

REVISIÓN

Síndrome de Klinefelter: Viejos y nuevos conceptos.

Klinefelter syndrome: old and new concepts.

Aszpis, S.; Gottlieb, Silvia; Knoblovits, P.; Pacenza, N.; Pasqualini, Titania; Rey, R.; Stewart Usber, J.

Departamento de Andrología de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo.

Resumen

El síndrome de Klinefelter es un hipogonadismo primario, resultado de una polisomía del cromosoma X en el varón, y se caracteriza por la presencia de ginecomastia, testículos pequeños, azoospermia y aumento de FSH. La constitución cromosómica es, en la mayoría de los casos, 47,XXY en forma homogénea y, en una minoría, se presenta en mosaico con otras líneas celulares normales o anormales. El fenotipo puede ser variable, dependiendo del grado de deficiencia androgénica experimentada por el paciente. En esta revisión, se abordan diferentes aspectos del síndrome de Klinefelter: diagnóstico prenatal, manifestaciones clínicas en la infancia y adolescencia, su relación con el cáncer, las enfermedades autoinmunes y el metabolismo óseo, nuevos conceptos relacionados con la fertilidad en estos pacientes y el abordaje terapéutico del hipoandrogenismo. (Rev Argent Endocrinol Metab 43:22-39, 2006)

Abstract

Klinefelter syndrome is a disorder characterised by primary male hypogonadism resulting from an X-chromosome polysomy. The main clinical features are gynaecomastia, small testes, azoospermia and high FSH levels. The karyotype is in the vast majority of cases 47,XXY, whereas in a small proportion of patients it may present as a mosaicism including normal and/or abnormal lineages. The phenotype may vary according to the degree of androgen deficiency. In this review, we make a critical appraisal of different issues related with Klinefelter syndrome: prenatal diagnosis, clinical manifestations during childhood and adolescence, the association between Klinefelter syndrome and cancer, autoimmune disorders and bone metabolism, as well as new aspects of fertility and therapeutic management. (Rev Argent Endocrinol Metab 43:22-39, 2006)

Introducción

En 1942, Harry Klinefelter y col. describen un síndrome hallado en 9 pacientes de sexo masculino de 17 a 38 años de edad con ginecomastia bilateral, testículos pequeños, azoospermia y aumento de FSH ⁽¹⁾.

En 1956, en 7 hombres con características fenotípicas del síndrome de Klinefelter (SK), se halló cromatina sexual femenina o cuerpos de Barr en la mucosa oral y tejido epidérmico, postulándose que podría corresponder a un cariotipo 47,XXY ⁽²⁾. En 1959, Jacobs y Strong ⁽³⁾ describen un paciente con síndrome de Kli-

Dirección Postal: SAEM. Díaz Vélez 3889 - C1200AAF Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Palabras clave: hipogonadismo; disgenesia gonadal; infertilidad; ginecomastia; cáncer.

Key words: hypogonadism; gonadal dysgenesis; infertility; gynaecomastia; cancer.

Recibido: 26-12-05

Aprobado: 15-03-06

nefelter y cariotipo 47,XXY, estableciéndose así el cariotipo característico de este síndrome. La constitución cromosómica es, en la mayoría de los casos, la disomía del X (47,XXY) en forma homogénea (SK no mosaico) y, en una minoría, en forma no homogénea, es decir que se presenta en mosaico con otras líneas celulares normales o anormales (SK mosaicos). Previo a la disponibilidad del estudio del cariotipo, la realización de la cromatina sexual fue el método de elección para confirmar el presunto síndrome.

El fenotipo es muy variable y depende del inicio y grado de deficiencia androgénica experimentada por el paciente. En algunos, la deficiente virilización comienza a temprana edad por severa disfunción del eje androgénico con gonadotrofinas elevadas, niveles subnormales de testosterona y signos de insuficiencia androgénica. En este grupo, la mayoría de los pacientes tienen testículos pequeños y son azoospermicos. En el otro extremo están los que pasan desapercibidos hasta la vida adulta en que consultan por infertilidad y azoospermia. Estos varones están bien masculinizados.

Diagnóstico prenatal del síndrome de Klinefelter

Se estima que el 47,XXY es la anomalía de los cromosomas sexuales más común. En un estudio realizado en Dinamarca que describe la prevalencia de SK prenatal y posnatal, se observó que, entre 1970 y 2000, 163 fetos fueron diagnosticados con cariotipo del SK entre 76.526 exámenes prenatales de fetos masculinos, correspondiendo a una prevalencia de 213 por 100.000. Extrapolado a toda la población de varones recién nacidos vivos, resultó en una prevalencia de 153 por 100.000 (1/667) varones⁽⁴⁾. Estos valores están dentro del rango hallado en otros estudios, que varía entre 85 y 223/100.000 varones⁽⁵⁻¹²⁾. No se diagnosticaron falsos positivos del síndrome de Klinefelter⁽⁴⁾.

También se pueden observar otras cromosomopatías como 48,XXXXY, 49,XXXXXY y mosaicos con una línea 47,XXY, siendo la incidencia de estas variantes más baja⁽¹³⁾. Los efectos en el desarrollo físico y mental aumentan al aumentar el número de cromosomas X extra y cada cromosoma X extra reduce el coeficiente intelectual en un promedio de 15 a 16 puntos, siendo el lenguaje, el área más afectada^(14, 15).

El estudio cromosómico es necesario para el diagnóstico. En el SK, el cromosoma adicional se origina de la no disyunción durante las divisiones meióticas que ocurren en el desarrollo de las células germinales paterna o materna, o en las divisiones mitóticas durante la vida embrionaria temprana. Las alteraciones a nivel de la meiosis son predominantes, siendo 53% de origen paterno por errores en la meiosis I, 43% de origen materno por errores en la meiosis I o menos frecuentemente en la meiosis II y el restante 3% de origen materno por errores mitóticos poscigóticos tempranos^(16, 17). No existe evidencia que la no disyunción pueda repetirse en una familia particular.

Aunque se ha reportado que la edad paterna no está relacionada con la falla meiótica^(18, 19), otros autores hallaron que a mayor edad paterna la frecuencia de no disyunción aumenta^(20, 21). Por otro lado, Bernardini y col.⁽²²⁾ hallaron que en hombres entre 28-54 años con buena calidad de esperma, la edad paterna no tenía efecto sobre la aneuploidía en el mismo. Sin embargo, a medida que disminuía la calidad del semen (número total de espermatozoides menor de 5×10^6), la aparición de no disyunciones para distintos cromosomas aumentaba. Entre los casos de origen materno, no se halló asociación con la edad en algunos estudios⁽²³⁾, y sí en otros^(4, 18, 24), siendo el efecto limitado a los errores en la meiosis I; aquellos originados por errores en la meiosis II parecen ser independientes de la edad materna⁽²⁵⁾. Hook⁽²⁶⁾ publicó las estimaciones de riesgo de todas las anomalías citogenéticas clínicamente significativas en recién nacidos vivos dividida en intervalos de un año de edad materna entre 15 a 49 años y halló que el síndrome de Down era la más frecuente. Sin embargo, el riesgo de otras anomalías citogenéticas aumentaba también con la edad materna de tal forma que de un riesgo de 2 por 1000 (1/500) a la edad materna más joven, aumentaba a 2.6 por 1000 (1/270) a los 30 años, 5.6 por 1000 (1/80) a los 35 años; 15.8 por 1000 (1/60) a los 40 años; y 53.7 por 1000 (1/20) a los 45 años.

Actualmente la indicación de realizar cariotipo prenatal está cambiando, ya que se basa en los hallazgos ecográficos patológicos y el triple test (niveles circulantes maternos de α -feto-proteína, estriol no conjugado y hCG), más que en la edad materna (>35 años). En el SK no hay hallazgos ecográficos ni marcadores bioquímicos que lo caractericen. En

consecuencia, al disminuir la indicación de pesquisa de cromosopatías mediante el estudio del cariotipo, podría disminuir con el tiempo el número de diagnósticos prenatales del SK.

Los exámenes prenatales pueden ser útiles para diagnosticar alteraciones del cariotipo, relacionado con los cromosomas sexuales para dar tratamiento y consejos tempranos. En pacientes con SK, pueden proveer una guía apropiada a padres y maestros frente a dificultades en el lenguaje y en el desempeño escolar, o a distress psicológico y social ⁽²⁷⁻²⁹⁾. También permiten suplir con testosterona desde la pubertad temprana, asegurando un buen desarrollo de las características sexuales secundarias y un buen pico de masa ósea ⁽³⁰⁾, y mejorando la atención, la autoestima y las funciones cognitivas ^(31, 32).

Actualmente, se está desarrollando la metodología para el aislamiento y análisis de células fetales en la sangre materna durante el embarazo como método de diagnóstico prenatal no invasivo. En primera instancia se trató de determinar el sexo fetal mediante la obtención de muestras de sangre periférica materna con la detección y análisis de los glóbulos rojos nucleados fetales (epsilon-haemoglobin-chain positive fetal nucleated red blood cells [NRBCs]) colectados con un micromanipulador. Se pudo determinar, de esta manera, el sexo fetal en 11 de 14 casos, entre ellos 2 casos con SK 47,XXY ⁽³³⁾.

