndrome de Klinefelter.

Por ello, se hace necesario la realización de estudios que demuestren esta relación con la falta de detección precoz del SK y la consecuente falta de apoyo neurocognitivo y psicológico adecuados.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, de 24 pacientes afectos de Síndrome de Klinefelter controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica y del Centro Andrea Prader del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde el año 1980 hasta 1997. Para el análisis comparativo del desarrollo neurocognitivo entre pacientes diagnosticados desde el nacimiento o posteriormente, se añadieron a estos 24, cuatro pacientes más afectados de Síndrome de Klinefelter controlados en la unidad de Psicología Infantil del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde el año 1980, y que habían sido de diagnóstico posterior al nacimiento.

Para la selección de casos se eligieron pacientes controlados en el Centro Andrea Prader del hospital siempre por la misma psicóloga extrayéndose los datos necesarios de las historias clínicas del servicio de archivos del hospital.

4.1.1. Participantes

Para participar en este estudio, se han seleccionado pacientes con diagnóstico de Síndrome de Klinefelter, tanto desde el nacimiento como posteriormente.

La mayoría de pacientes diagnosticados en los primeros días tras el nacimiento fueron diagnosticados por una prueba de cribado que estudiaba la masa de Barr en la mucosa bucal (explicada en apartado 1.5. Diagnóstico) que se realizó desde 1980 a 1998 en Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, a 56.343 recién nacidos con fenotipo masculino. El número de casos cromatín-positivos fue de 59, lo que supone una frecuencia de 1 caso por cada 945 recién nacidos varones. El diagnóstico se confirmó mediante estudio de cariotipo. De estos, seleccionamos los que fueron controlados en el Centro Andrea Prader y Endocrinología Pediátrica.

Además de ello se incluyeron pacientes que fueron diagnosticados posteriormente al nacimiento.

A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión para nuestro estudio:

- Criterios de inclusión
 - Pacientes afectos de Síndrome de Klinefelter, diagnosticados en los primeros días tras el nacimiento (por prueba de cribado o por fenotipo) o posteriormente.
 - Seguimiento de los pacientes tanto en el Centro Andrea Prader como en Endocrinología Pediátrica
- Criterios de exclusión
 - Ausencia de alguno de los criterios de inclusión
 - Pacientes cuyo domicilio no se encontraba en la Comunidad Autónoma de Aragón, seguidos en el Centro Andrea Prader de nuestro hospital, pero no en las consultas de Endocrinología Pediátrica, no pudiéndose obtener datos antropométricos ni analíticos de los mismos.
 - Pacientes de diagnóstico más reciente, de los que no se poseen datos a partir de los 10 años por ser menores de esa edad.
 - Pacientes perdidos durante el seguimiento de los que no se poseen datos a partir de los 10 años de edad.

De la muestra formada por 68 pacientes, se excluyeron 44 pacientes, 21 por ser de diagnóstico más reciente, y 23 por no haberse conseguido los datos por no encontrarse datos suficientes de la evolución antropométrica y hormonal.

Por tanto, en nuestro estudio se incluyen 24 pacientes. Además de esos pacientes, se incluyen para el estudio analítico comparativo del desarrollo neurocognitivo a los 10 y a los 15 años, 4 pacientes más, de los que disponemos datos neurocognitivos, y que fueron diagnosticados posteriormente al nacimiento.

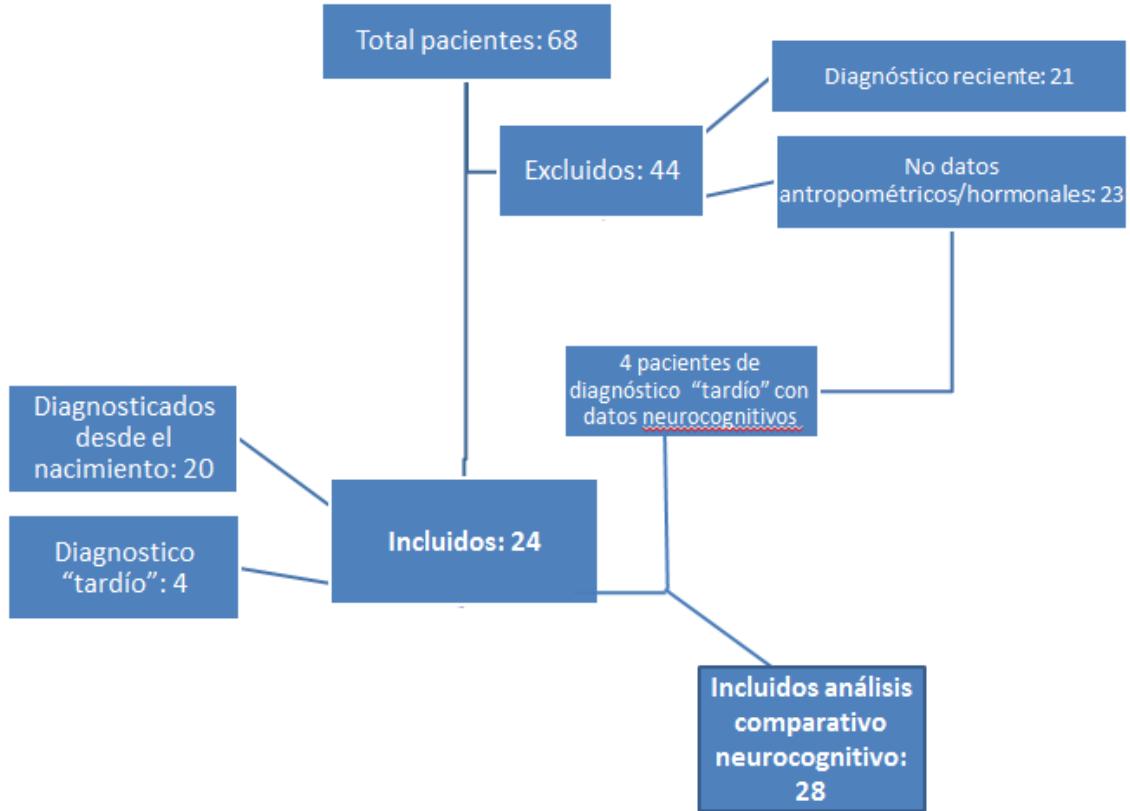


Figura 4.1. Diagrama de la selección de los pacientes del estudio. Figura de elaboración propia

4.2. MÉTODO

Los parámetros a analizar de los diferentes pacientes, recogidos mediante el registro de datos de las historias clínicas, fueron antecedentes perinatales, datos familiares, parámetros relativos al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, datos antropométricos, analíticos hormonales y neurocognitivos recogidos en las historias clínicas de estos pacientes.

4.2.1. Datos de filiación y antecedentes perinatales:

- Fecha de nacimiento
- Semanas de edad gestacional (SEG)
- Auxología perinatal (en valor absoluto y SDS): Peso de recién nacido (PRN) expresado en kilogramos (kg), longitud de recién nacido (LRN) en centímetros (cm), perímetro cefálico RN (PCRN) en centímetros (cm). Para el control de peso al nacimiento se empleó una báscula modelo SECA (peso mínimo 10 gramos) y el control de longitud al nacimiento se realizó con un infantómetro modelo Holtain. El

cálculo de SDS para el peso, la longitud y el PCRN se ha realizado según los valores de referencia para edad y sexo de la actualización de 2010 del «Estudio transversal español de crecimiento 2008»⁵⁸.

4.2.2. Parámetros familiares:

- Edad de la madre al nacimiento del niño (en años).
- Talla de padre y talla de la madre en centímetros (cm) y DE
- Talla genética o diana (en valor absoluto y DE): calculada como la suma de la talla paterna y la materna más 13, dividido para 2.

4.2.3. Parámetros sobre Síndrome de Klinefelter:

- Cariotipo: según sean 47,XXY u otras variantes.
- Momento del diagnóstico de la enfermedad: según fuera en los primeros días tras nacimiento, o más adelante durante la niñez.
- Edad en el momento del diagnóstico (en años)
- Motivo del diagnóstico: según fuera por cribado neonatal, por fenotipo, o por retraso psicomotor o del lenguaje.
- Tratamiento: analizamos si llevaron o no tratamiento durante su seguimiento en consultas de Endocrinología pediátrica (hasta los 18-20 años aproximadamente) y la fecha de inicio del tratamiento.

4.2.4. Parámetros antropométricos:

- Edad cronológica (EC) (en años, con 2 decimales) en el momento de la exploración. En nuestro estudio recogimos datos a los 10 años (prepuberal) y a los 18 años (postpuberal), dentro de los controles sucesivos anuales realizados en las consultas de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

- Talla (en valor absoluto y DE): Medida con tallímetro del modelo Holtain, del sistema Harpenden, en bipedestación. Las medidas se expresaron en centímetros

(cm). La talla adulta media normal en varones en España es de 176 cm según la OCDE.

- Peso (en valor absoluto y DE): Se ha obtenido con los niños desnudos (a excepción de ropa interior) utilizando básculas modelo Amgi-Imsa (peso mínimo 100 gramos). El niño debe estar de pie permaneciendo quieto y sin tener ningún punto de apoyo añadido. La medida se expresó en kilogramos (kg).

- Índice de masa corporal o índice de Quetelet (Kg/m²) (IMC): Se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros). Se midió en valor absoluto y DE. Permite valorar el peso en relación con la talla. Este índice cambia con la edad, por lo que para establecer los límites de sobrepeso y obesidad han de utilizarse puntos de corte que también varíen en función de la edad. Se aceptan los percentiles 85 y 95, para edad y género, como puntos de corte del IMC para definir el sobrepeso y la obesidad, respectivamente. Ha de tenerse en cuenta que estos límites pueden variar de unas poblaciones a otras.

El cálculo de la DE para la talla, peso y perímetro cefálico se ha realizado según los valores de referencia para edad y sexo de la actualización de 2010 del «Estudio transversal español de crecimiento 2008»⁵⁸. El cálculo de SDS para perímetro cefálico se ha realizado según el estudio longitudinal español realizado en 2005⁵⁹.

- Edad ósea (EO) (en años, con 2 decimales): Se obtuvo mediante la comparación de la radiografía de mano izquierda del niño examinado con otras recogidas en un atlas estándar obtenido de niños normales norteamericanos (método de Greulich y Pyle)⁶⁰.

- Edad inicio pubertad: El inicio de la pubertad se considera cuando volumen testicular (valorado mediante orquidómetro de Prader⁶¹) es igual a 4 cc.

