

# Asociación de craneofaringioma y síndrome de Klinefelter en la transición puberal: un desafío diagnóstico

## *Craniopharyngioma and Klinefelter syndrome during the pubertal transition: A diagnostic challenge*

Dra. Yamile Mocarbel<sup>a</sup>, Prof. Graciela Arévalo de Cross<sup>a</sup>, Dra. Marie C. Lebrethon<sup>b</sup>, Dr. Albert Thiry<sup>c</sup>, Prof. Albert Beckers<sup>d</sup> y Dr. Hernan Valdes-Socin<sup>d</sup>

### RESUMEN

Los craneofaringiomas son de los tumores hipofisarios más frecuentes en la niñez y, sea por su evolución o por el tratamiento que requieren, pueden comprometer el desarrollo puberal. El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico en el varón. La presentación concomitante de ambas entidades es extremadamente baja (1/10<sup>6</sup>) y plantea un interrogante acerca de una probable asociación fisiopatológica.

Se presenta el caso de un paciente belga de 18 años, con diagnóstico de craneofaringioma en la niñez y panhipopituitarismo luego del tratamiento quirúrgico y radioterápico. Al llegar a los 14 años, se inició la inducción puberal con gonadotropinas. Ante la falta de respuesta clínica, se completó una evaluación genética, que evidenció, de manera homogénea, una trisomía XXY.

La falta de respuesta al tratamiento de inducción con gonadotropina exógena reveló la asociación de hipogonadismo primario y secundario, que demostró la importancia del seguimiento multidisciplinario que estos pacientes requieren.

**Palabras clave:** síndrome de Klinefelter, craneofaringioma, neoplasias hipofisarias, hipogonadismo, pubertad.

### ABSTRACT

Craniopharyngioma is the most common pituitary tumor in childhood. It can compromise the pubertal development because of its evolution or treatment. Syndrome of Klinefelter is the most common cause of hypogonadotrophic hypogonadism in males. The concomitant presentation of both entities is extremely low (1/10<sup>6</sup>) and the pathophysiological association is questioned. We present the case of a 18-year-old Belgian patient. He had a diagnosis of craniopharyngioma in childhood and he presented with panhypopituitarism after radiotherapy and surgical treatment. At the age of 14, he started pubertal induction with gonadotropin therapy without clinical response.

A genetic evaluation confirmed a homogeneous 47, XXY karyotype. Failure of exogenous gonadotropin therapy revealed the hidden association of primary and secondary hypogonadism, demonstrating the importance of the follow-up and a multidisciplinary approach in these patients.

**Key words:** Klinefelter syndrome, craniopharyngioma, pituitary neoplasms, hypogonadism, puberty.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e104>

**Cómo citar:** Mocarbel Y, Arévalo de Cross G, Lebrethon MC, et al. Asociación de craneofaringioma y síndrome de Klinefelter en la transición puberal: un desafío diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e104-e107.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Klinefelter (SK) fue descrito en 1942 por Klinefelter, Reifstein y Albright en un grupo de hombres adultos con testículos firmes y pequeños, azoospermia y ginecomastia.<sup>1</sup> En 1959, se describió la presencia de un cromosoma X adicional en el varón como causa del síndrome.<sup>2</sup> La fórmula cromosómica más frecuente es 47 XXY, presente en alrededor del 80% de los pacientes. El 20% restante puede corresponder a mosaicismos diversos, por lo general, con menos afectación. En ocasiones, las fórmulas cromosómicas incluyen más de un cromosoma X o Y (48 XYY) que puede, de manera excepcional, portar alteraciones estructurales.<sup>3</sup>

El SK ocurre en, aproximadamente, 1:500-1:1000 nacidos vivos;<sup>4</sup> es la causa congénita más frecuente de hipogonadismo primario. El diagnóstico en el período prepuberal suele ser difícil, ya que, fisiológicamente, se encuentran niveles bajos de andrógenos y el proceso de espermatogénesis no se ha completado. En esta etapa, las señales de alerta son la presencia de criptorquidia y trastornos del desarrollo neurológico (alteraciones del comportamiento y dificultad en el aprendizaje). Clínicamente, en el período pospuberal, estos pacientes se presentan con testículos pequeños y firmes, ginecomastia, infertilidad, hábito eunucoide. Bioquímicamente, se encuentran concentraciones de hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*; FSH, por sus siglas en inglés) y hormona

- División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.
- Servicio de Pediatría, Centro Hospitalario Universitario (CHU), Lieja, Bélgica.
- Servicio de Patología, Centro Hospitalario Universitario (CHU), Lieja, Bélgica.
- Servicio de Endocrinología, Centro Hospitalario Universitario (CHU), Lieja, Bélgica.