Solamente 1/4 de los adultos con SK son diagnosticados, correspondiendo a una prevalencia entre hombres adultos de 25 a 54 años de 35-40/100.000 ⁽⁴⁾. Menos del 10% se diagnostica entre los 10-14 años ^(4, 34), probablemente porque los varones prepuberales con SK no presentan características clínicas prominentes y la mayoría de los diagnósticos posnatales se realizan por infertilidad o hipogonadismo ⁽³⁴⁾.

Las anormalidades de los cromosomas sexuales, como grupo, son tan comunes como el síndrome de Down, pero la mayoría de los sujetos afectados nunca son identificados. Los fetos afectados se diagnostican cuando las mujeres realizan el estudio cromosómico prenatal para descartar síndrome de Down. Un estudio sistemático de lo publicado demostró que mientras 91-93% de los embarazos diagnosticados con síndrome de Down terminan en aborto provocado, alrededor de 50-66% de los diagnosticados con síndrome de Klinefelter abortan ⁽³⁵⁾. En otras patologías, la tasa de aborto provocado varía: espina

bífida, 64%; síndrome de Turner, 72%; anencefalia, 84%. Esto fue similar en las décadas de 1980 y 1990 ⁽³⁵⁾. En este sentido es bueno recordar que el riesgo de aborto espontáneo ocurrido en algún momento después de amniocentesis es de 0.85%, sin injurias fetales. Sin embargo, se observaron grandes diferencias en la frecuencia de abortos provocados luego de un diagnóstico prenatal del SK según los países: así, en Dinamarca 70% terminaron en aborto ⁽⁴⁾, mientras que en Alemania, de 55 parejas con polisomía de un cromosoma sexual, sólo 12,7% abortaron ⁽³⁶⁾. Se consideró que las diferencias culturales en la percepción parental de las polisomías de los cromosomas sexuales y la peculiaridad del consejo genético en la institución pudieron jugar un rol. De hecho se observó gran variación en lo que diferentes profesionales de la salud conocen, piensan, y dicen de las anomalías cromosómicas sexuales y la mayoría de las parejas con un cromosoma sexual extra continuaron el embarazo, después de buscar una entrevista con un genetista clínico ⁽³⁷⁻³⁹⁾. En este sentido, se observó que el embarazo del feto afectado tenía aproximadamente 2,5 más posibilidades de continuar cuando el consejo genético era entregado por un genetista clínico.

Síndrome de Klinefelter en la niñez y adolescencia

El SK es raramente diagnosticado en la infancia porque los signos clínicos son escasos.

Las formas más frecuentes de sospechar el diagnóstico son ⁽¹⁵⁾:

- *En la etapa prenatal*, por amniocentesis.
- *En la infancia*, por criptorquidia, por dificultades de aprendizaje, trastornos de conducta.
- *En la adolescencia*, por la discordancia entre un desarrollo adecuado de los genitales externos y un volumen testicular disminuido, ginecomastia, hábito eunucoide, talla alta.

Características somáticas:

En la infancia, se puede observar hipoplasia mediofacial y un perímetro cefálico en percentilo más bajo que el correspondiente a la talla. La espalda puede ser angosta y las caderas anchas. Pueden observarse disminución del tono muscular ⁽⁴⁰⁾, escoliosis y cifosis secundarias a hiperlaxitud ligamentaria,

costillas anómalas, sacralización de las últimas vértebras lumbares, pectum carinatum, pectum excavatum, pie plano, pies angostos, clinodactilia y alteraciones del 5º metatarsiano o 5º metacarpiano ⁽⁴¹⁾.

Entre los 5 y los 8 años, la velocidad de crecimiento puede incrementarse debido a un mayor aumento de longitud de los miembros inferiores. El empuje puberal no difiere del de la población normal. Estos pacientes tienen una talla final media o alta. Inversamente a lo que se observa en el hábito eunucoide típico, en pacientes con SK la longitud de los miembros superiores no está aumentada, por lo cual la brazada no excede a la talla ⁽¹⁷⁾.

Función gonadal:

Durante la infancia normal, el testículo se caracteriza por una escasa funcionalidad del intersticio (células de Leydig) y una intensa actividad de los túbulos seminíferos: existe una importante proliferación de las células germinales premeióticas (espermatogonias) y de las células de Sertoli, así como una marcada capacidad secretoria de hormona antimülleriana (AMH) e inhibina B. El incremento del volumen testicular durante la infancia, si bien importante en término relativos, es pequeño en términos absolutos, por lo cual resulta prácticamente imperceptible a la palpación. La evaluación de la función endocrina de las gónadas se basa en la determinación de AMH e inhibina B en condiciones basales, que reflejan la actividad de las células de Sertoli. La valoración de la función intersticial requiere la utilización de una prueba de estimulación con gonadotropina coriónica (hCG).

En pacientes con SK, la criptorquidia es más frecuente (aproximadamente 1/100) que en la población normal (aproximadamente 1/500-1/1000) ⁽⁴²⁾. La histología testicular en pacientes criptórcidos con SK muestra una menor cantidad de células germinales desde la infancia ⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Sin embargo, el volumen testicular y los niveles circulantes de AMH e inhibina B son normales durante la infancia ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾, lo cual indica que la funcionalidad de las células de Sertoli no está afectada en esta etapa de la vida. Más aún, los niveles de FSH circulantes también son normales hasta el inicio de la pubertad ^(48, 50). Por el contrario, la actividad de las células de Leydig parece estar parcialmente afectada, lo que se refleja en niveles más bajos de testosterona, en edades tem-

pranas en algunos pacientes con SK ^(40, 48, 52). La subunidad de la inhibina pro-aC, otro marcador del sector intersticial testicular, también está baja en algunos pacientes ⁽⁵⁰⁾.

Al iniciarse el desarrollo puberal, el número de células germinales se afecta tempranamente, llevando progresivamente a una depleción germinal, principal responsable del pequeño tamaño testicular puberal y adulto ⁽⁴⁹⁾. Se afecta también la producción de inhibina B, que cae por debajo de lo normal hasta hacerse indetectable a medida que progresa la pubertad, lo cual va acompañado por un incremento muy significativo de la FSH (15-50 U/I) ⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. La AMH, que normalmente disminuye en la pubertad, sufre una caída más espectacular en pacientes con SK, siendo indetectable en la gran mayoría de ellos hacia el final del desarrollo. Estos hallazgos son el reflejo de la hialinización progresiva de los túbulos seminíferos. Los niveles de testosterona aumentan durante la pubertad, logrando el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Sin embargo, en aproximadamente el 40% de los casos la testosterona sérica está por debajo de 300 ng/dl y se acompaña de valores elevados de LH circulante (10-30 U/I) ⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. Asimismo, los niveles de pro-aC suelen estar disminuidos. Todo ello indica una disfunción de las células de Leydig, que se intensifica en la vida adulta.

Un 50% de los pacientes con SK 47,XXY y un 25% de los pacientes con mosaicismo desarrollan ginecomastia en la pubertad ⁽⁵³⁾. El tratamiento sustitutivo con andrógenos no mejora la ginecomastia, e incluso puede agravarla. Esto ocurriría por el aumento en la disponibilidad del sustrato para la aromatización ⁽⁵⁴⁾.

Desarrollo neurocognitivo:

Los recién nacidos con SK tienen el tono muscular troncal disminuido. En el primer año se observa una disminución de la motricidad gruesa ⁽⁵⁵⁾. El coeficiente intelectual se encuentra en el rango normal bajo, con leve afectación del lenguaje (desarrollo tardío del lenguaje, que también se encuentra con más frecuencia en otras cromosomopatías de los cromosomas sexuales como 47, XXX y 47, XYY) y de las funciones de ejecución (resolución de problemas, velocidad de respuesta, planificación). Los trastornos de conducta observados en la infancia incluyen dificultades en las relaciones con sus hermanos y sus pares. Son más lábiles emocionalmente (llanto fácil). Los trastornos psi-

quiátricos son más frecuentes que en varones normales, pero menos que en varones 47,XXY ⁽²⁹⁾.

Síndrome de Klinefelter y cáncer

El SK ha sido asociado a una variedad de neoplasias: hematológicas (leucemias y linfomas), sarcomas, cáncer de mama y tumores de células germinales de localización extragonadal, especialmente mediastinal.

No existen estudios epidemiológicos multicéntricos que demuestren la verdadera incidencia de cáncer en el SK. Lo más aproximado es el trabajo de Hasle y col., quienes efectuaron un estudio de cohorte cruzando información entre el Registro Danés de Citogenética y el Registro Danés de Cáncer ⁽⁵⁶⁾. Para determinar el riesgo relativo (RR) se los comparó con el número esperado de casos de cáncer en general y por tejido. Se hallaron 39 casos de cáncer dentro de los 696 hombres con SK (RR 1,1), es decir, una incidencia similar a lo esperado para la población general masculina. Esto fue observado tanto en los pacientes con cariotipo 47,XXY puros como en las otras variedades y mosaicos. El número de casos observados y esperados de los distintos tipos de cáncer, pueden verse en la tabla I.

Cáncer de mama

El cáncer de mama en el hombre ocurre infrecuentemente y representa sólo el 1% de los cánceres de mama (incluyendo hombres y mujeres) y menos del 1,5% de los tumores malignos en el hombre ⁽⁵⁷⁾.