- Volumen testicular máximo (centímetros cúbicos, cc): es el máximo volumen testicular alcanzado hasta los 18 años.

4.2.4. Parámetros analíticos hormonales:

En nuestro estudio se recogen datos analíticos previos al inicio de la pubertad, y posteriormente a la pubertad dentro de los controles sucesivos realizados en las consultas. Dentro de las analíticas postpuberales, para los pacientes que no llevaron tratamiento, se recogen los valores de la última analítica previa al alta (16-18 años), y para los pacientes que llevaron tratamiento con testosterona, se recogen tanto los datos analíticos de la analítica postpuberal previo al inicio del tratamiento, como de la

última analítica recogida previa al alta, mientras llevaban ya tratamiento. Todas las muestras de sangre fueron tomadas y medidas en los laboratorios nuestro hospital, los valores de referencia indicados son, por tanto, los indicados en el mismo.

En estas analíticas los datos recogidos fueron:

- LH (mUI/mL): valores normales para varones 1,26-10,05 mUI/mL
- FSH (mUI/mL): valores normales para varones 1,27-19,26 mUI/mL.
- Testosterona (ng/mL) basales: valores normales para varón<50 años 1,66-8,77 ng/mL
- Valores máximos de LH (mUI/mL) y FSH (mUI/mL) tras estímulo con test LHRH (análogo de la GnRH natural, que estimula la liberación de LH y FSH por la hipófisis anterior). La prueba consiste en aplicar 100 µg en adultos y 25-50 µg en niños de LHRH intravenosa, dosificándose los niveles de LH y FSH basales, a los 20, 30 y 60 minutos. Hay diferentes valores de referencia según los autores^{62,63,64}. La respuesta máxima de LH se obtiene entre los 30 y los 45 minutos y la de FSH a los 60 minutos. En hipogonadismos hipergonadotropos, como el SK, la respuesta es mayor a la que debería. Los resultados fueron interpretados por los pediatras endocrinólogos que controlaban a estos pacientes.

4.2.6. Valoración neurocognitiva

Se utilizaron escalas de inteligencia de Wechsler para niños (WISC) y para adultos (WAIS), que determinan los cocientes intelectuales verbal y manipulativo, y el cociente intelectual total. Seleccionamos los datos a los 10, 15 y 18 años para ver la evolución de los mismos. Se calculan las desviaciones estándar respecto a la población general tomando como referencia los datos del estudio longitudinal en niños sanos del Centro Andrea Prader⁶⁵.

- Cociente intelectual verbal (CIV)

Refleja la capacidad del niño para aprender y asimilar conocimientos.

- Información: base escolar de conocimientos. Memoria remota para el recuerdo de la información cultural. Curiosidad e interés intelectual

- Comprensión: capacidad de adaptación a las normas sociales y familiares. Madurez, hábito de trabajo, esfuerzo y responsabilidades.
 - Aritmética: base escolar en relación a las operaciones aritméticas y al cálculo mental. Comprensión de los conceptos y capacidad de concentración para operar mentalmente.
 - Semejanzas: capacidad de comprensión verbal de las tareas. Comprensión de los conceptos verbales, capacidad de abstracción verbal. Factor intelectual de primer orden.
 - Vocabulario: base escolar en relación al lenguaje. Riqueza y fluidez verbales.
 - Dígitos: memoria auditiva inmediata. Puntuaciones bajas (por debajo de 10) reflejan que es sensible a la ansiedad que puede bloquearlo y hacer que baje sus rendimientos.
-
- Cociente intelectual manipulativo (CIM)

Refleja las funciones ejecutivas del cerebro. Capacidad innata para realizar aprendizajes y resolver problemas.

- Figuras incompletas: atención al detalle. Capacidad para globalizar la información y para el análisis y síntesis de la misma.
- Historietas: capacidad de razonamiento y lógica de situaciones y problemas. Búsqueda de alternativas. Capacidad de organización. Puntuaciones bajas reflejan impulsividad.
- Cubos: capacidad para comprender los conceptos espaciales. Van a estar implícitos en los aprendizajes de lecto-escritura y cálculo (discriminar posición de letras y números, llevad en la resta, etc.) y en materias abstractas de matemáticas, física y química, dibujo técnico, tecnología, etc. a partir de 3º ESO. Factor intelectual de primer orden.
- Rompecabezas: orientación espacial con referencias concretas en la práctica. Despejar ecuaciones, quitar paréntesis.., encolumnar unidades, decenas... en las multiplicaciones, mecanizar la división...
- Claves: memoria visual inmediata. Rapidez para trabajar sin errores. Puntuaciones bajas sugieren problema de atención (o corre o se fija).

Además de valorar con escalas el desarrollo intelectual, se recogen datos sobre el nivel de estudios alcanzado o iniciado en la última visita a las consultas (según pacientes entre los 16 y los 18 años). Los clasificamos en: menor que educación secundaria obligatoria (ESO), ESO, Bachillerato, Formación Profesional, Diplomatura o Licenciatura.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y BASE DE DATOS

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizó el programa *SPSS Statistics 22.0* para Windows.

- Tipos de variables: cuantitativas (discreta o continua) y cualitativas.

- Los resultados descriptivos se expresaron mediante medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar (DE), mínimo y máximo).

- Para el estudio analítico se aplicaron los siguientes tests:

- o Test de Shapiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas (Si $p>0,05$ se asume normalidad; si $p<0,05$ no se asume normalidad).

- o Variables cuantitativas:

- Test paramétricos (en aquellas donde se asume normalidad): T-Student para 2 variables independientes.

- Test no paramétricos (en aquellas donde no se asume normalidad): U de Mann-Whitney para 2 variables continuas independientes.

- o Variables apareadas:

- Test paramétricos: T-Student para datos apareados para comparar variables continuas en dos períodos de tiempo.

- Test no paramétricos: Test de Wilcoxon para variables cuantitativas en 2 períodos de tiempo.

- o Correlación

- Test de correlación de Pearson para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que se distribuyen normalmente.

Se ha considerado significación estadística cuando se obtuvo $p<0,05$

4.4. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (59^a Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008), las Normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (RD 223/2004 sobre ensayos clínicos y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

Los datos serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación, considerando la información generada en este estudio como estrictamente confidencial. Así mismo ha sido presentado al Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y la Comisión de Investigación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Haremos la valoración de los 24 pacientes incluidos.

5.1.1. Datos de filiación y antecedentes perinatales

- La fecha de nacimiento de los pacientes se sitúa entre enero de 1980 y febrero de 1997.
- Respecto a las características relativas al nacimiento, las semanas de edad gestacional se sitúan en una media de $39,45 \pm 0,83$ semanas. El peso medio al nacimiento fue de $3,14 \pm 0,42$ kg, la longitud de $49,95 \pm 1,47$ cm y el perímetro cefálico de $34,42 \pm 0,93$ cm.

	Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.
Semanas edad gestacional (sem)	39,45	40,00	0,83	38,00	40,00
Peso recién nacido (kg)	3,14	3,15	0,42	2,29	3,89
Longitud recién nacido (cm)	49,95	50,00	1,47	47,00	52,00
Perímetro cefálico recién nacido(cm)	34,42	34,50	0,93	33,00	36,00

Tabla 5.1. Descriptivo de antropometría al nacimiento

5.1.2. Parámetros familiares

La talla genética estimada se sitúa en $173,14 \pm 5,27$ cm, siendo la talla media de $172,72 \pm 7,01$ cm y de $160,56 \pm 5,54$ cm para el padre y para la madre respectivamente. La madre presenta una edad media al nacimiento del niño de $31,42 \pm 5,26$ años.

	Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.
Talla genética (cm)	173,14	173,75	5,27	165,00	182,50
Talla padre (cm)	172,72	171,50	7,01	161,70	190,00
Talla madre (cm)	160,56	159,90	5,54	152,00	174,00
Edad madre (años)	31,42	34,00	5,26	23,00	39,00

Tabla 5.2. : Descriptivo de parámetros familiares

5.1.3. Parámetros sobre Síndrome de Klinefelter

De los 24 pacientes, 18 presentan una genética 47,XXY (75%) en el cariotipo, de los 6 restantes, 2 son mosaicos 47,XXY/46,XX, 1 mosaico 47,XXY/46,XY, 1 46,XX (con gen SRY+), 1 mosaico con polisomía 48,XXYY/47,XXY. La enfermedad se diagnosticó en las primeras semanas tras el nacimiento en 20 de estos pacientes (83,3%). De ellos, 19 fueron diagnosticados mediante cribado neonatal, mientras que uno de ellos fue diagnosticado por fenotipo con hipospadias, criotorquidia bilateral y hernia inguinal derecha, lo que motivó a realizar un cariotipo. De los diagnosticados posteriormente, dos fueron diagnosticados por un fenotipo peculiar y otros 2 por retraso psicomotor y/o del lenguaje.

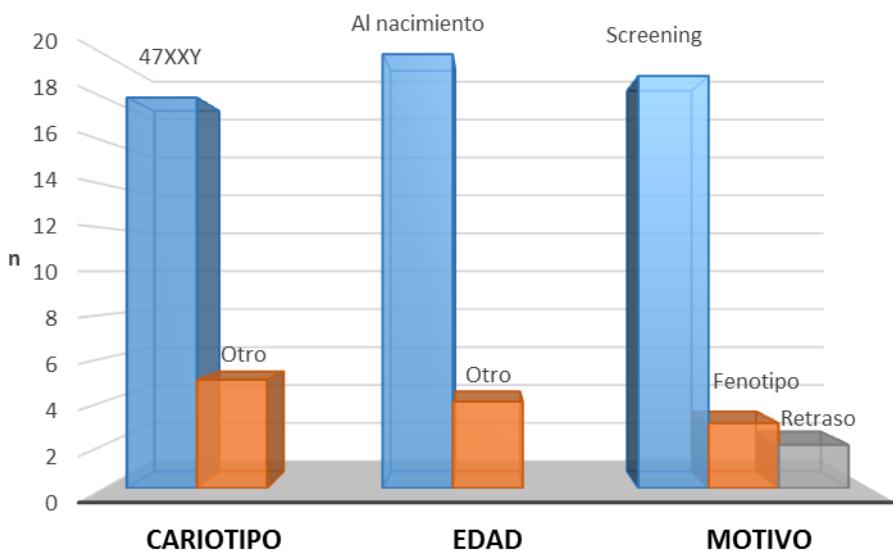


Figura 5.1.: Descriptivo de cariotipo, momento y motivo de diagnóstico

15 de los 24 pacientes (62,5%) recibieron tratamiento con testosterona. La edad media de inicio de tratamiento fue de $16,48 \pm 2,64$ años. Siendo el mínimo de 13,16 y el máximo de 23,09 años durante nuestro seguimiento.