**Correspondencia:**  
Dr. Hernán Valdes-Socin: hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 26-8-2016  
Aceptado: 14-10-2016

luteinizante (*luteinizing hormone*; LH, por sus siglas en inglés) séricas elevadas, con niveles de testosterona e inhibina B disminuidos.<sup>4</sup> Se han descrito, además, dificultades en la atención y en la interacción social,<sup>5</sup> y, en la edad adulta, mayor riesgo de desarrollo de ciertos tumores. Estos pueden ser de células germinales (localizados en el mediastino), cáncer de mama y linfoma no Hodgkin. Se reporta también mayor incidencia de patología broncopulmonar, eventos trombóticos, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus.<sup>6</sup>

Los craneofaringiomas son tumores selares, no secretantes, que afectan, frecuentemente, a niños menores de 15 años, con un segundo pico de incidencia entre los 50 y los 74 años de edad. Representan del 1% al 3% de todos los tumores cerebrales primarios, con una incidencia aproximada de 0,5 a 2 casos por millón de habitantes/año. Se postula que estos tumores derivan de restos de la bolsa de Rathke, primordio embrionario de la glándula pituitaria anterior.<sup>7</sup>

### CASO CLÍNICO

Se describe a un paciente operado a los 3 años por un tumor hipofisario por vía transeptoefenoidal. Había presentado una formación quística de 35 mm de diámetro con compromiso selar y supraselar, hiperintensa en T2 e hipointensa en T1 y Flair, con calcificaciones periféricas. La anatomía patológica informó el diagnóstico de craneofaringioma tipo adamantinomatoso (*Figura 1*). Recibió tratamiento radioterapéutico  $\gamma$ -knife adyuvante. Desarrolló hipopituitarismo durante su infancia y recibió

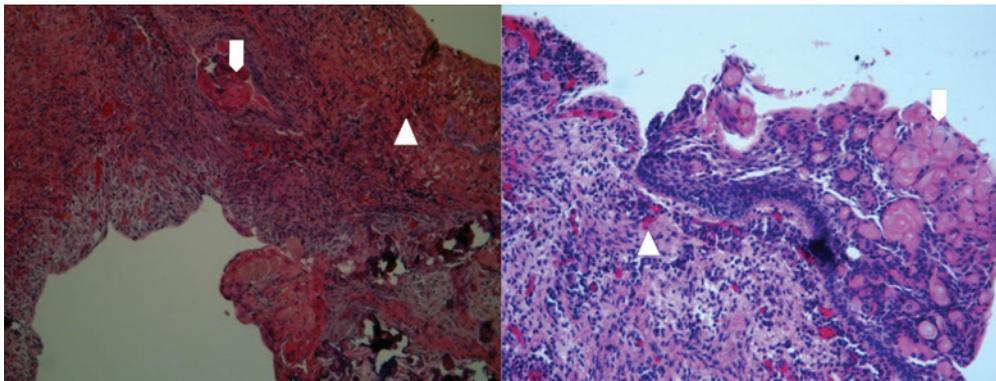
terapia de reemplazo hormonal sustitutiva con 0,3 mg c/12 h de acetato de desmopresina, 150  $\mu$ g/día de L-tiroxina, 10 mg/12 h de hidrocortisona, 1,4 mg/día de somatropina recombinante. Además, se realizó orquidopexia izquierda, a los 8 años, por testículo retráctil.

A los 13 años, con el propósito de iniciar y acompañar el desarrollo puberal, comenzó el tratamiento con 150 mg/mes de Sustanon® intramuscular (30 mg de propionato de testosterona, 60 mg de fenilpropionato de testosterona, 60 mg de isocaproato de testosterona y 100 mg de decanoato de testosterona).

A los 15 años y 4 meses, fue derivado al Servicio de Endocrinología, sección adultos, con el objetivo de evaluar el tratamiento con gonadotropinas. Al momento del examen físico, presentaba tensión arterial de 110/60 mmHg, talla de 181,8 cm (+1,4 desvío estándar -DE-), peso de 69 kg, braza de 187 cm, braza/talla de 5,2 cm, índice de masa corporal de 20,9 (+0,4 DE), velocidad de crecimiento de 8,3 cm/año y talla objetivo genética de 181 cm. La evaluación bioquímica, en su primera consulta, mostró gonadotropinas y testosterona disminuidas para la edad, asociadas a valores casi indetectables de inhibina B (*Tabla 1*). El seguimiento de su enfermedad de base se encontraba estable, con resonancia nuclear magnética sin evidencia de recidiva tumoral.