La asociación entre cáncer de mama y SK fue sugerida por primera vez por Bauer y Erickson en 1955 ⁽⁵⁸⁾. Luego, Harnden y col. en 1971 ⁽⁵⁹⁾ analizaron 150 hombres con cáncer de mama, de los cuales 8 (4,2%) tuvieron cromatina sexual positiva, 18 veces más de lo esperado. Por otro lado, Evans y Crichlow sugirieron un riesgo de cáncer de mama de aproximadamente 3% en los hombres con SK ⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, en 1997, Hultborn y col. ⁽⁶¹⁾, en un estudio con la técnica FISH (fluorescence in situ hybridisation) efectuado en tejidos de 93 pacientes no seleccionados de cáncer de mama, hallaron una prevalencia de SK del 7,5%. Según estos hallazgos, el riesgo de padecer un cáncer de mama en un hombre con SK estaría incrementado 50 veces con res-

pecto al hombre normal. La mayor prevalencia de cáncer de mama en SK en este estudio con respecto a otros anteriores podría justificarse por una mayor sensibilidad de la técnica utilizada y por un promedio de edad mayor. En este estudio, la edad media fue de 72 años, mientras que en el análisis de Evans y Crichlow la media fue de 58 años. Por lo tanto, el aumento de la edad elevaría el riesgo de padecer cáncer de mama en el SK. Dadas estas consideraciones, algunos autores postulan al SK como factor de riesgo de cáncer de mama en el hombre ⁽⁶²⁾.

Tumor de células germinales

Los tumores testiculares asociados al SK son muy raros. Hasta 2001 habían sido publicados sólo 4 casos de seminomas en pacientes con SK ⁽⁶³⁾. La aparición del tumores de Leydig y de Sertoli asociado al SK es de carácter excepcional ^(64, 65). En cambio, hubo varios reportes que sugerían la asociación de SK con tumores de células germinales (TCG) extragonadales, principalmente mediastinales. En un estudio retrospectivo sobre 455 hombres con TCG, hubo 49 casos de presentación extragonadal: 19 mediastinales y 30 retroperitoneales. Dentro de los tumores mediastinales, hubo 4 casos de SK (21%) pero ninguno dentro de los retroperitoneales ni en los 406 casos de tumores testiculares ⁽⁶⁶⁾. Nichols y col. ⁽⁶⁷⁾, sobre 22 pacientes con TCG mediastinales, hallaron 5 pacientes con SK (22,7%). Los 5 eran no seminomatosos y se diagnosticaron a una edad entre 14 y 28 años, similar a lo observado por el estudio danés ⁽⁵⁶⁾. Por otro lado, han sido también descritas localizaciones más raras de TCG en el SK: próstata, cerebro, médula espinal ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

Cáncer hematológico

Han sido descritos varios reportes de asociación de distintos tipos de leucemias y linfomas en hombres con SK ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. En un trabajo más reciente, sobre 517 casos de leucemia aguda en el hombre, Keung y col. ⁽⁷⁵⁾ hallaron 2 casos de SK al estudio citogenético. Sin embargo, el trabajo de Hasle y col. no mostró una mayor prevalencia de cáncer hematológico en hombres con este síndrome ⁽⁵⁶⁾.

Conclusiones

Los hombres con SK no parecen tener mayor prevalencia global de cáncer en relación con la po-

Tabla I. Número de casos de cáncer por sitio específico observado y esperado dentro de los 696 hombres con Síndrome de Klinefelter ⁽⁵⁶⁾.

Sitio	Observado	Esperado	RR	IC 95%
Todos los sitios	39	35,39	1,1	0,8 - 1,5
Cavidad bucal	1	1,18	0,8	0,0 - 4,7
Aparato digestivo	7	7,74	0,9	0,4 - 1,9
Pulmón	9	5,75	1,6	0,7 - 3,0
Mediastino	4	0,06	66,7	17,9 - 170,7
Mama	0	0,05	-	-
Próstata y testículo	2	3,97	0,3	0,0 - 1,4
Tracto urinario	4	3,73	1,1	0,3 - 2,7
Piel	5	5,16	1,0	0,3 - 2,3
Cerebro	2	1,76	1,1	0,1 - 4,5
Linfomas	2	1,61	1,2	0,1 - 4,5
Leucemias	1	1,45	0,7	0,0 - 3,8
Sarcomas	3	0,8	3,7	0,6 - 11,0

blación general. Dentro de la rareza del cuadro, los pacientes con SK tienen un riesgo incrementado de TCG, especialmente entre las edades de 14 y 30 años. La mayor prevalencia de cáncer de mama en el SK parece darse especialmente en pacientes de edad avanzada. No ha sido demostrada aún una mayor prevalencia de cáncer hematológico en pacientes con SK.

Síndrome de Klinefelter y enfermedades reumáticas autoinmunes

Se ha observado una mayor prevalencia de lupus eritematoso sistémico (LES) y de otras collagenopatías en pacientes con SK que en hombres normales. Los pacientes con SK presentaron niveles significativamente más elevados de IgG, IgA, IgM, IL-2 y IL-4, y de la relación CD4⁺/CD8⁺ ⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾. Bizzarro y col. ⁽⁸⁰⁾ observaron que las alteraciones inmunológicas, tanto humorales como celulares, en pacientes con SK que tenían LES o Síndrome de Sjögren eran revertidas con el tratamiento con undecanoato de testosterona, acompañándose de mejoría clínica de los pacientes. Esto fue también observado por otros autores y en otras collagenopatías ⁽⁸¹⁾, así como en pacientes con SK sin collagenopatías, cambios que también eran

revertidos con la terapéutica androgénica ⁽⁷⁹⁾.

En un estudio comparativo entre SK, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) y normales, se observó que tanto las alteraciones humorales (aumento de IgA, IgM, IgG, IL-2, etc.) como las alteraciones celulares (aumento de los CD4⁺% y de los CD19⁺%) eran similares en los pacientes con SK y con HHI. Ello avalaría que estos cambios estarían relacionados al hipogonadismo *per se*. Sólo llamó la atención la mayor prevalencia de anticuerpos anticardiolipina (35%) y de anticuerpos antinuclear extraíble (16%) y, en menor grado, de anticuerpos antiperoxidasa y antiisloté, en el SK, no hallado en los pacientes con HHI. Es posible que el mayor nivel de estrógenos observado en los pacientes con SK juegue un rol en la producción de estos autoanticuerpos ⁽⁸²⁾.

En síntesis, los pacientes con SK presentan una mayor prevalencia de enfermedades reumáticas autoinmunes, aparentemente relacionadas con su estado hipogonádico; donde el tratamiento con testosterona mejoraría la evolución de dichas enfermedades.

Otras patologías asociadas

Se ha observado una menor respuesta tiroidea al TSH y una mayor respuesta de TSH al TRH en el SK ⁽⁸³⁾. Los anticuerpos antiperoxidasa son positivos en-

tre el 5,6 y el 10% de los casos ^(82, 84). Sin embargo, Björn y col. no hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa o antitiroglobulina, niveles de TSH, ni volumen tiroideo medido por ecografía, cuando compararon pacientes con SK y sujetos normales ⁽⁸⁵⁾.

Los pacientes con SK pueden tener una mayor incidencia de diabetes tipo I, por el mayor riesgo de padecer patologías autoinmunes, y de diabetes tipo II por mayor prevalencia de obesidad y, por ende, de insulinoresistencia que poseen los pacientes hipogonádicos. Nielsen encontró un 19% de intolerancia a los hidratos de carbono y un 8% de diabetes en estos pacientes ⁽⁸⁶⁾.

Por otro lado, se ha descrito una mayor frecuencia de úlceras de pierna en pacientes con SK, en quienes se hallaron alteraciones inmunológicas (factor antinúcleo, anticuerpo antifosfolípido y crioglobulinas) sin insuficiencia venosa demostrable ^(83, 84). Es interesante destacar que estas alteraciones se normalizaron luego del tratamiento androgénico, acompañadas de una rápida curación de la úlcera ⁽⁸⁷⁾.

Síndrome de Klinefelter y hueso

En los varones hipogonádicos es frecuente el compromiso de la mineralización ósea ⁽⁸⁸⁾. El hipogonadismo masculino es reconocido como una de las causas principales de osteoporosis secundaria ⁽⁸⁹⁾. Sin embargo, esta etiología de la llamada "enfermedad silenciosa" en muchos casos es subdiagnóstica, de allí la importancia de la evaluación sistemática de la densidad mineral ósea (DMO) en todo paciente con un bajo nivel circulante de testosterona.

Las disgenesias gonadales son hipogonadismos congénitos frecuentemente relacionados a anomalías de los cromosomas sexuales. Como los esteroides sexuales juegan un rol en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea, se ha investigado el status óseo en pacientes con disgenesia gonadal, particularmente en los síndromes de Turner y de Klinefelter ⁽⁹⁰⁾.

Dada la importante prevalencia del SK y de la muy variada forma de presentación, el médico clínico debería familiarizarse con esta entidad, ya que su diagnóstico y tratamiento precoz prevendría el avance de la enfermedad ósea. Si bien la pérdida

ósea es una característica menor en el SK, a diferencia del hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI), en quienes se constituye un hallazgo distintivo ^(90, 91), en el 25% de los pacientes con SK se ha constatado una complicación ósea por menor formación y mayor resorción ⁽⁹²⁾. Al igual que en el HHI, en el SK la androgenoterapia incrementa la DMO trabecular y cortical ⁽⁹³⁾.

En el SK los niveles séricos de testosterona y de dihidrotestosterona (DHT) son generalmente bajos. Sin embargo, de mantener un perfil esteroideo normal o cursar un hipogonadismo leve, la masa ósea podría estar preservada.