Figura 5.2.: Número de pacientes que llevaron o no tratamiento

5.1.4. Parámetros antropométricos

Se presentan las medidas de peso, talla, índice de masa corporal y perímetro cefálico a los 10 y 18 años.



Figura 5.3. Media del peso a los 10 y 18 años

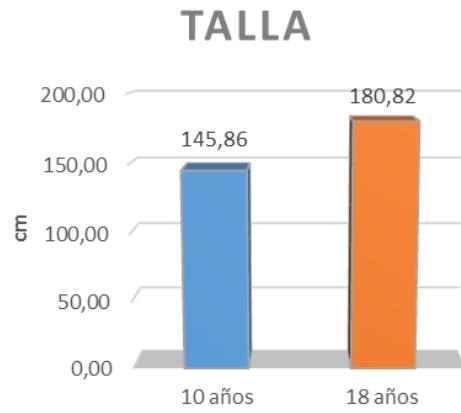


Figura 5.4. Media de talla a los 10 y 18 años

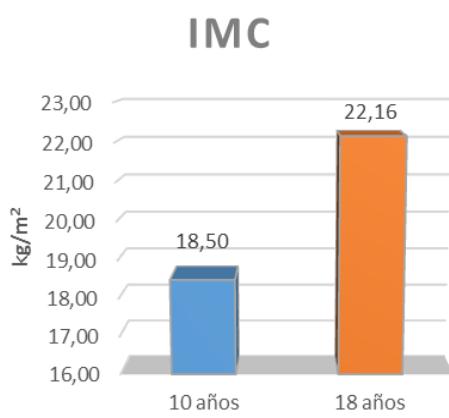


Figura 5.5. Media del IMC a los 10 y 18 años

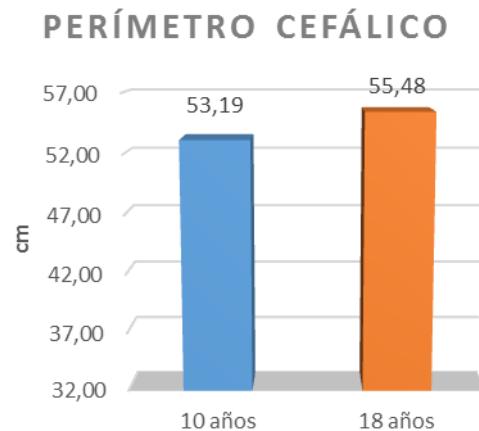


Figura 5.6. Media del PC a los 10 y 18 años

	Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.
Peso 10 años (kg)	39,40	37,50	7,04	25,40	51,80
Peso 18 años (kg)	71,82	73,00	14,24	49,90	97,60
Talla 10 años (cm)	145,86	145,85	6,41	134,60	157,50
Talla 18 años (cm)	180,82	181,70	6,37	171,70	192,10
IMC 10 años (kg/m²)	18,50	18,81	2,18	14,02	21,29
IMC 18 años (kg/m²)	22,16	22,77	3,90	16,17	29,70
PC 10 años (cm)	53,19	53,00	1,20	51,00	55,60
PC 18 años (cm)	55,48	55,10	1,09	54,50	57,00

Tabla 5.3. : Descriptiva de peso, talla, IMC y PC a los 10 y 18 años

En esta tabla y en este gráfico vemos las medias y desviaciones estándar de la edad cronológica y la edad ósea a la edad de 10 años y 18 años respectivamente.

	Media	DE
Edad cronológica 10 años	10,07	0,065
Edad ósea 10 años	9,53	1,365
Edad cronológica 18 años	17,98	0,064
Edad ósea 18 años	17,38	0,177

Tabla 5.4.: Descriptivo edad cronológica y edad ósea a los 10 y 18 años

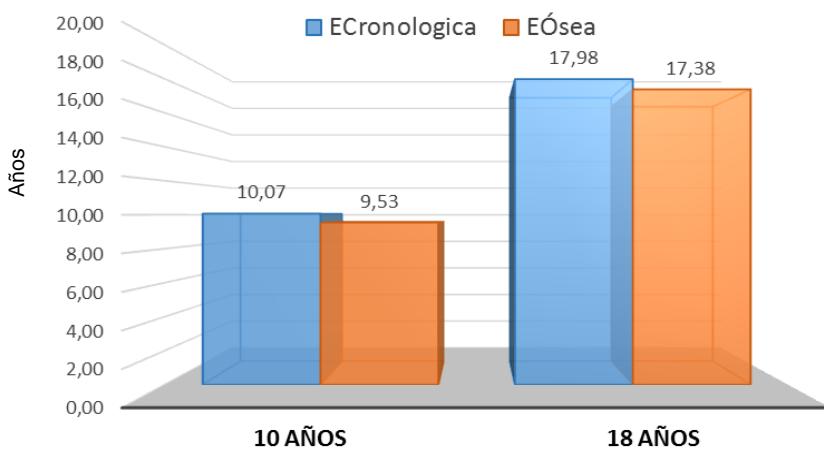


Figura 5.7. Descriptivo edad cronológica y ósea a los 10 y 18 años

La pubertad (definida cuando volumen testicular es de 4 cc) se inicia a los $13,02 \pm 1,20$ años. 3 de los pacientes presentaron pubertad a una edad >14 años, mientras que ninguno presentó pubertad a una edad <9 años. El volumen testicular máximo alcanzado es de $6,13 \pm 2,80$ cc.

Edad inicio pubertad (años)	Volumen testicular máximo (cc)
Media	13,02
Mediana	13,00
DE	1,20
Mínimo	10,90
Máximo	16,00
	6,13
	5,50
	2,80
	3,00
	15,00

Tabla 5.5.: Edad al inicio de la pubertad y volumen testicular máximo alcanzado

5.1.5. Valoración neurocognitiva

En relación al cociente intelectual a los 10, 15 y 18 años en el test psicológico WISC, se obtuvo un resultado de $88,53 \pm 8,23$; $91,85 \pm 15,35$; y $111,83 \pm 10,03$ respectivamente.

	Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.
WISC CI 10 años	88,53	88,00	8,23	76,00	105,00
WISC CI 15 años	91,85	91,00	15,35	55,00	116,00
WISC CI 18 años	111,83	113,50	10,03	91,00	126,00

Tabla 5.6: Descriptivo test WISC cociente intelectual a los 10, 15 y 18 años

En relación al nivel de estudios conseguidos previo al alta (16-18 años), tenemos datos de 19 pacientes. Se obtiene que la mayoría obtiene un nivel de Formación profesional (9 pacientes=32,1%), mientras que sólo un paciente (3,6%) inicia una licenciatura.

El paciente que inicia una licenciatura fue diagnosticado al nacimiento y presenta un cariotipo XXY.

De los pacientes diagnosticados posteriormente al nacimiento, 1 tiene Educación secundaria obligatoria (ESO), 2 han conseguido nivel de Formación profesional, y 1 desconocemos el dato.

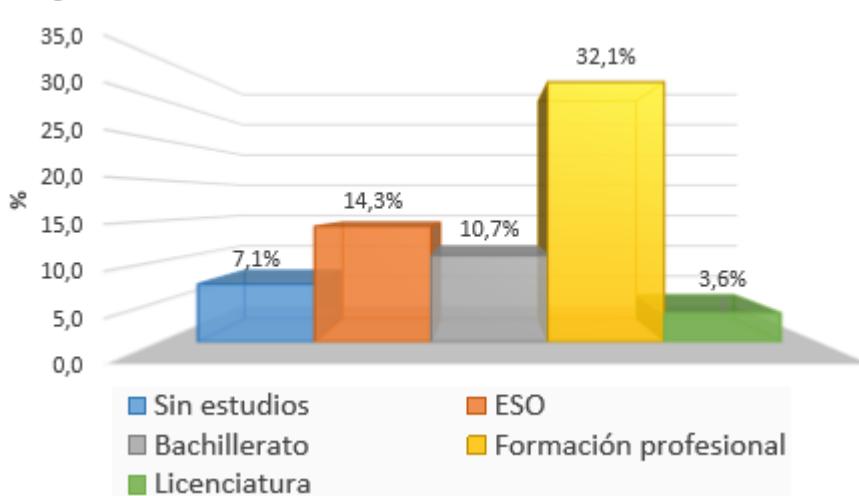


Figura 5.8. Nivel de estudios conseguido

5.2. ESTUDIO ANALÍTICO

5.2.1. Datos antropométricos

a) Peso, talla, IMC, perímetro cefálico

Se ha estudiado la variación de las desviaciones estándar concurridas para los datos antropométricos en pacientes a los 10 y a los 18 años.

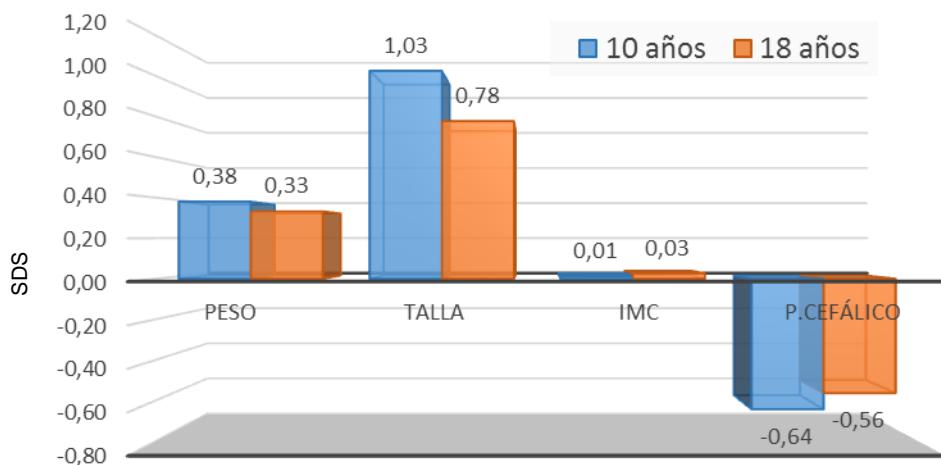


Figura 5.9.: Variación en SDS del peso, talla, IMC y PC de los pacientes SK respecto a la población general a los 10 y 18 años

Comparando a los pacientes SK con la población general, vemos que los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan una talla y un peso por encima de la media poblacional y un perímetro cefálico menor. Estas diferencias disminuyen con la edad. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas ni en el peso ($p=0,820$), ni en la talla ($p=0,207$) ni en IMC ($p=0,949$) ni en el perímetro cefálico ($p=0,612$).

b) Talla genética vs talla final

Se quiere saber si la talla genética calculada es similar la talla alcanzada a edad adulta (18 años). En esta tabla y esta gráfica vemos que la talla real alcanzada ($180,82 \pm 6,37$ cm) es mayor a la talla genética ($173,14 \pm 5,27$ cm), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,00$).

	Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.
Talla a los 18 años (cm)	180,82	181,70	6,37	171,70	192,10
Talla genética (cm)	173,14	173,75	5,27	165,00	182,50

Tabla 5.7. Descriptivo de talla a los 18 años y talla genética

Talla y talla genética a los 18 años

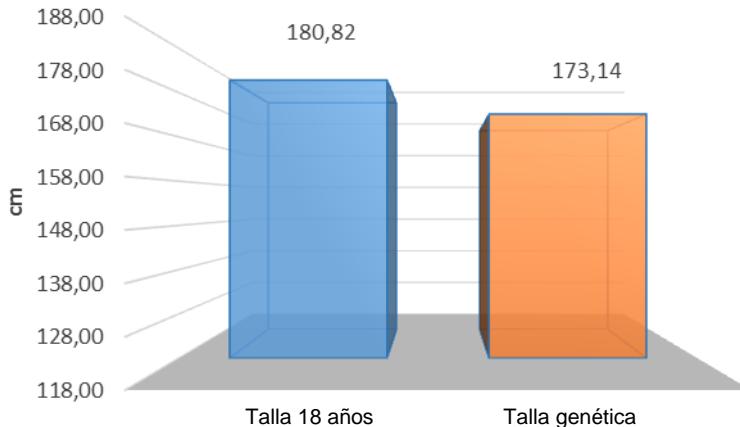


Figura 5.10. Media de talla a los 18 años y talla genética

Además se quiere comparar la talla a los 10 años, a los 18 años y la talla genética, medidas en desviaciones estándar respecto a la población general, para ver si estas diferencias se encuentran también prepuberalmente.

Se detectan diferencias estadísticamente significativas entre las desviaciones estándar de la talla en pacientes a los 10 años y la talla genética ($p=0,00$) y entre las desviaciones estándar de la talla en pacientes a los 18 años y la talla genética ($p=0,001$). No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre las desviaciones estándar de la talla en pacientes a los 10 y a los 18 años ($p=0,207$).

	Media	DE
Talla genética en DE	-0,51	0,87
Talla en DE a los 10 años	0,92	1,06
Talla en DE a los 18 años	0,65	0,99

Tabla 5.8. Descriptivo de la talla a los 10 años, 18 años y talla genética en DE

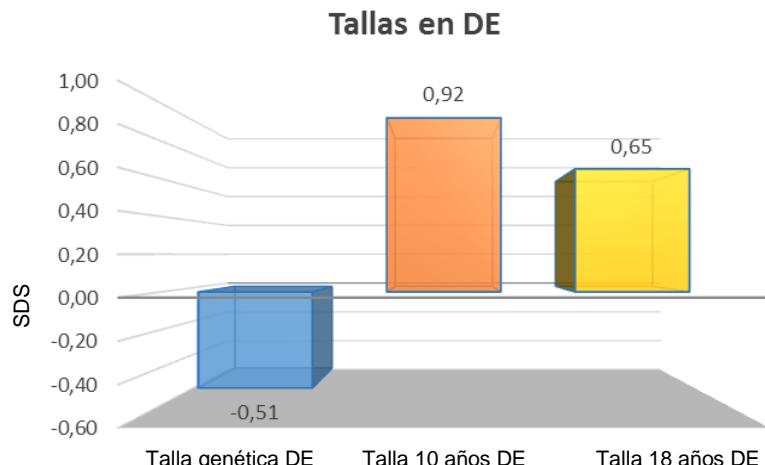


Figura 5.11. Media de las SDS de la talla a los 10 años, 18 años y talla genética

A continuación, se estudia la relación existente entre la talla final del paciente a los 18 años con respecto a la talla genética.

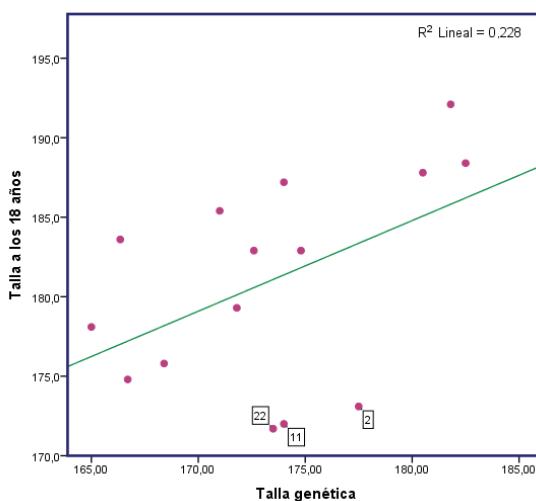


Figura 5.12. Relación total talla 18 años y talla genética

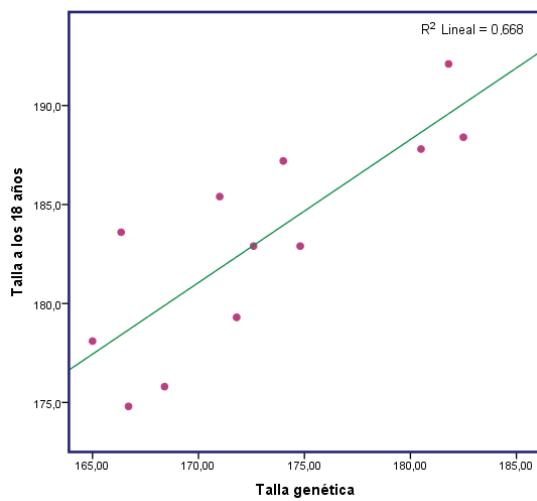


Figura 5.13. Relación talla 18 años y genética
(sin 3 pacientes con valores extremos)

Analizando todos los pacientes, encontramos una relación débil entre la talla a los 18 años y la talla genética (no existe relación lineal), no obstante, mirando las rectas de regresión, intuimos una relación más fuerte sin contar con los 3 individuos etiquetados, ya que éstos presentan una diferencia importante entre la talla a los 18 años y la talla genética, esta última mayor.

Realizando el mismo análisis pero sin estos tres pacientes que tienen valores muy alejados del resto, sí encontramos relación lineal entre la talla del paciente a los 18 años con respecto a la talla genética, siendo significativa.

c) Edad cronológica vs edad ósea

Se presentan una gráfica y una tabla en las que se ven las diferencias observadas entre la edad cronológica y la edad ósea en cada paciente ($n=16$) a los 10 años de edad. Una diferencia de -1 de la edad ósea con respecto a la edad cronológica se considera edad ósea retrasada, mientras que una diferencia de +1 se considera edad ósea adelantada. Considerando esta diferencia de -1 +1, vemos que en 2 pacientes la edad ósea está adelantada, mientras que en 8 de ellos está retrasada. En 6 de ellos la edad ósea es acorde a la edad cronológica. Haciendo la media de todos los pacientes, vemos que a los 10 años, la edad ósea está ligeramente retrasada ($-0,54 \pm 1,45$), al igual que a los 18 años ($-0,60 \pm 0,11$), aunque la diferencia no es clínicamente valorable como retrasada, ya que no es mayor a -1.

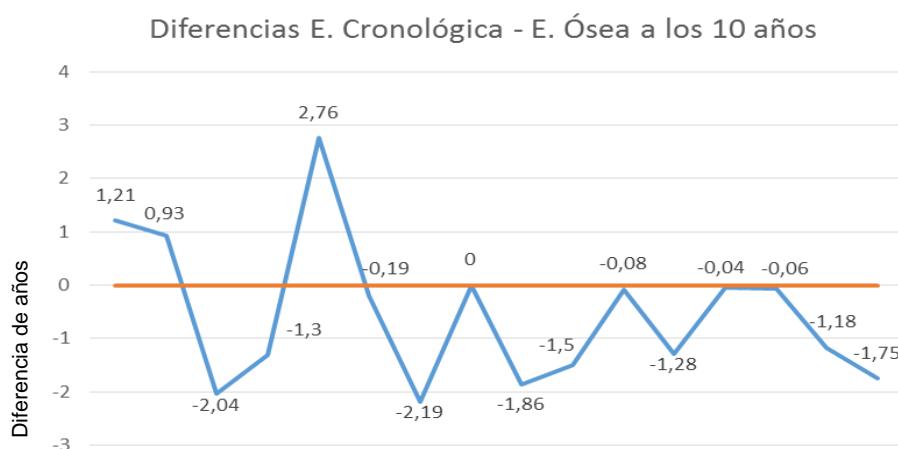


Figura 5.14. Diferencia entre edad cronológica y edad ósea a los 10 años

	Media	DE
Diferencia edad ósea-cronológica 10 años	-0,54	1,45
Diferencia edad ósea-cronológica 18 años	-0,60	0,11

Tabla 5.9. Descriptivo de la diferencia de edad ósea-cronológica 10 y 18 años

A los 18 años, en los 2 pacientes en los que se les realizó edad ósea, la edad ósea es acorde a la edad cronológica en ambos casos.

Edad cronológica 18 años	Edad ósea 18 años	Diferencia
17,93	17,25	0,68
18,02	17,5	0,52

Tabla 5.10. Diferencias entre edad cronológica y edad ósea a los 18 años

5.2.2. Datos analíticos hormonales

Se estudia la variación entre las hormonas LH, FSH, y Testosterona basales en pacientes a los 10 y a los 18 años (última analítica de la que disponemos antes del alta).