Los estudios histológicos demuestran una pobre función osteoblástica y una baja actividad de la 5 α -reductasa. Los ensayos de los marcadores evidencian un incremento del *turnover* óseo. La deficiencia ósea es más marcada a nivel del cuello femoral y parece correlacionar con el nivel plasmático de testosterona y estradiol. Los datos histomorfométricos de biopsias de hueso iliaco no descalcificado en pacientes con SK muestran el mismo patrón de osteoporosis que en otros pacientes con osteoporosis e hipogonadismo sin alteración genética. De esta forma, se interpreta que el compromiso óseo en el SK se debe al déficit esteroideo y no a la cromosomopatía ^(93, 94).

Los bajos niveles de testosterona previos o durante la pubertad generan un desarrollo óseo inadecuado y una baja DMO en el SK. Sólo la sustitución precoz con testosterona puede prevenir el déficit mineral óseo. La terapia androgénica tiene efectos favorables en el hueso si se inicia antes de la pubertad; la sustitución tardía ya no afectaría la DMO ⁽³⁰⁾. Si bien la testosterona puede en el hipogonádico mantener e incrementar la masa ósea especialmente a nivel espinal ⁽⁹⁶⁾, llamativamente, un alto porcentaje de pacientes con SK mantienen un bajo T-Score en los controles densitométricos bajo tratamiento con testosterona ^(95, 96). Por otra parte, en el período prepuberal, la terapia combinada con estrógenos y hormona de crecimiento parece beneficiar al paciente ⁽⁹⁴⁾.

Una vez establecido el diagnóstico de osteoporosis, pueden resultar beneficiosos los bifosfonatos. Ante tal estrategia terapéutica, debe considerarse que la coexistencia de un déficit de vitamina D se opone al efecto antiresortivo de la droga ⁽⁹⁷⁾.

Fertilidad en pacientes con síndrome de Klinefelter

El SK originalmente descrito por Harry Klinefelter en 1942 presentaba testículos pequeños y azoospermia⁽¹⁾. En la mayoría de los estudios reportados hasta el presente, la histología testicular del SK revela atrofia del epitelio germinal con hialinización de la pared de los túbulos seminíferos e hiperplasia de las células de Leydig. Como los casos de fertilidad en varones con SK son excepcionales⁽⁹⁸⁾, usualmente se consideran estériles. Aproximadamente 11% a 15% de los pacientes con azoospermia y 4% de los varones con oligozoospermia, tienen cromatina sexual positiva con cariotipos XXY homogéneo o en mosaico. El SK es la causa genética más frecuente en los varones azoospermicos.

El proceso de depleción de las células germinales observada en la adultez no es total, ya que algunos adultos se convirtieron en padres con ayuda de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾. Algunos autores sostienen que la depleción comienza en la infancia y es la responsable de la ausencia o la significativa reducción de las células germinales antes de la pubertad⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. En cambio los pacientes con mosaicismo 46,XY/47,XXY pueden presentar algún grado de espermatogénesis con cuadros variables de oligozoospermia.

A pesar de que los pacientes no mosaicos presentan azoospermia en la gran mayoría de los casos, en algunos pacientes -sobre todo en aquellos menores de 35 años⁽⁹⁹⁾- se pueden recuperar espermatozoides en biopsias de testículos y ser utilizados en un procedimiento ICSI cuando se desea fertilidad. De hecho, esta posibilidad ha cambiado sustancialmente el pronóstico en cuanto a la fertilidad futura del varón con disomía del X en forma homogénea o no homogénea⁽¹⁰⁰⁾. Damani y col.⁽¹⁰¹⁾ proponen, como estrategia para preservar la fertilidad futura de los varones con SK, la criopreservación de biopsias testiculares en edad peripuberal cuando todavía no se ha acentuado la depleción de las células germinales. Normalmente está estimado que el comienzo promedio de la liberación de espermatozoides ocurre a los 13,4 años, estadio de Tanner 2-3 con volumen testicular de 11,5 ml, siendo el estadio 2 como el más precoz reconocido en la espermarca⁽¹⁰²⁾. En los niños con SK, el volumen testicular aumenta hacia la mitad del desarrollo puberal para luego detenerse, fenóme-

no que coincide con la aparición del hipergonadotropinismo. Es posible que en la época en que los varones normales comiencen con su espermarca la función testicular de los varones SK sea relativamente normal. Wikström y col.⁽⁴⁹⁾ encontraron que el 50% de los adolescentes con SK estudiados tenían células germinales y que la depleción de las mismas se aceleraba con el comienzo de la pubertad. Si bien hallaron detención en espermatogonias de tipo A, la maduración *in vitro* de esas espermatogonias hasta espermatozoides o espermátides elongadas podrían ser de utilidad para los procedimientos ICSI⁽¹⁰³⁾.

¿Pueden las espermatogonias XXY completar la meiosis y generar espermatozoides haploides?

Durante muchos años se dudó sobre la posibilidad de que las células germinales XXY pudieran transcurrir la meiosis y producir espermatozoides maduros. En 1969 Skakkebaek y col.⁽¹⁰⁴⁾ sugieren que esto es posible. Estop y col.⁽¹⁰⁵⁾ confirman esta hipótesis en 1998, estudiando la constitución cromosómica de espermatozoides eyaculados de un paciente con SK no mosaico. Aplicando la técnica de FISH con sondas específicas para marcar los cromosomas sexuales, encontraron que 50% de los espermatozoides de este paciente eran haploides (23,X o 23,Y), y 50% anueploides (25% 24,XY, 4,2% 24,XX y 20% con 22 autosomas y sin cromosomas sexuales). En contraste, en sujetos normales la posibilidad de hallar espermatozoides con el patrón 24,XY fue 0,18% y en pacientes con SK mosaico, de 0,9 a 2,10%⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. Lo que proponen Estop y col.⁽¹⁰⁵⁾ es que en el espermatocito primario XXY, son los cromosomas X los que se aparean, produciéndose segregación aleatoria del univalente Y, originado así espermatozoides haploides e hiperaploides. Pero cabe preguntarse si los espermatozoides haploides de pacientes con SK no mosaico son el fruto de la meiosis de una espermatogonia normal, o sea que esos varones en realidad sean mosaicos a nivel gonadal con una línea normal. El estudio de Foresta y col.⁽¹⁰⁹⁾ responde tal vez esa pregunta. Ellos estudian a 10 pacientes infértiles con SK no mosaico. Analizan la constitución cromosómica testicular por FISH en muestras citológicas obtenidas por punción con aguja fina de los testículos de estos pacientes. En todos los pacientes, el 100% de las células de Sertoli fueron 47,XXY. En los dos pacientes con es-

permatogénesis completa hallaron el mismo patrón tanto en las espermatogonias como en los espermatoцитos primarios. En cambio, el análisis de los espermatoцитos secundarios, espermátides y espermatozoides mostró diferentes constituciones en cuanto a los cromosomas sexuales, siendo un 30% de las espermátides 24,XY o 24,XX, por lo que los autores infirieron que probablemente su origen fuera a partir de espermatogonias 47,XXY.

¿Cuál es la probabilidad de encontrar espermatozoides intratesticulares en biopsias de pacientes con SK no mosaico?

Como hemos visto antes, la mayor parte de los pacientes con SK presentarán azoospermia, es decir, ausencia de espermatozoides en eyaculado. Hoy sabemos que es posible recuperar espermatozoides del testículo (extracción testicular de espermatozoides - TESE) para intentar la fertilización ovocitaria mediante técnicas de fertilidad asistida (ICSI). Distintos autores publicaron su experiencia en este campo. Intentaremos resumir los resultados de las series que reportaron resultados con mayor número de pacientes.

En 1997 Tournaye y col. ⁽¹¹⁰⁾ comunican su experiencia en 15 pacientes con SK no mosaico en quienes emplearon la técnica de TESE. Encontraron espermatozoides maduros intratesticulares en 8 de 15 pacientes (53.3%). En 5 de los pacientes se utilizaron los espermatozoides para ICSI. Se consiguieron tres embarazos, uno fue de diagnóstico bioquímico y los otros dos llegaron a término.

Friedler y col. ⁽¹¹¹⁾ reportan sus resultados en el año 2001 sobre 12 pacientes con SK no mosaico diagnosticado por estudio citogenético de 30 metafases de linfocitos de sangre periférica. Si bien 2 pacientes de los 12 presentaban espermatozoides inmóviles en el semen, en todos se intentó fertilización a través de las técnicas de TESE-ICSI. Se encontraron espermatozoides testiculares en 5 de 12 pacientes (42%). Luego de más de un ciclo de ICSI por cada pareja, se consiguió embarazo en 5 de ellas (4 fueron embarazos progresivos y uno resultó en un aborto espontáneo temprano).

En el año 2002, Magdar y col. ⁽¹¹²⁾ publican sus resultados sobre una población de 20 pacientes azoospermicos con SK no mosaico. El diagnóstico fue realizado por cariotipo con técnicas de bandedo realizado en preparaciones de sangre periférica. De

los 20 pacientes, 8 tuvieron confirmación diagnóstica por el análisis de 500 células de sangre periférica mediante técnica de hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH). Utilizando técnicas de TESE encontraron espermatozoides en 9 pacientes (45%). Cuatro parejas (25%) consiguieron embarazo.