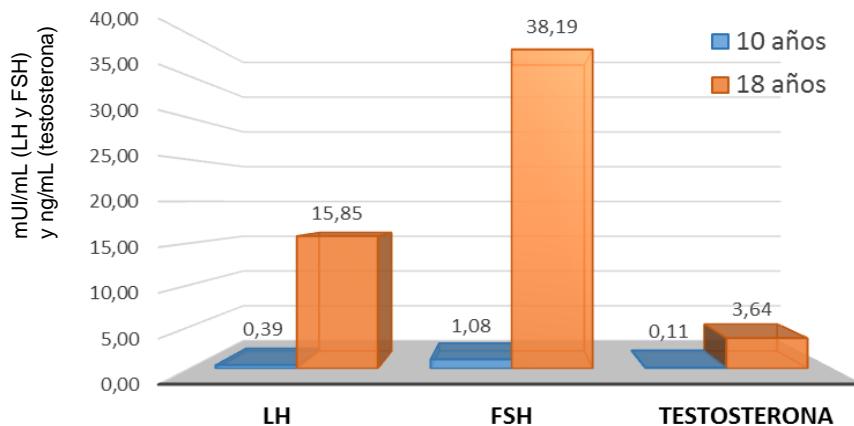


Figura 5.15. Media de las hormonas basales a los 10 y 18 años

	Prepuberal		Postpuberal	
	Media	DE	Media	DE
LH (mUI/mL)	0,39	0,54	15,58	11,62
FSH (mUI/mL)	1,08	1,01	38,19	22,83
Testosterona (ng/mL)	0,11	0,13	3,64	1,41

Tabla 5.11. Descriptivo de las hormonas pre y postpuberales

Se ve que las hormonas LH, FSH, y Testosterona basales en pacientes con síndrome de Klinefelter se incrementan en gran medida tras la pubertad, en especial, la hormona FSH. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,00$).

Por otra parte, se estudia la variación entre los valores máximos de las hormonas LH, FSH en el test LHRH en pacientes a los 10 y a los 18 años.

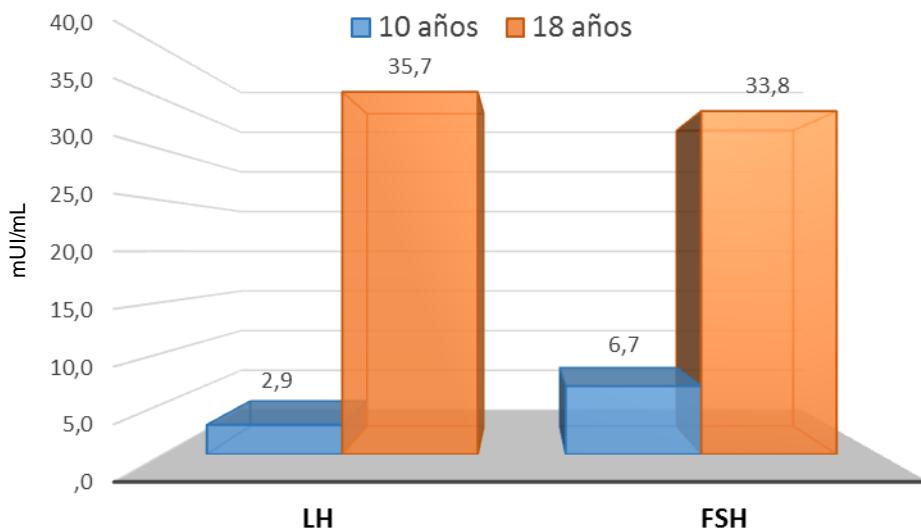


Figura 5.16. Media de los valores máximos hormonales en test LHRH a los 10 y 18 años

Los valores se incrementan en gran medida con el paso de los años, se ven diferencias en ambas, siendo significativo el aumento de LH ($p=0,042$), y no significativo el de FSH ($p=0,068$).

Analizando solo los pacientes que llevaron tratamiento con testosterona vemos que, tras la instauración del mismo, la testosterona total aumenta (de $3,77 \pm 1,47$ a $4,98 \pm 3,21$ ng/mL), lo que produce un feed-back negativo que hace que tanto la LH como la FSH disminuyan, disminuyendo sus valores ($18,11 \pm 12,10$ a $14,50 \pm 7,09$ y $44,76 \pm 20,05$ a $36,26 \pm 17,38$ mUI/mL respectivamente).

	Pretratamiento		Postratamiento	
	Media	DE	Media	DE
LH (mUI/mL)	18,11	12,10	14,50	7,09
FSH (mUI/mL)	44,76	20,05	36,26	17,38
Testosterona (ng/mL)	3,77	1,47	4,98	3,21

Tabla 5.12: Valores hormonales pre y postratamiento

5.2.3. Datos test psicológicos

a) Variación en WISC a los 10 y a los 18 años

Analizamos la variación de las desviaciones estándar en las variables empleadas en los test psicológicos en pacientes a los 10 y a los 18 años.

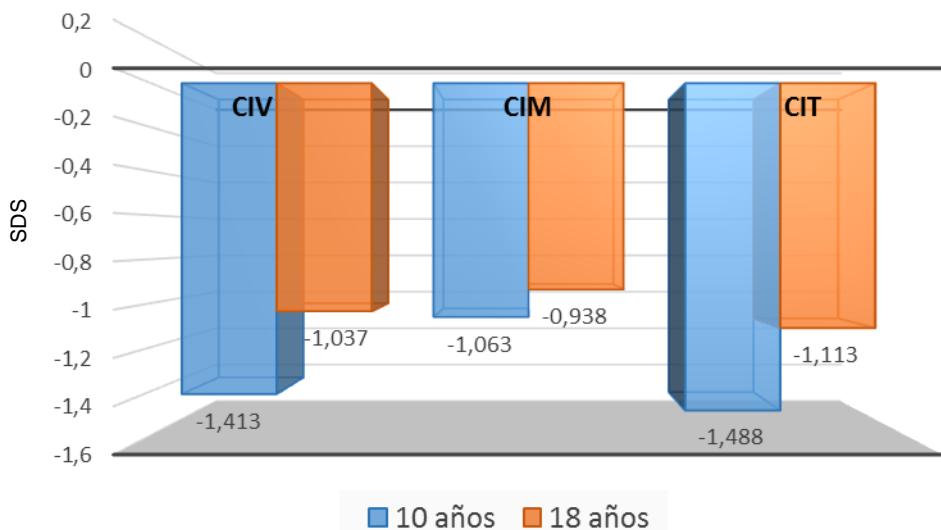


Figura 5.17. Variación en SDS de los cocientes intelectuales de pacientes SK con respecto a la población general a los 10 y 18 años

Los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan cocientes intelectuales menores a la media de la población general. Estas diferencias disminuyen con la edad. Además vemos que la diferencia con la media poblacional es mayor en el Cociente Intelectual Verbal que en el Cociente Intelectual Motor, tanto a los 10 como a los 18 años. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas ni a nivel del CIV ($p=0,087$) ni del CIM ($p=0,718$) ni del CIT ($p=0,160$).

- b) Variación de WISC a los 10 y a los 15 años en pacientes diagnosticados al nacer respecto a pacientes diagnosticados posteriormente

Para el estudio se incluye a los 28 pacientes ya explicados anteriormente.

Primero se analiza la variación de las desviaciones estándar en las variables empleadas en los test psicológicos en pacientes a los 10 años según si el diagnóstico fue desde el nacimiento o posteriormente.

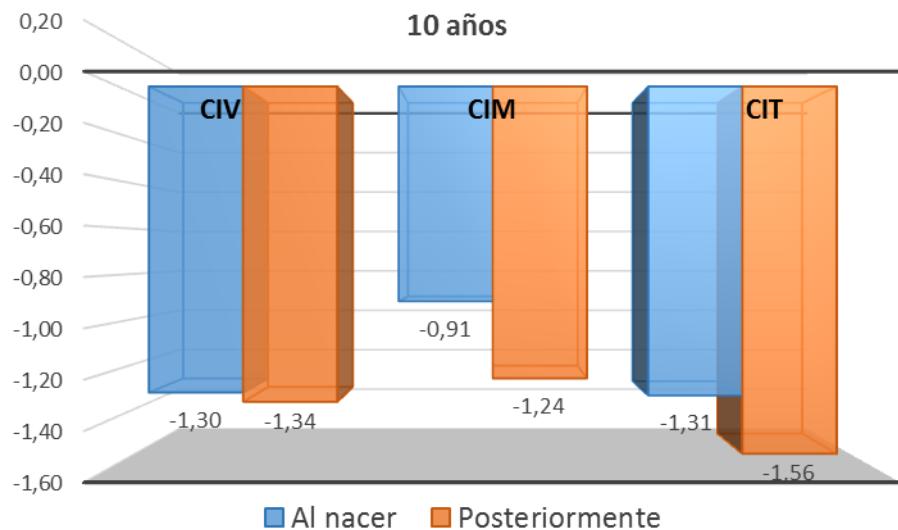


Figura 5.18. Variación de cocientes intelectuales según momento de diagnóstico a los 10 años

Los pacientes de 10 años con síndrome de Klinefelter presentan cocientes intelectuales menores a la media de la población general, estos cocientes son algo mayores en aquellos pacientes a los que se les diagnosticó la enfermedad en el momento del nacimiento. Sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas ni a nivel del CIV ($p=0,480$) ni del CIM ($p=0,376$) ni del CIT ($p=1,000$).

Finalmente se analiza la variación de las desviaciones estándar en las variables empleadas en los test psicológicos en pacientes a los 15 años según si el diagnóstico fue al nacer o posteriormente.

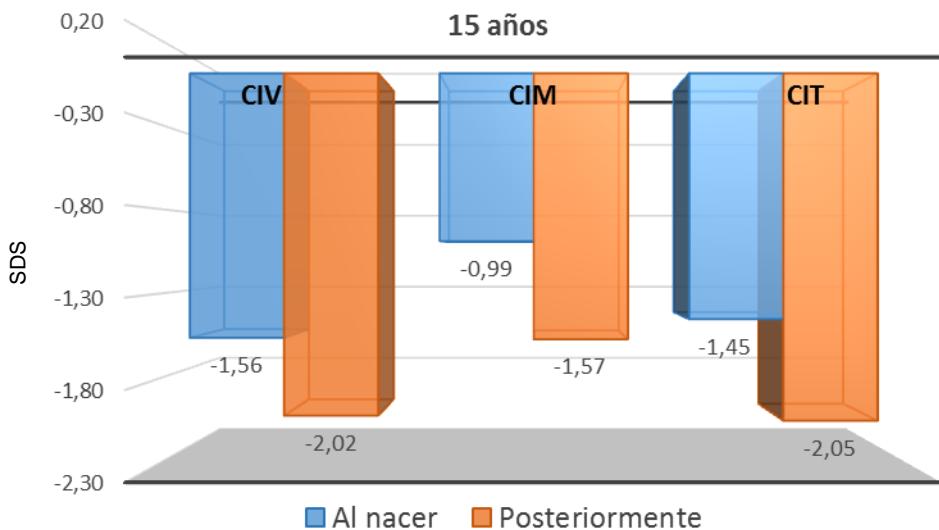


Figura 5.19. Variación de cocientes intelectuales según momento de diagnóstico a los 15 años

Los pacientes de 15 años con síndrome de Klinefelter presentan cocientes intelectuales menores a la media de la población general, estos cocientes son algo mayores en aquellos pacientes a los que se les diagnosticó la enfermedad en el momento del nacimiento, estas diferencias se acentúan en comparación con los pacientes a los 10 años. Sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas ni a nivel del CIV ($p=0,381$) ni del CIM ($p=0,214$) ni del CIT ($p=0,223$).

6. DISCUSIÓN

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

La mayoría de los pacientes con Síndrome de Klinefelter presentan cariotipo 47, XXY³, acorde con lo encontrado en nuestra muestra en la que un 75% presentaban esta genética. 20 de los pacientes fueron diagnosticados al nacimiento, 19 tras observarse cromatina de Barr + en el cribado neonatal y 1 por presentar hipospadias y criptorquidia al nacimiento, lo que hizo sospechar un SK, ya que ambas características se han descrito asociadas al SK⁹. Los 2 pacientes diagnosticados posteriormente al nacimiento por retraso psicomotor y/o del lenguaje fueron a las edades de 4 y 11 años. Los pacientes diagnosticados por fenotipo peculiar fueron a los 9 y 14 años, este último presentaba en TAC craneal atrofia subcortical difusa. Se han descrito alteraciones a nivel cerebral en pacientes con SK y algunos estudios han demostrado una preservación del volumen de sustancia gris asociado con el reemplazo hormonal de testosterona en pacientes con SK apoyando esta teoría hormonal⁶⁵. Más allá de estas observaciones, la posible relación entre la influencia de testosterona y los cambios estructurales cerebrales requiere de mayores investigaciones para establecer una asociación causal determinada. En nuestra muestra (seguimiento hasta que son dados de alta a la especialidad de Endocrinología) solo el 62,5% de los pacientes recibieron tratamiento con testosterona, y la edad media de inicio del tratamiento fue de 16,48 años, lo que contrasta con la bibliografía, ya que muchos de los autores abogan por comenzar el tratamiento cuando se inicia la pubertad⁵⁷. En nuestra muestra, por tanto, se tiende a realizar controles hasta que los niveles de testosterona se sitúan por debajo de los límites normales (adolescencia tardía-edad adulta)⁶⁶.

Por otra parte, desde mediados de la década de los años 70, la edad de la maternidad no ha cesado de incrementarse en Europa. El límite superior de edad a partir del cual se considera a la paciente gestanteañosa, ha ido variando a lo largo de la historia y aún hoy en día sigue siendo un importante motivo de controversia. En la actualidad la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) establece el límite en los 35 años⁶⁷. En algunos estudios se ha visto que la edad materna podría ser un factor predisponente para SK¹. En nuestra muestra la edad media de la edad materna fue de 31,42 años, por lo que no podemos descartar la influencia de la edad materna, pero no podemos concluir asociación causal evidente.

6.2. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS AUXOLÓGICOS

El peso, longitud y perímetrocefálico al nacimiento se sitúan dentro de los valores normales de la población, tal y como se esperaba⁹.

Posnatalmente, es bien conocido que tanto el peso como la talla son, en general, mayores a los de la población general⁶. En nuestra muestra a los 10 y 18 años, encontramos esta diferencia, sobre todo en la infancia, disminuyéndose la diferencia en la edad adulta. En línea con la talla final alta que presentan estos pacientes, en nuestro estudio vemos que esta talla es mayor a la esperada por la talla genética, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,00$). Además, comparando la talla a los 10 y a los 18 años en DE con la talla genética en DE también vemos diferencias estadísticamente significativas, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los 10 y los 18 años, lo que indica que la talla alta es constante durante el seguimiento evolutivo de los pacientes SK. Sin embargo esto no sucede en todos los pacientes; de los 15 pacientes de los que disponemos datos tanto de la talla genética como de la talla adulta, vemos que en 3 de ellos es menor la talla a los 18 años que la talla genética. En ninguno de los 3 casos recibieron tratamiento, lo que contrasta con la creencia de que el inicio de tratamiento de forma precoz, hace posible un crecimiento más normal⁶⁸. Podemos descartar asociación con la presencia de isocromosoma Xq, asociada a SK con baja talla¹⁰, ya que uno de ellos se trataba de un mosaico, y los otros 2 presentaban cariotipo 47,XXY.

En contraste, encontramos que el perímetrocefálico se sitúa por debajo de la media de la población general. En la bibliografía encontramos que el PC suele estar dentro de los valores normales³; en nuestra muestra esta diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que sería interesante valorar esta asociación si aumentamos el tamaño muestral.

En relación a la pubertad, hay controversia de opiniones, si bien en los últimos años, el motivo principal de diagnóstico de pacientes SK adolescentes, es el retraso puberal. En nuestra población la edad media de inicio puberal en varones se sitúa entre los 12 y los 14 años de media⁶⁹. En nuestra muestra la edad media de inicio de la pubertad fue de 13 años, no habiendo ningún caso de pubertad precoz (<9 años) pero sí 3 casos de pubertad retrasada, ya que se produjo a una edad mayor a los 14 años. En esta línea, en nuestros pacientes vemos que en 8 de los 16 pacientes de los que disponemos datos de la edad ósea a los 10 años,

presentaron edad ósea retrasada respecto a la edad cronológica (>1 año), estando adelantada solo en 2 de los casos ($>+1$ año). Sería interesante a este respecto investigar la asociación con un número mayor de pacientes.

El volumen testicular máximo medio de nuestros pacientes fue de aproximadamente 6 cc (los valores normales de la población adulta se sitúan en torno a 15-20 cc), evidenciándose la atrofia testicular que presentan estos pacientes, ampliamente descrita en la literatura en pacientes SK, que es progresiva de acuerdo a los descensos consecutivos de testosterona⁷⁰.

6.3. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HORMONALES

El SK es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo en el varón. En esta situación existe una actividad prepuberal hipotálamo-hipófisis normal. Las gonadotropinas (FSH y LH) están elevadas a partir de la pubertad, por la pérdida del feedback negativo de la testosterona, ya que los pacientes SK presentan insuficiencia testicular, por lo que no presentan el incremento puberal de testosterona característico de los varones normales⁷⁰.

En nuestro estudio, vemos que las hormonas LH, FSH y testosterona prepuberales son adecuadamente bajas para la edad. Tras la pubertad, tanto la LH como la FSH están aumentadas con respecto a los valores normales de nuestro laboratorio. La testosterona se sitúa dentro de los valores normales, pero en límites inferiores de la normalidad. Esto podría deberse a que a la edad a la que disponemos de los valores de las analíticas (16-18 años), la testosterona está todavía progresivamente haciéndose insuficiente; sin embargo, en los siguientes años, la testosterona se hace irremediablemente insuficiente⁷⁰. Si analizáramos la respuesta a la hCG de la testosterona sería esperable que su respuesta fuera débil¹⁵, lo contrario que sucede al analizar la respuesta de LH y FSH al test LHRH, ya que en este caso la respuesta está aumentada como hemos comprobado en nuestro estudio.

Al analizar a los pacientes que llevaron tratamiento con testosterona vemos que uno de los objetivos del mismo en nuestros pacientes se cumple. A la vez que aumenta la testosterona total, se observa una disminución de la LH y la FSH debido al *feedback* negativo que produce la testosterona sobre el eje hipotálamo-hipofisario.

6.4. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS NEUROCOGNITIVOS

La inteligencia de los SK suele ser normal, pero la puntuación global del cociente intelectual puede estar levemente disminuida^{5,29}, sobre todo por la afectación del área verbal^{22,25,31,32,33}. Sin embargo cabe señalar que las puntuaciones del IQ varían dependiendo de la población o del método de recogida de los sujetos²². En nuestro estudio, vemos que, aplicando la escala Weschler a los 10 y a los 18 años a todos los pacientes, el cociente intelectual total es menor respecto a la media de la población general, y aunque no sea significativo (quizá por un pequeño tamaño muestral), hay una diferencia importante, mayor a los 10 años. Esto contrasta con el estudio de Geschwind et al, 2000¹⁸, el cual sugiere que las diferencias cognitivas entre los pacientes SK y la población general aumenta con la edad. Para ver si esta diferencia se cumple tanto en los pacientes diagnosticados al nacimiento como posteriormente al nacimiento, los analizamos por separado. Evolutivamente, el CIT se mantiene estable entre los 10 y los 15 años en los pacientes diagnosticados al nacimiento, mientras que en los pacientes diagnosticados posteriormente al nacimiento, el CIT disminuye conforme se hacen más mayores, llegando a ser >-2 DE en ese grupo a los 15 años. Esto confirmaría las sospechas de Geschwind et al, 2000¹⁸. De cualquier forma, tanto a los 10 como a los 15 años, el cociente intelectual en los pacientes diagnosticados al nacer es menor a la media poblacional, siendo aún menor el de los pacientes diagnosticados posteriormente al nacimiento. Por tanto, podríamos concluir como sugería Boada et al, 2009²⁴ que la variabilidad de cociente intelectual observada entre estudios podría deberse a la no distinción entre sujetos diagnosticados al nacimiento y sujetos con un diagnóstico tardío.

Asimismo, la escala Weschler nos permite distinguir entre cociente intelectual verbal y manipulativo. En nuestro estudio vemos que el área del lenguaje es la más alejada a la media de la población general. Analizando por separado los pacientes diagnosticados al nacer (a los que se realizó un seguimiento y tratamiento oportuno desde el principio) y a los que se les diagnosticó posteriormente, vemos que el hecho de instaurar un tratamiento precoz, mejora a corto plazo (10 años) el cociente intelectual manipulativo, no así tanto el verbal. Sin embargo, vemos que durante el seguimiento, a los 15 años, el área del lenguaje también mejora considerablemente. Estos datos observados en nuestro estudio, ya han sido evidenciados anteriormente en numerosos estudios^{31,32,33} que apuntan que un 70-80% de los pacientes SK presentan dificultades en el área del lenguaje, sobre todo en la producción del lenguaje, más que en el lenguaje receptivo. Este

retraso en el área del lenguaje se suele evidenciar desde pequeños, presentando un retraso en la adquisición del habla⁴, persistiendo dificultades a lo largo de los años, tanto en la infancia³⁵, como en la adolescencia^{37,38,39}.