La experiencia más importante es comunicada en 2005 por Schiff y col. ⁽¹¹³⁾. Estos autores reportan sus resultados luego de la aplicación de las técnicas de TESE-ICSI en 42 parejas con infertilidad por factor masculino debido a SK no mosaico, diagnosticado por análisis citogenético de por lo menos 50 células. Encontraron espermatozoides testiculares en casi 70% de los pacientes. Se lograron 18 embarazos sobre 39 (46%) procedimientos exitosos de TESE realizados. Cabe mencionar que en este trabajo se realizó tratamiento con inhibidores de la aromatasa (anastrozole o testolactona) durante dos a tres meses antes del TESE, en pacientes cuya testosterona sérica total fuera menor de 15.6 nmol/l (equivalente a 4.5 ng/ml) o cuyo ratio testosterona/estradiol fuese menor de 100. En caso de no conseguir la elevación de testosterona con este esquema de tratamiento, se suministraba gonadotropina coriónica humana. Los autores sostienen que este esquema de tratamiento es útil para la estimulación de la producción endógena de testosterona.

En base a las experiencias resumidas la probabilidad de encontrar espermatozoides en biopsias testiculares de pacientes con SK no mosaico está entre 40 y 70%. Este porcentaje es similar al observado en la población general de pacientes infértiles con azoospermia no obstructiva ⁽¹¹²⁾. Es necesario confirmar aún si el pretratamiento con inhibidores de la aromatasa o antiestrógenos como el clomifeno permiten una mayor porcentaje de éxito del TESE.

Westlander y col. ⁽¹¹⁴⁾ evaluaron elementos clínicos y estudios complementarios que pudieran predecir la posibilidad de recuperación espermática en 19 pacientes con SK no mosaico. Ni el volumen testicular, ni los niveles de testosterona o FSH, ni la ecogenicidad testicular o los parámetros de flujo vascular (doppler) fueron distintos en pacientes con o sin recuperación. Cabe mencionar que en este estudio se pudo recuperar espermatozoides sólo en el 21% de los pacientes (4 de 19). Friedler y col ⁽¹¹¹⁾ tampoco encuentran factores que puedan predecir la recuperación espermática.

Algunos pacientes con SK pueden necesitar sustitución con testosterona, que ejerce un feedback negativo sobre la secreción gonadotrófica. Es por lo tanto recomendable: a) realizar un espermograma antes de la sustitución, para conocer el estado basal de espermatogénesis en cada paciente y b) suspender el reemplazo hormonal con suficiente antelación antes de realizar la búsqueda de espermatozoides en testículo.

Probabilidad de recuperación de espermatozoides en SK mosaico

Aproximadamente 15% de los pacientes con SK son mosaicos XXY/XY. La expresión fenotípica de este tipo de mosaico es muy variada, desde la normal hasta el cuadro florido que permite su detección bien temprana. La calidad del semen también varía desde una oligozoospermia moderada a azoospermia. Por lo tanto, el hallazgo del mosaico de ninguna manera pronostica fertilidad, sino la calidad espermática del portador.

Yamamoto y col.⁽¹¹⁵⁾ describen un incremento de espermatozoides 24,XX y 24,XY tanto en pacientes mosaicos como no mosaicos. En SK mosaico el porcentaje de hiperhaploidías sexuales varió de 0,9% a 7,5%, mientras que en los varones normales no superó 0,4%.

¿Cómo es la descendencia de los varones XXY?

Desde un punto de vista teórico, si las espermatogonias 47,XXY logran transcurrir todo el proceso meiótico darían lugar al 50% de los espermatozoides con aneuploidías de los cromosomas sexuales. Por lo tanto, desde lo teórico sería esperable que un 50% de los descendientes tengan anomalías de los cromosomas sexuales. Pero la prevalencia de anomalías cromosómicas en espermatozoides recuperados de testículos de pacientes con SK no mosaico es mucho más baja y similar a la encontrada en SK mosaicos. Levron y col.⁽¹¹⁶⁾ comunicaron una prevalencia de anomalías de cromosomas sexuales de 7% al estudiar a 5 pacientes SK no mosaicos. Es de hacer notar que también se ha encontrado una tasa aumentada de anomalías de cromosomas sexuales en espermatozoides recuperados de testículo de pacientes con azoospermia no obstructiva de causa no cromosómica. Según el estudio de Foresta y col.⁽¹⁰⁹⁾, un 30% de los espermatozoides tenían

aneuploidías de los cromosomas sexuales. Este trabajo no es concluyente que las espermatogonias XXY puedan completar la meiosis ni que el porcentaje de espermátides y espermatozoides aneuploides sea una prueba de que derivan de espermatogonias XXY. Al respecto, cabe señalar que los estudios por FISH en espermatozoides intratesticulares de varones azoospermicos con cariotipos somáticos normales también se caracterizan por una alta tasa de anomalías cromosómicas⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾. Además, la mayoría de los niños nacidos de padres con SK no mosaico fue normal. A la fecha se han comunicado 39 nacidos, 22 niños, 13 niñas y 4 sin documentar. Solamente se ha documentado un feto 47,XXY en el diagnóstico prenatal de un embarazo de trillizos y los padres optaron por el aborto genético selectivo⁽¹²⁰⁾. Excluimos del análisis al trabajo de Schiff y col.⁽¹¹³⁾ pues no comunican el cariotipo de los niños. Por lo tanto, el hallazgo de 1 en 40 parecería indicar un mayor riesgo, pero en rigor a la verdad no se ha documentado el origen parental de la no disyunción y el bajo número de casos comunicados no nos permite aún contar con un riesgo empírico de aneuploidías para descendientes de padres con SK. Además habría que tener en cuenta que el procedimiento ICSI *per se* tiene un mayor riesgo de anomalías cromosómicas de novo (1,6% vs. 0,5% documentada en amniocentesis) y transmitidas (1,4% vs. 0,4% documentada en diagnósticos prenatales)⁽¹²¹⁻¹²³⁾. Staessen y col.⁽¹²⁴⁾, al comunicar los resultados de 32 ciclos de PGD de 20 parejas con espermatozoides recuperados de testículos de pacientes con SK no mosaicos, evidenciaron una mayor tasa de preembriones con aneuploidías sexuales y autosómicas comparado con el hallado en los controles (13,2% y 15,6% vs. 3,1% y 5,2%, respectivamente). Por lo tanto, lo recomendable –si se dispone de la metodología– sería realizar un screening de las aneuploidías cromosómicas sexuales y autosómicas preimplantatoriamente.

Conclusiones

La recuperación de espermatozoides en material testicular de pacientes con SK y su inyección dentro de los ovocitos posibilita hoy que esos pacientes se conviertan en padres genéticos de sus hijos. Los estudios por FISH en espermatozoides extraídos de testículos, de varones con azoospermia no obstructiva no cromosómica o cromosómica, muestran una mayor

tasa de espermatozoides con anomalías numéricas de cromosomas sexuales y autosómicos. Sabemos que para que sea exitosa la fecundación debe recurrirse a un procedimiento ICSI y que si bien los resultados obtenidos son halagüeños, lo recomendable sería el screening previo de las aneuploidías más frecuentes en los preembriones, previo a la transferencia embrionaria.

Como se carece de marcadores predictivos en cuanto al posible hallazgo de espermatozoides intratesticulares, valdría la pena reflexionar sobre la conservación de tejido testicular para preservar la fertilidad en los casos en que el diagnóstico se realiza en período peripuberal.

Tratamiento del síndrome de Klinefelter

El tratamiento consiste en la administración de testosterona con el objetivo de corregir el hipogonadismo, con aumento del vello facial, axilar y pubiano, incremento de la fuerza muscular, aumento de la libido, lograr el máximo pico de densidad ósea y mejorar los estados de ánimo, alcanzando así una mejor calidad de vida ^(125, 126). También sirve, como vimos anteriormente, para mejorar algunas enfermedades autoinmunes concomitantes ^(79, 80).

Aún cuando los pacientes diagnosticados en la edad adulta también se benefician con la terapia androgénica, es conveniente que los pacientes con SK cuya pubertad no progrese adecuadamente comiencen este tratamiento, así experimentan los mismos cambios puberales que sus compañeros de edad ⁽¹²⁷⁾ y también puedan conseguir el pico máximo de masa ósea ⁽⁹⁶⁾. Es frecuente que los pacientes que comenzaron el tratamiento después de los 20 años de edad tengan un menor efecto del mismo sobre su masa ósea que aquellos que lo iniciaron más temprano ⁽¹²⁸⁾.

Durante mucho tiempo se trató de lograr un sistema ideal de aporte de testosterona. Generalmente es aceptado que la terapia debe liberar cantidades fisiológicas de la hormona (3-10 mg/día) para mantener los niveles plasmáticos de testosterona, DHT y estradiol dentro de rangos fisiológicos normales ⁽¹²⁹⁾. Dado que las preparaciones orales de testosterona son inactivadas en el primer pasaje hepático y que los derivados 17 α -alquilados son hepatotóxicos, las opciones terapéuticas son las siguientes:

- **Enantato de Testosterona:** es la forma de tes-

tosterona más comúnmente usada y con la que se tiene décadas de experiencia. En los hipogonádicos puberales se comienza con dosis de 50 mg por vía IM cada 2 a 4 semanas, incrementando gradualmente de acuerdo a la repuesta madurativa y de laboratorio hasta llegar a los valores de adulto ⁽¹³⁰⁾. Las dosis de reemplazo más comunes en adultos son de 100 a 250 mg IM cada 14 a 28 días. Estas dosis pueden llevar a valores suprafisiológicos de testosterona a las 24-48 horas de administrada, seguida habitualmente por una caída a valores subnormales antes de la siguiente aplicación, lo que puede provocar bruscos cambios de ánimo y rendimiento sexual ^(131, 132).