Rovet et al, 1996⁴⁰ sugieren que durante la adolescencia las dificultades de aprendizaje se hacen todavía mayores, obteniendo un rendimiento escolar menor, sobre todo en las tareas que implican el uso del lenguaje directa o indirectamente. En nuestro estudio quisimos ver si estas dificultades en el aprendizaje podían resultar en un fracaso escolar. Para ello, se recogieron datos sobre el nivel de estudios conseguidos previo al alta (16-18 años), evidenciándose que un 20,4% obtenían primera etapa de educación secundaria o inferior, un 42,8% obtenían bachillerato o Formación profesional, mientras que solo un 3,6% obtenían educación superior (licenciatura). Comparando nuestros datos con los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística en 2016, y teniendo en cuenta que nuestros pacientes se encuentran aproximadamente en el grupo de edad de 25-34 años en la actualidad, vemos que una menor proporción de nuestros pacientes se queda en escalones inferiores de estudios, sin embargo, solo una pequeña proporción consigue estudios superiores. Por tanto, nuestros pacientes tienden a realizar estudios intermedios. Asimismo cabe resaltar que la mayoría de pacientes que realiza Formación Profesional, se trata de grados sobre administrativa, mecánica, electricidad e informática, lo que concuerda con esa menor capacidad que poseen en tareas verbales, y no tanto en tareas mecánicas/numéricas.

Valorando si el momento de diagnóstico tiene influencia sobre el nivel de estudios conseguidos, vemos que el paciente que inicia una licenciatura fue diagnosticado al nacimiento y presenta un cariotipo 47,XXY, mientras que de los pacientes diagnosticados posteriormente al nacimiento, 1 tiene Educación Secundaria Obligatoria (ESO), 2 han conseguido nivel de Formación profesional, y 1 desconocemos el dato. Por tanto, y aunque teniendo pocos pacientes, sí podríamos ver una asociación entre ser diagnosticado al nacimiento y conseguir estudios más altos.

De todas formas habría que tenerse en cuenta, que tras nuestro seguimiento a los 18-20 años, ha podido haber pacientes que después de realizar un grado de Formación Profesional, realice estudios superiores, lo que sería interesante de analizar en próximos estudios.

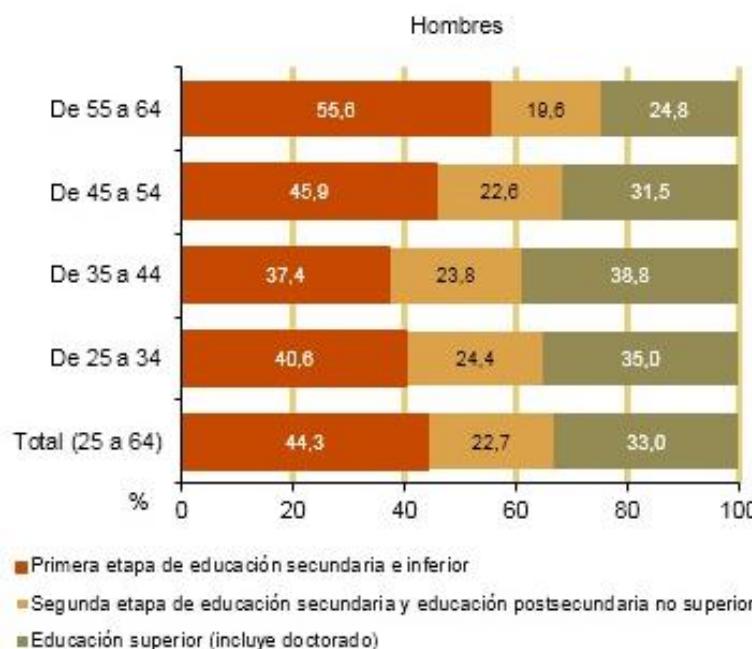


Figura 6.1. Nivel de formación de la población adulta por grupos de edad. De: Instituto Nacional de Estadística. CNED-2016.

En relación a las funciones ejecutivas y conductuales, se han descrito en estos niños dificultades atencionales³³ hiperactividad⁴⁵, con conductas pasivas en contraposición a episodios de ira y cambios de humor, con disfunción en el componente inhibitorio, en posible relación con un menor volumen del lóbulo frontal^{4,46}. En la adolescencia, se suelen mostrar apáticos, inseguros, con baja autoestima, asociando las alteraciones conductuales que ya presentaban en la niñez, dando lugar a dificultades adaptativas y de interacción social⁴⁷, incluso desórdenes psiquiátricos^{4,47,48,49}. En nuestro estudio, todos estos datos son difíciles de recoger ya que son bastante subjetivos. Pero en líneas generales, sí se reseñaban en las historias de los niños “rabietas”, problemas de conducta y adaptación en el colegio, agresividad, hiperactividad, dificultades en la atención, en contraposición con niños serios, tímidos, inseguros, y negativistas. En adolescentes, evidenciamos que muchos de los niños repitieron curso, necesitaron apoyo extraescolar, y presentaron gran variedad de trastornos conductuales tales como inhibición, inquietud, lentitud y torpeza psicomotriz, timidez, inseguridad, fuerte carácter, agresividad, y dificultades de adaptación social.

7. LIMITACIONES

Nuestro estudio cuenta con un relativo pequeño tamaño muestral (N=24), lo que hace que la mayoría de las diferencias observadas en los análisis estadísticos realizados, no sean significativas.

En parte esto se debe a que los pacientes controlados en el Centro Andrea Prader (de donde recogimos la muestra inicial) proceden tanto de la Comunidad de Aragón como de otras comunidades españolas, por lo que un cierto número de pacientes de los 68 iniciales que disponíamos, no poseen historia clínica en nuestro hospital ni fueron seguidos en consultas de Endocrinología Pediátrica, no pudiendo obtener datos acerca de la auxología de los mismos.

Respecto de los pacientes diagnosticados posteriormente al nacimiento, su tamaño muestral fue muy limitado (N=8: 4 en la muestra general más 4 añadidos de los que no disponíamos datos antropométricos y hormonales, pero de los que sí disponíamos de datos del desarrollo neurocognitivo), ya que la mayoría de pacientes diagnosticados en los años 1980-1997 incluidos en el estudio, fueron diagnosticados gracias al cribado neonatal cromatina de Barr positiva. Asimismo, de estos pacientes diagnosticados posteriormente, solamente disponemos datos a partir de la fecha de su diagnóstico, lo cual ha limitado la posibilidad de poder analizar la evolución antropométrica, hormonal y neurocognitiva de los mismos.

También hay que tener en cuenta el posible sesgo de selección que pueda existir, pues se han incluido únicamente niños controlados en el Centro Andrea Prader y la consulta de Endocrinología Pediátrica, por lo que quizás esta muestra presente diferencias con el total de la población pediátrica que presente Síndrome de Klinefelter y que no acuda a este tipo de controles.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, existen parámetros que no se han podido añadir. En la recogida de datos antropométricos a los 10 y 18 años, y neurocognitivos a los 10,15 y 18 años, aunque los controles en general son anuales, hay pacientes que no acudían en ese año concreto. Asimismo, las radiografías para valorar la edad ósea no se realizan anualmente, por lo que, por ejemplo a los 10 años tenemos los datos de 16 pacientes. De cualquier manera, para disminuir en la medida de lo posible esta limitación, elegimos las edades de 10,15 y 18 años ya que eran las edades prepuberales y postpuberales de las que más datos disponíamos. Asimismo, para valorar las alteraciones morfológicas cerebrales y la posible lateralización de estos

pacientes evidenciadas en algunos estudios (mayor tamaño lóbulo occipital y menor de frontal y temporal), necesitaríamos realizarles RMN cerebrales a todos, lo que es inviable en la práctica clínica.

8. CONCLUSIONES

1. La mayoría de pacientes con SK presentan un cariotipo 47,XXY.
2. El cociente intelectual (sobre todo el área verbal) de los pacientes afectos de SK es menor al de la media de la población general.
3. El cociente intelectual de los pacientes afectos de SK es mejor en aquellos casos diagnosticados al nacimiento que los diagnosticados posteriormente. Esta diferencia existe tanto a edad prepuberal como a edad adulta, siendo mayor a edad prepuberal.
4. Los pacientes SK obtienen en su mayoría nivel de estudios intermedios, siendo una pequeña minoría los que inician estudios superiores.
5. La talla de pacientes SK es mayor al de su talla genética y al de la media de la población general.
6. Respecto a las hormonas sexuales, se aprecia un hipogonadismo hipergonadotropo, que no se puede diagnosticar hasta que se inicia la pubertad.
7. Los pacientes estudiados en esta cohorte presentan un inicio de pubertad a los 13 años, considerada normal, sin conseguir un adecuado desarrollo posterior.

9. FUTURAS INVESTIGACIONES

Los pacientes diagnosticados más recientemente (sin disponer del “screening” de cromatina de Barr en nuestro hospital), de los que no disponíamos apenas datos a partir de los 10 años, podrán ser incluidos en nuestro estudio en los próximos años, pudiéndose ampliar la cohorte de pacientes disponibles, sobre todo de pacientes diagnosticados posteriormente al nacimiento, haciendo posible un mejor análisis comparativo de la evolución de estos pacientes.

Asimismo, sería interesante que los pacientes procedentes de fuera de la Comunidad de Aragón, pudieran traer informes anuales al Centro Andrea Prader sobre sus datos antropométricos y hormonales, para poder ampliar su estudio y ver su evolución holística.

De esta manera, la realización de estudios de seguimiento prospectivos a largo plazo de estos pacientes nos permitirá confirmar si existe asociación entre el diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes, con un mejor desarrollo antropométrico, hormonal y neurocognitivo, pudiéndose plantear la necesidad de incluir en la cartera de servicios de los hospitales la prueba de “screening” al nacimiento con la cromatina de Barr.

Como sugerencia para futuros estudios sería interesante analizar los datos antropométricos anualmente y de los datos neurocognitivos a las edades indicadas por los test de valoración neurocognitiva, para ver una evolución más detallada de los mismos.

También sería útil hacer una comparativa de pacientes que llevaron o no tratamiento con testosterona, viendo la distinta evolución de los 2 grupos, tanto a nivel auxológico como puberal como emocional/conductual/cognitivo y valorando si se puede establecer un momento adecuado para iniciar el tratamiento, ya que como hemos visto, se trata de un tema controvertido en la literatura.