- **Ésteres de testosterona:** son preparados farmacológicos compuestos por distintas sales de testosterona, con distintas vidas medias: propionato de testosterona 30 mg + fenilpropionato de testosterona 60 mg + isocaproato de testosterona 60 mg + caproato de testosterona 100 mg. Esta forma inyectable también es comúnmente usada, y su dosificación es de 250 mg cada 21 a 28 días.

- **Parche escrotal de testosterona:** consiste en un parche que contiene 15 mg de testosterona; con un buen contacto con la piel entrega alrededor de 6 mg de testosterona diariamente. Tiene como desventaja que solamente se puede aplicar en la piel del escroto, dado que en otros sitios no es efectivo, y que, por la gran actividad de la 5 α -reductasa en ese lugar, puede aumentar los niveles de DHT de 4 a 5 veces. Como la DHT puede intervenir en la génesis de patología prostática, su alto costo y las molestias locales que produce han llevado prácticamente a dejar de utilizarlo ⁽¹³³⁾.

- **Parches no escrotales de testosterona:** fueron la segunda generación de los parches de testosterona. Consisten en un reservorio de 12,2 mg de testosterona que, gracias a su mecanismo de disolución, administra alrededor de 2,5 mg/día. Puede ser aplicado en otras partes del cuerpo y debe ser cambiado diariamente. Debido a su tamaño y algunas molestias locales, nunca fueron muy aceptados. Por otro lado, estos parches, como lo anteriores, no están disponibles en nuestro país.

- **Undecanoato de testosterona:** es la única forma actualmente disponible para ser administrada por vía oral. Su absorción se ve dificultada por las grasas de la dieta, lo que sumado a su corta vida media puede llevar a grandes fluctuaciones diarias

de los valores de testosterona circulante. La dosis varía entre 80 y 240 mg repartidos en 3-4 tomas ⁽¹³⁴⁾.

- **Gel hidroalcohólico de testosterona:** es la más reciente forma de aplicación. Luego de la aplicación transdérmica diaria de una dosis de 5 g de gel (50 mg de testosterona), se logran valores circulantes normales de testosterona, DHT y estradiol ⁽¹³⁵⁾. La aplicación en áreas extensas parece favorecer su absorción ⁽¹³⁶⁾. La dosis puede variar entre 25 y 75 mg. Dado que la aplicación es simple y cómoda, evitando las inyecciones, es probable que su uso sea más frecuente en el futuro. Por ahora, los datos clínicos son escasos y no hay experiencias a largo plazo.

- **Undecanoato de testosterona en forma inyectable:** su presentación comercial en un futuro mejorará la oferta de tratamientos, ya que una sola aplicación de 1000 mg puede mantener estables los niveles de testosterona alrededor de tres meses, sin la aparición de picos suprafisiológicos ⁽¹³⁷⁾. Su forma de administración es la siguiente:

- 1 aplicación IM con lo cual se consiguen niveles plasmáticos de T en rango eugonádico luego de

3 días. Se recomienda una 2ª aplicación a las 6 semanas como para completar la saturación (este tiempo puede ser más corto en el caso de pacientes que cambian de otras formas de T) y luego es suficiente una dosis cada 12 semanas ⁽¹³⁸⁾.

- Deben mantenerse valores de T en el tercio inferior de lo normal, siendo conveniente realizar un control plasmático de T al 6º mes (alrededor de la semana 30).

Para la mayoría de los pacientes la terapia de reemplazo es efectiva y segura. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos como acné, incremento excesivo de la libido, priapismo, policitemia, ginecomastia y, en el caso de los adultos, obstrucción urinaria y edemas. Asimismo se ha visto que induce el inicio o agravamiento de la apnea de sueño ⁽¹³⁹⁾. A pesar de décadas de investigación, es muy controvertido aún el papel de la testosterona como causante del cáncer de próstata ^(140, 141). No obstante, el uso de testosterona en hombres mayores debe ser acompañado por un examen digital y determinación de PSA en sangre por lo menos trimestralmente durante el primer año de tratamiento y anualmente después ⁽¹⁴²⁾.

Bibliografía

1. **Klinefelter, H.F.; Reifenstein, E.C.; Albright, F.** Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2: 615-627, 1942.
2. **Barr, M.L.; Shaver, E.L.; Carr, D.H. y col.** An unusual sex chromatin pattern in three mentally deficient subjects. *J Ment Defic Res* 3: 78-87, 1956.
3. **Jacobs, P.A.; Strong, J.A.** A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183: 302-303, 1959.
4. **Bojesen, A.; Juul, S.; Gravholt, C.H.** Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 622-626, 2003.
5. **Macleán, N.; Harnden, D.G.; Brown, W.M. y col.** Sex chromosome abnormalities in newborn babies. *Lancet* 13: 286-290, 1964.
6. **Taylor, A.I.; Moores, E.C.** A sex chromatin survey of newborn children in two London hospitals. *J Med Genet* 4: 258-259, 1967.
7. **Bochkov, N.P.; Kuleshov, N.P.; Chebotarev, A.N. y col.** Population cytogenetic investigation of newborns in Moscow. *Humangenetik* 22: 139-152, 1974.
8. **Hamerton, J.L.; Canning, N.; Ray, M. y col.** A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet* 8: 223-243, 1975.
9. **Ratcliffe, S.H.** Development of children with sex chromosome abnormalities. *Proc R Soc Med* 69: 189-191, 1976.
10. **Higurashi, M.; Iijima, K.; Ishikawa, N. y col.** Incidence of major chromosome aberrations in 12,319 newborn infants in Tokyo. *Hum Genet* 46: 163-172, 1979.
11. **Leonard, M.F.; Schowalter, J.E.; Landy, G. y col.** Chromosomal abnormalities in the New Haven newborn study: a prospective study of development of children with sex chromosome

- anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 15: 115-159, 1979.
12. **Nielsen, J.; Wohler, M.** Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 26: 209-223, 1990.
 13. **Linden, M.G.; Bender, B.G.; Robinson, A.** Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics* 96: 672-682, 1995.
 14. **Polany, PE.** Abnormal sex chromosomes, behaviour and mental disorder. In: Tanner JM, ed. *Developments in psychiatric research*. London: Hodder and Stoughton; 89-128, 1977.
 15. **Visoosak, J.; Aylstock, M.; Graham, J.M., Jr.** Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 40: 639-651, 2001.
 16. **Thomas, N.S.; Hassold, T.J.** Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 9: 309-317, 2003.
 17. **Lanfranco, F.; Kamischke, A.; Zitzmann, M. y col.** Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364: 273-283, 2004.
 18. **Carothers, A.D.; Filippi, G.** Klinefelter's syndrome in Sardinia and Scotland. Comparative studies of parental age and other aetiological factors in 47,XXY. *Hum Genet* 81: 71-75, 1988.
 19. **Luetjens, C.M.; Rolf, C.; Gassner, P. y col.** Sperm aneuploidy rates in younger and older men. *Hum Reprod* 17: 1826-1832, 2002.
 20. **Griffin, D.K.; Abruzzo, M.A.; Millie, E.A. y col.** Non-disjunction in human sperm: evidence for an effect of increasing paternal age. *Hum Mol Genet* 4: 2227-2232, 1995.
 21. **Eskenazi, B.; Wyrobek, A.J.; Kidd, S.A. y col.** Sperm aneuploidy in fathers of children with paternally and maternally inherited Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 17: 576-583, 2002.
 22. **Bernardini, L.; Borini, A.; Preti, S. y col.** Study of aneuploidy in normal and abnormal germ cells from semen of fertile and infertile men. *Hum Reprod* 13: 3406-3413, 1998.
 23. **Kamischke, A.; Baumgardt, A.; Horst, J. y col.** Clinical and Diagnostic Features of Patients With Suspected Klinefelter Syndrome. *J Androl* 24: 41-48, 2003.
 24. **Ferguson-Smith, M.A.; Yates, J.R.** Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses. *Prenat Diagn* 4: 5-44, 1984.
 25. **Thomas, N.S.; Collins, A.R.; Hassold, T.J. y col.** A reinvestigation of non-disjunction resulting in 47, XXY males of paternal origin. *Eur J Hum Genet* 8: 805-808, 2000.
 26. **Hook, E.B.** Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 58: 282-285, 1981.
 27. **Mandoki, M.W.; Sumner, G.S.; Hoffman, R.P. y col.** A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30: 167-172, 1991.
 28. **Rovet, J.; Netley, C.; Keenan, M. y col.** The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil* 29: 180-196, 1996.
 29. **Ratcliffe, S.** Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 80: 192-195, 1999.
 30. **Kubler, A.; Schulz, G.; Cordes, U. y col.** The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. *Exp Clin Endocrinol* 100: 129-132, 1992.
 31. **Nielsen, J.; Pelsen, B.; Sorensen, K.** Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet* 33: 262-269, 1988.
 32. **Sorensen, K.** Physical and mental development of adolescent males with Klinefelter syndrome. *Horm Res* 37 Suppl 3: 55-61, 1992.
 33. **Nagy, G.R.; Ban, Z.; Sipos, F. y col.** Isolation of epsilon-haemoglobin-chain positive fetal cells with micromanipulation for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 25: 398-402, 2005.
 34. **Abramsky, L.; Chapple, J.** 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XXY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling [see comments]. *Prenat Diagn* 17: 363-368, 1997.
 35. **Mansfield, C.; Hopfer, S.; Marteau, T.M.** Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. *European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality)*. *Prenat Diagn*