Además de los datos de LH, FSH y testosterona, podrían recogerse más datos hormonales tales como estradiol (para valorar la relación estradiol/testosterona), testosterona libre, SHBG, inhibina B y hormonas tiroideas, que se han descrito alterados en estos pacientes. Otros parámetros analíticos como colesterol, triglicéridos y calcio y fósforo podrían recogerse para analizar si existe riesgo metabólico aumentado en estos pacientes, y para evaluar el riesgo aumentado de osteoporosis

que presentan. En esta línea, también se podría incorporar y recoger datos acerca de densitometrías óseas.

También sería interesante ampliar la edad de seguimiento del estudio a la edad adulta, más allá de los 18 años, para lo cual será necesaria una colaboración entre Endocrinología Pediátrica y el especialista endocrinólogo de adultos, estableciendo un protocolo de actuación conjunto.

Por último, recordar la importancia del apoyo escolar y la colaboración con las unidades de psicología y logopedia cuando sean precisas, siendo establecidas lo más precozmente posible.

10. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Schwartz ID, Root AW. The Klinefelter síndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991; 20:153-163.
2. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Res.* 1991; 26:209-223.
3. Mayayo E, Labarta JI, Tamariñas M, Puga B, Fernández Longas A. Síndrome de Klinefelter: Una patología frecuente pero poco diagnosticada en la edad pediátrica. *Rev Hormona factores de crecimiento.* 2000; 4(2):93-104.
4. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med Off J Am College Med Genet.* 2003; 5(6):460–468.
5. Manning MA, Hoyme HE. Diagnosis and management of the adolescent boy with Klinefelter syndrome. *Adolesc Med.* 2002 Jun;13(2):367-374.
6. Sizonenko P. Disorders of the testis. *Pediatric Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Aspects.* 1993; 2:430-446.
7. AEPED. Artigas López M. Síndrome de Klinefelter. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8-klinefelter.pdf>
8. A.M. Wikström,L. Dunkel. Klinefelter síndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25:239-250.
9. Ratcliffe SG, Pan H, McKie M. Growth and sexual development of 47,XXY boys identified at birth by population screening. *An Esp Pediatr.* 1993; 38 (53):18-22.
10. Richer CL, Bleau G, Chapdelaine A, Murer-Orlando H, Lemieux N, Cadotte M. A man with isochromosome Xq Klinefelter syndrome with lack of height increase and normal androgenization. *Am J Med Genet* 1989; 32:42-44.
11. Rossodivita A, Colabucci F. Short stature in a patient with Klinefelter Syndrome and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet.* 1994; 49:244-246.
12. Von Mühlendahl KE, Heinrich U. Sexual precocity in Klinefelter Syndrome: report on two new cases with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1994; 153:322-324.
13. Fryns JP, Devriendt K. Precocious puberty in Klinefelter Syndrome: non specific result of neurological déficit? *Am J Med Genet.* 1997; 72:122.

14. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter Syndrome before and during puberty. *Pediatr Res.* 1985; 19:82-86.
15. Wang C, Baker HWG, Burger HG, DeKretser DM, Hudson B. Hormonal studies in Klinefelter's síndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1975; 4:399-411.
16. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3341-3345.
17. Robinson A, Bender BG, Borelli JB, Puck MH, Salbenblatt JA, Winter JS. Sex chromosomal aneuploidy: prospective and longitudinal studies. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1986; 22(3):23-71.
18. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000; 6(2):107-116.
19. Ross JL, Stefanatos GA, Roeltgen D, Mazzucco MM, Ross LJ. Klinefelter syndrome, Neurogenetic Developmental Disorders: Variation of Manifestation in Childhood. 2007.
20. Bais L, Hoekert M, Links TP, Knegtering R, Aleman A. Brain Asymmetry for emotional prosody in Klinefelter's Syndrome: Causal relations investigated with TMS. *Schizophr Res.* 2010; 117(2-3):233-234.
21. Ganou M, Grouios G, Koidou I, Alevriadou A. The concept of anomalous cerebral lateralization in Klinefelter syndrome. *Appl Neuropsychol.* 2010;17(2):144-152.
22. Verri A, Cremante A, Clerici F, Destefani V, Radicioni A; Klinefelter's syndrome and psychoneurologic function. *Mol Hum Reprod* 2010; 16(6):425-433.
23. O'Brien G, Yule W. Behavioral Phenotypes. 1995
24. Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, Tartaglia N. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(4):284-294.
25. Itti E, Gaw Gonzalo IT, Pawlikowska-Haddal A, et al. The structural brain correlates of cognitive deficits in adults with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1423–1427.
26. Kebers F, Janvier S, Colin A, Legros JJ, Ansseau M. [What is the interest of Klinefelter's syndrome for (child) psychiatrists?] *Encephale.* 2002; 28(3):260-265.

27. Kvale JN, Fishman JR. The Psychosocial Aspects of Klinefelter's Syndrome. *JAMA*. 1965; 193(7):567-572.
28. Samango-Sprouse C. Mental development in polysomy X Klinefelter syndrome (47,XXY; 48,XXX): effects of incomplete X inactivation. *Semin Reprod Med*. 2001; 19:193–202.
29. Ratcliffe S, Butler G, Jones M. Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1990; 26:1–44.
30. Robinson A. Sex Chromosomal Abnormalities: a Prospective Study. National Jewish Health, Denver, CO, United States.
31. Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP, Riconda DL. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991; 30(2):167-172.
32. Rovet J, Netley C, Keenan M, et al. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil*. 1996;29:180–196.
33. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000; 6(2):107-116.
34. Ratcliffe SG, Bancroft J, Axworthy D, McLaren W. Klinefelter's syndrome in adolescence. *Arch Dis Child*. 1982; 57(1):6-12.
35. Samango-Sprouse C. Expansion of the phenotypic profile of the young child with XXY. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010; 8(1):160-168.
36. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL, Lenroot RK, Lerch JP, Wells EM, et al. XXY (Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*. 2007; 119:232–240.
37. Bender BG, Linden MG, Robinson A. Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet*. 1993; 48:169–173.
38. Bender BG, Linden MG, Robinson A. Verbal and spatial processing efficiency in 32 children with sex chromosome abnormalities. *Pediatr Res*. 1989; 25:577–579.
39. Netley, C, Rovet, J. Verbal deficits in children with 47,XXY and 47,XXX karyotypes: A descriptive and experimental study. *Brain Cogn*. 1982; 17:58-72.
40. Rovet J, Netley C, Keenan M, et al. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil*. 1996; 29:180–196.

41. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol.* 1982; 17:281-297.
42. Flores Lázaro JC. Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista neuropsicología, neuropsiquiatría y neurociencias.* 2008; 8(1): 47-58.
43. Boone KB, Swerdloff RS, Miller BL, Geschwind DH, Razani J, Lee A, et al. Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter síndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001; 7:446–456.
44. Kompus K, Westerhausen R, Nilsson LG, Hugdahl K, Jongstra S, Berglund A, et al. Deficits in inhibitory executive functions in Klinefelter (47,XXY) syndrome. *Psychiatry Res.* 2011; 189:135–140.
45. Sorensen K. *Klinefelter's Syndrome in Childhood, Adolescence & Youth: A Genetic, Clinical, Developmental, Psychiatric & Psychological Study.* Parthenon Pub. 1987.
46. Patwardhan AJ, Brown WE, Bender BG, Linden MG, Eliez S, Reiss AL. Reduced size of the amygdala in individuals with 47, XXY and 47, XXX karyotypes. *Am J Med Genet.* 2002; 114:93–98.
47. Van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: a study with Klinefelter men (47,XXY) *Schizophrenia Res.* 2006; 84:194–203.
48. Crow TJ. Cerebral asymmetry and the lateralization of language:Core deficits in schizophrenia as pointers to the genetic predisposition. *Curr Opin Psychiatr.* 2004; 17:97–106.
49. DeLisi LE, Maurizio AM, Svetina C, Ardekani B, Szulc K, Nierenberg J, et al. Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *Am. J. Med. Genet.B Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 135:15–23.
50. Boone KB, Swerdloff RS, Miller BL, et al. Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001; 7:446–456.
51. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization: biologicalmechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol.* 1985; 42:428– 459.
52. Galaburda A. *Dyslexia and Development: Neurobiological Aspects of Extraordinary Brains.* Cambridge, UK: Harvard University Press, 1993.
53. Warwick MM, Doody GA, Lawrie SM, Kestelman JN, Best JJ, Johnstone EC. Volumetric magnetic resonance imaging study of the brain in subjects with sex chromosome aneuploidies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66:628–632.

54. Blakemore SJ, den Ouden H, Choudhury S, Frith C. Adolescent development of the neural circuitry for thinking about intentions. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2007; 2(2):130-139.
55. Battin J, Malpuech G, Nivelon JL et al. Le Syndrome de Klinefelter en 1993. Resultats d'une enquête multicentrique sur cinquante-huit cas et revue de la littérature. *Ann Pediatr (Paris).* 1993; 40(7):432-437.
56. Bender BA, Puck MH, Salbenblatt JA, Robinson A. Dyslexia in 47,XXY boys identified at birth. *Behav Genet.* 1986; 16:343-354.
57. Nielsen J, Pelsen B, Sorensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet.* 1988; 32:262-269.
58. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010.
59. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005; 2(Suppl 4):423-642.
60. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2^a ed. Standford, Stanford University Press, 1959.
61. Muñoz Calvo MT, Pozo Román J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2011; 15(6):507–518.
62. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC et al. Diagnosis value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3539-3544.
63. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 42:641-646.
64. Eckert KL, Wilson M, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics.* 1996; 97:517-519.
65. Patwardhan AJ, Eliez S, Bender B, Linden MG, Reiss AL. Brain morphology in Klinefelter syndrome: extra X chromosome and testosterone supplementation. *Neurology.* 2000; 54:2218-2223.
66. Zachmann M. Therapeutic indications for delayed puberty and hypogonadism in adolescents boys. *Horm Res.* 1991; 36: 141-146.
67. SEGO. Protocolos asistenciales en Obstetricia y Ginecología. *Prog Obstet Ginecol.* 2002; 45(12):575-583.

68. Winter JSD. Androgen therapy in Klinefelter síndrome during adolescence. Birth Defects Res. 1991; 26(4):235-245.
69. Castro-Feijóo L, Pombo M. Pubertad precoz. An Pediatr Contin. 2006; 4: 79-87.
70. Topper E, Dickerman Z, Prager-Lewin R, Kaufman H, Maimon Z, Laron Z. Puberty in 24 patients with Klinefelter síndrome. Eur J Pediatr. 1982; 139:8-12.