- 19: 808-812, 1999.
36. **Meschede, D.; Louwen, F.; Nippert, I. y col.** Low rates of pregnancy termination for prenatally diagnosed Klinefelter syndrome and other sex chromosome polysomies. *Am J Med Genet* 80: 330-334, 1998.
 37. **Abramsky, L.; Hall, S.; Levitan, J. y col.** What parents are told after prenatal diagnosis of a sex chromosome abnormality: interview and questionnaire study. *BMJ* 322: 463-466, 2001.
 38. **Hall, S.; Marteau, T.M.; Limbert, C. y col.** Counselling following the Prenatal Diagnosis of Klinefelter Syndrome: Comparisons between Geneticists and Obstetricians in Five European Countries. *Community Genet* 4: 233-238, 2001.
 39. **Marteau, T.M.; Nippert, I.; Hall, S. y col.** Outcomes of pregnancies diagnosed with Klinefelter syndrome: the possible influence of health professionals. *Prenat Diagn* 22: 562-566, 2002.
 40. **Ross, J.L.; Samango-Sprouse, C.; Lahlou, N. y col.** Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res* 64: 39-45, 2005.
 41. **Simpson, J.L.; de la, C.F.; Swerdloff, R.S. y col.** Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med* 5: 460-468, 2003.
 42. **Bergadá, C.; Farías, N.E.; Romero de Behar, B.M. y col.** Abnormal sex chromatin pattern in cryptorchidism, girls with short stature and other endocrine patients. *Helv Paediatr Acta* 24: 372-377, 1969.
 43. **Ferguson-Smith, M.A.** The prepubertal testicular lesion in chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet* 1 (7066): 219-222, 1959.
 44. **Mikamo, K.; AguerCIF, M.; Hazeghi, P. y col.** Chromatin-positive Klinefelter's syndrome. A quantitative analysis of spermatogonial deficiency at 3, 4, and 12 months of age. *Fertil Steril* 19: 731-739, 1968.
 45. **Gottlieb, S.E.; Chemes, H.; Vilar, O. y col.** [The prepubertal testis in Klinefelter's syndrome. Histological and endocrinological study]. *Medicina (B Aires)* 43: 495-501, 1983.
 46. **Müller, J.; Skakkebak, N.E.; Ratcliffe, S.G.** Quantified testicular histology in boys with sex chromosome abnormalities. *Int J Androl* 18: 57-62, 1995.
 47. **Christiansen, P.; Andersson, A.M.; Skakkebak, N.E.** Longitudinal Studies of Inhibin B Levels in Boys and Young Adults with Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 888-891, 2003.
 48. **Lahlou, N.; Fennoy, I.; Carel, J.C. y col.** Inhibin B and Anti-Mullerian Hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with non-mosaic Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1864-1868, 2004.
 49. **Wikström, A.M.; Raivio, T.; Hadziselimovic, F. y col.** Klinefelter Syndrome in adolescence: Onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2263-2270, 2004.
 50. **Rey, R.; Bastida, M.G.; Bedecarrás, P. y col.** Klinefelter syndrome: Assessment of Sertoli and Leydig cell endocrine function in childhood and adolescence. *Horm Res* 64 (suppl. 1): 125, 2005. (abstract)
 51. **Bastida, M.G.; Bergadá, I.; Andreone, L. y col.** Síndrome de Klinefelter: evaluación de la función endocrina de las células de Leydig y Sertoli en la infancia y adolescencia. *Revista Argentina de Andrología* 14: 79-89, 2005.
 52. **Sorensen, K.; Nielsen, J.; Wohlert, M. y col.** Serum testosterone of boys with karyotype 47,XXY (Klinefelter's syndrome) at birth. *Lancet* 2: 1112-1113, 1981.
 53. **Becker, K.L.; Hoffman, D.L.; Underdahl, L.O. y col.** Klinefelter's syndrome. Clinical and laboratory findings in 50 patients. *Arch Intern Med* 118: 314-321, 1966.
 54. **Griffin, J.E., Wilson, J.D.** Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, USA: WB Saunders Co; 819-830, 1998.
 55. **Samango-Sprouse, C.** Mental development in polysomy X Klinefelter syndrome (47,XXY; 48,XXXYY): effects of incomplete X inactivation. *Semin Reprod Med* 19: 193-202, 2001.
 56. **Hasle, H.; Mellempgaard, A.; Nielsen, J. y col.** Cancer incidence in men with Klinefelter syn-

- drome. *Br J Cancer* 71: 416-420, 1995.
57. **Crichlow RW, Evans DB.** Cancer in the male breast. In: Ariel IM, Cleary JB, eds. *Breast cancer: diagnosis and treatment*. New York (USA): McGraw-Hill; 516-528, 1987.
 58. **Bauer, D.D.; Erickson, R.L.** Male breast cancer; Klinefelter syndrome with prostatic, adrenal and mammary tumors. *Northwest Medicine* 54: 472-476, 1955.
 59. **Harnden, D.G.; Maclean, N.; Langlands, A.O.** Carcinoma of the breast and Klinefelter's syndrome. *J Med Genet* 8: 460-461, 1971.
 60. **Evans, D.B.; Crichlow, R.W.** Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: is there an association? *CA Cancer J Clin* 37: 246-251, 1987.
 61. **Hultborn, R.; Hanson, C.; Kopf, I. y col.** Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 17: 4293-4297, 1997.
 62. **Giordano, S.H.; Buzdar, A.U.; Hortobagyi, G.N.** Breast Cancer in Men. *Ann Intern Med* 137: 678-687, 2002.
 63. **Kurabayashi, A.; Furihata, M.; Matsumoto, M. y col.** Primary intrapelvic seminoma in Klinefelter's syndrome. *Pathology International* 51: 624-628, 2001.
 64. **Soria, J.C.; Durdux, C.; Chretien, Y. y col.** Malignant Leydig cell tumor of the testis associated with Klinefelter's syndrome. *Anticancer Res* 19: 4491-4494, 1999.
 65. **Gottlieb, S., Rey, R., Venara, M. y col.** Sertoli cell tumor associated with Klinefelter's syndrome. In: *Proceedings VII International Congress of Andrology*, Montréal, Canada; abstr. 201, p. 9, 2001.
 66. **Dexeus, F.H.; Logothetis, C.J.; Chong, C. y col.** Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol* 140: 80-84, 1988.
 67. **Nichols, C.R.; Heerema, N.A.; Palmer, C. y col.** Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 5: 1290-1294, 1987.
 68. **Namiki, K.A.; Tsushiya, A.K.I.R.; Noda, K.E. y col.** Extragonadal germ cell tumor of the prostate associated with Klinefelter's syndrome. *International Journal of Urology* 6: 158-161, 1999.
 69. **Ganslandt, O.; Buchfelder, M.; Grabenbauer, G.G.** Primary spinal germinoma in a patient with concomitant Klinefelter's syndrome. *Br J Neurosurg* 14: 252-255, 2000.
 70. **Kaido, T.; Sasaoka, Y.; Hashimoto, H. y col.** De novo germinoma in the brain in association with Klinefelter's syndrome: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 60: 553-558, 2003.
 71. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Cytogenetic findings in leukemic cells of 56 patients with constitutional chromosome abnormalities. A cooperative study. *Cancer Genet Cytogenet* 35: 243-252, 1988.
 72. **Foot, A.B.; Oakhill, A.; Kitchen, C.** Acute monoblastic leukemia of infancy in Klinefelter's syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 61: 99-100, 1992.
 73. **Shaw, M.P.; Eden, O.B.; Grace, E. y col.** Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter's syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 9: 81-85, 1992.
 74. **Humphreys, M.; Lavery, P.; Morris, C. y col.** Klinefelter Syndrome and Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet* 97: 111-113, 1997.
 75. **Keung, Y.K.; Buss, D.; Chauvenet, A. y col.** Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome: a chance association? *Cancer Genet Cytogenet* 139: 9-13, 2002.
 76. **Tsung, S.H.; Ajlouni, K.** Immune competence in patients with Klinefelter syndrome. *Am J Med Sci* 275: 311-317, 1978.
 77. **French, M.A.; Hughes, P.** Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 42: 471-473, 1983.
 78. **Kobayashi, S.; Yamamoto, S.; Tanaka, M. y col.** Klinefelter's syndrome and rheumatoid arthritis. Report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 13: 500-503, 1994.
 79. **Kocar, I.H.; Yesilova, Z.; Ozata, M. y col.** The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Exp Immunol* 121: 448-452, 2000.
 80. **Bizzarro, A.; Valentini, G.; Di Martino, G. y col.** Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome.

- J Clin Endocrinol Metab 64: 32-36, 1987.
81. **Olsen, N.J.; Kovacs, W.J.** Case report: testosterone treatment of systemic lupus erythematosus in a patient with Klinefelter's syndrome. *Am J Med Sci* 310: 158-160, 1995.
 82. **Oktenli, C.; Yesilova, Z.; Kocar, I.H. y col.** Study of autoimmunity in Klinefelter's Syndrome and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Immunol* 22: 137-143, 2002.
 83. **Smals, A.G.; Kloppenborg, P.W.; Lequin, R.L. y col.** The pituitary-thyroid axis in Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 84: 72-79, 1977.
 84. **Schwartz, I.D.; Root, A.W.** The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20: 153-163, 1991.
 85. **Bjoern, A.M.; Bojesen, A.; Gravholt, C.H. y col.** Thyroid abnormalities in patients with Klinefelter Syndrome. *Thyroid* 15 (Suppl.1): S158-S159, 2005. (abstract)
 86. **Nielsen, J.** Diabetes mellitus in patients with aneuploid chromosome aberrations and in their parents. *Humangenetik* 16: 165-170, 1972.
 87. **Igawa, K.; Nishioka, K.** Leg ulcer in Klinefelter's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 62-64, 2003.
 88. **Luisetto, G.; Mastrogiacomio, I.; Bonanni, G. y col.** Bone mass and mineral metabolism in Klinefelter's syndrome. *Osteoporos Int* 5: 455-461, 1995.
 89. **Yamauchi, M.; Tadano, M.; Fukunaga, Y. y col.** Low bone mineral density in a case of mosaicism Klinefelter syndrome: rapid response to testosterone therapy. *Endocr J* 45: 601-604, 1998.
 90. **Smyth, C.M.; Bremner, W.J.** Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 158: 1309-1314, 1998.
 91. **De Rosa, M.; Paesano, L.; Nuzzo, V. y col.** Bone mineral density and bone markers in hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadal men after prolonged testosterone treatment. *J Endocrinol Invest* 24: 246-252, 2001.
 92. **Horowitz, M.; Wishart, J.M.; O'Loughlin, P.D. y col.** Osteoporosis and Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36: 113-118, 1992.
 93. **Delmas, P.; Meunier, P.J.** [Osteoporosis in Klinefelter's syndrome Quantitative bone histo-logical data in 5 cases and relationship with hormonal deficiency]. *Nouv Presse Med* 10: 687-690, 1981.
 94. **Breuil, V.; Euller-Ziegler, L.** Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine* 68: 26-33, 2001.
 95. **Wong, F.H.; Pun, K.K.; Wang, C.** Loss of bone mass in patients with Klinefelter's syndrome despite sufficient testosterone replacement. *Osteoporos Int* 3: 3-7, 1993.
 96. **van den Bergh, J.P.; Hermus, A.R.; Spruyt, A.I. y col.** Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int* 12: 55-62, 2001.
 97. **Stepan, J.J.; Burckhardt, P.; Hana, V.** The effects of three-month intravenous ibandronate on bone mineral density and bone remodeling in Klinefelter's syndrome: the influence of vitamin D deficiency and hormonal status. *Bone* 33: 589-596, 2003.
 98. **Laron, Z.; Dickerman, Z.; Zamir, R. y col.** Paternity in Klinefelter's syndrome--a case report. *Arch Androl* 8: 149-151, 1982.
 99. **Okada, H.; Goda, K.; Yamamoto, Y. y col.** Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 84: 1662-1664, 2005.
 100. **Tachdjian, G.; Frydman, N.; Morichon-Delvallez, N. y col.** Reproductive genetic counselling in non-mosaic 47,XXY patients: implications for preimplantation or prenatal diagnosis: Case report and review. *Hum Reprod* 18: 271-275, 2003.
 101. **Damani, M.N.; Mittal, R.; Oates, R.D.** Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril* 76: 1054-1056, 2001.
 102. **Nielsen, C.T.; Skakkebaek, N.E.; Richardson, D.W. y col.** Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 532-535, 1986.
 103. **Sousa, M.; Cremades, N.; Alves, C. y col.** Developmental potential of human spermato-

- genic cells co-cultured with Sertoli cells. *Hum Reprod* 17: 161-172, 2002.
104. **Skakkebæk, N.E.; Philip, J.; Hammen, R.** Meiotic chromosomes in Klinefelter's syndrome. *Nature* 221: 1075-1076, 1969.
 105. **Estop, A.M.; Munne, S.; Cieply, K.M. y col.** Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod* 13: 124-127, 1998.
 106. **Cozzi, J.; Chevret, E.; Rousseaux, S. y col.** Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 93: 32-34, 1994.
 107. **Chevret, E.; Rousseaux, S.; Monteil, M.I. y col.** Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 97: 171-175, 1996.
 108. **Martini, E.; Geraedts, J.P.; Liebaers, I. y col.** Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod* 11: 1638-1643, 1996.
 109. **Foresta, C.; Galeazzi, C.; Bettella, A. y col.** Analysis of Meiosis in Intratesticular Germ Cells from Subjects Affected by Classic Klinefelter's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3807-3810, 1999.
 110. **Tournaye, H.; Camus, M.; Vandervorst, M. y col.** Surgical sperm retrieval for intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl* 20 Suppl 3: 69-73, 1997.
 111. **Friedler, S.; Raziel, A.; Strassburger, D. y col.** Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 16: 2616-2620, 2001.
 112. **Madgar, I.; Dor, J.; Weissenberg, R. y col.** Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertil Steril* 77: 1167-1169, 2002.
 113. **Schiff, J.D.; Palermo, G.D.; Veeck, L.L. y col.** Success of Testicular Sperm Injection and Intracytoplasmic Sperm Injection in Men with Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6263-6267, 2005.
 114. **Westlander, G.; Ekerhovd, E.; Granberg, S. y col.** Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertil Steril* 75: 1102-1105, 2001.
 115. **Yamamoto, Y.; Sofikitis, N.; Mio, Y. y col.** Morphometric and cytogenetic characteristics of testicular germ cells and Sertoli cell secretory function in men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 17: 886-896, 2002.
 116. **Levron, J.; Aviram-Goldring, A.; Madgar, I. y col.** Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 74: 925-929, 2000.
 117. **Storeng, R.T.; Plachot, M.; Theophile, D. y col.** Incidence of sex chromosome abnormalities in spermatozoa from patients entering an IVF or ICSI protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77: 191-197, 1998.
 118. **Aran, B.; Blanco, J.; Vidal, F. y col.** Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril* 72: 696-701, 1999.
 119. **Rives, N.; Joly, G.; Machy, A. y col.** Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod* 6: 107-112, 2000.
 120. **Ron-El, R.; Strassburger, D.; Gelman-Kohan, S. y col.** A 47,XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter's syndrome: Case report. *Hum Reprod* 15: 1804-1806, 2000.
 121. **Aboulghar, H.; Aboulghar, M.; Mansour, R. y col.** A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive babies conceived through intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 76: 249-253, 2001.
 122. **Bonduelle, M.; Van Assche, E.; Joris, H. y col.** Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 17: 2600-2614, 2002.

123. **Denschlag, D.; Tempfer, C.; Kunze, M. y col.** Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: A critical review. *Fertil Steril* 82: 775-779, 2004.
124. **Staessen, C.; Tournaye, H.; Van Assche, E. y col.** PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update* 9: 319-330, 2003.
125. **Amory, J.K.; Anawalt, B.D.; Paulsen, C.A. y col.** Klinefelter's syndrome. *The Lancet* 356: 333-335, 2000.
126. **Nieschlag, E.; Behre, H.M.; Bouchard, P. y col.** Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 10: 409-419, 2004.
127. **Richman, R.A.; Kirsch, L.R.** Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development. *N Engl J Med* 319: 1563-1567, 1988.
128. **Grace, R.J.** Klinefelter's syndrome: a late diagnosis. *The Lancet* 364: 284, 2004.
129. **Winters, S.J.** Current Status of Testosterone Replacement Therapy in Men. *Arch Fam Med* 8: 257-263, 1999.
130. **Winter, J.S.** Androgen therapy in Klinefelter syndrome during adolescence. *Birth Defects Orig Artic Ser* 26: 235-245, 1990.
131. **Nieschlag, E.; Cuppers, H.J.; Wiegmann, W. y col.** Bioavailability and LH-suppressing effect of different testosterone preparations in normal and hypogonadal men. *Horm Res* 7: 138-145, 1976.
132. **Schulte-Beerbuhl, M.; Nieschlag, E.** Comparison of testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in serum after injection of testosterone enanthate of testosterone cypionate. *Fertil Steril* 33: 201-203, 1980.
133. **Jockenhövel, F.** Practical aspects of testosterone substitution. *Aging Male* 5 (suppl. 1): 21-46, 2002.
134. **Gooren, L.J.** A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 15: 212-215, 1994.
135. **Wang, C.; Berman, N.; Longstreth, J.A. y col.** Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men: Application of Gel at One Site Versus Four Sites: A General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 964-969, 2000.
136. **Wang, C.; Swerdloff, R.S.; Iranmanesh, A. y col.** Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2839-2853, 2000.
137. **Nieschlag, E.; Buchter, D.; von Eckardstein, S. y col.** Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 51: 757-763, 1999.
138. **von Eckardstein, S.; Nieschlag, E.** Treatment of Male Hypogonadism With Testosterone Undecanoate Injected at Extended Intervals of 12 Weeks: A Phase II Study. *J Androl* 23: 419-425, 2002.
139. **Basaria, S.; Dobs, A.S.** Risks versus benefits of testosterone therapy in elderly men. *Drugs Aging* 15: 131-142, 1999.
140. **Slater, S.; Oliver, R.T.** Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 17: 431-439, 2000.
141. **Pechersky, A.V.; Mazurov, V.I.; Semiglazov, V.F. y col.** Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume. *Int J Androl* 25: 119-125, 2002.
142. **Rhoden, E.L.; Morgentaler, A.** Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring. *N Engl J Med* 350: 482-492, 2004.