Comenzó el tratamiento con 5000 UI/semana de gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*; HCG, por sus siglas en inglés) y 75 UI/semana de FSH por 6 meses.

FIGURA 1. Fragmentos de craneofaringioma de tipo adamantinomatoso



Microfotografía 100x, tinción hematoxilina-eosina. Microfotografía 400x, tinción hematoxilina-eosina.

Se observa un tumor de tipo epitelial, compuesto por células epidermoides, en zonas pluriestratificadas, rico en colágeno y muy vascularizado (triángulo). Se destaca la presencia de queratina, que forma nódulos con numerosas calcificaciones, que suelen ser visibles también en las neuroimágenes (flecha).

Posteriormente, se realizó un espermograma, que informó escaso volumen de líquido eyaculado y azoospermia.

Debido a la falta de respuesta terapéutica y ante la sospecha de una patología gonadal primaria, se solicitó la evaluación por Urología y la realización de una ecografía testicular. Esta informó un volumen testicular de 1,6 ml (izquierdo) y 1,4 ml (derecho), glándula prostática y vesículas seminales disminuidas de tamaño.

Al evaluar el fenotipo del paciente y ante la ausencia de patología genitourinaria que justificara el cuadro clínico, se solicitó un cariotipo, que reveló la presencia de 47 cromosomas en 30 metafases, que incluyeron tres heterosomas (XXY). Se confirmó, así, el diagnóstico de SK. También se pudieron excluir mutaciones en el gen regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; CFTR, por sus siglas en inglés) y microdeleciones en el cromosoma Y.

## DISCUSIÓN

Solo una minoría (10%) de los pacientes con SK suelen diagnosticarse antes de la pubertad, por criptorquidia, talla alta y alteraciones en la conducta y el aprendizaje. La mayoría de los pacientes con SK se diagnostica en la adolescencia o en la edad adulta, ante la presencia de hábito eunucoide, falta de desarrollo testicular, infertilidad o disfunción sexual, signos manifiestos del hipogonadismo. En relación con la población general, tienen mayor tasa de hospitalización, principalmente, debido a desórdenes psiquiátricos, metabólicos, endócrinos y malformaciones congénitas.

Presentan aumento de la mortalidad asociada a diabetes mellitus, enfermedad pulmonar, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia vascular intestinal.<sup>8</sup>

Aunque en nuestro caso no ha sido estudiado, una característica distintiva histopatológica de los craneofaringiomas es la presencia de células que muestran la acumulación de  $\beta$ -catenina a nivel citoplasmático y nuclear, que es un activador transcripcional involucrado en la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. Estudios genéticos en ratones han demostrado que esta vía debe ser inhibida en las primeras etapas del desarrollo embrionario para establecer la proliferación normal de los restos de bolsa de Rathke y es necesaria para la diferenciación de células productoras de hormonas en las etapas finales del desarrollo. El aumento de la actividad de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina sobre precursores embrionarios de la bolsa de Rathke conduciría a hiperplasia hipofisaria, a la aparición de tejido pituitario ectópico en la cavidad orofaríngea, a alteraciones del crecimiento y desarrollo de tumores hipofisarios y, eventualmente, a la muerte perinatal. Además, se han identificado mutaciones en el gen que codifica  $\beta$ -catenina (CTNNB1, 3p22.1), en muestras analizadas de craneofaringiomas humanos.<sup>9</sup> Por lo tanto, estudios en humanos y ratones han proporcionado pruebas sólidas que postulan un papel fundamental de las mutaciones en CTNNB1 y de una hiperexpresión de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en la fisiopatología molecular de los craneofaringiomas.

La incidencia de cáncer en pacientes con SK se estima similar a la de la población general, aunque se ha descrito mayor incidencia de ciertos tipos de tumores en probable relación

TABLA 1: Evaluación bioquímica al momento del diagnóstico de síndrome de Klinefelter

	Al momento del diagnóstico de SK	Rango de referencia
FSH (U/L)	< 0,9	1-8
LH (U/L)	< 0,1	2-10
Testosterona total ( $\mu$ g/L)	0,98	1,2-7,0
Testosterona biodisponible ( $\mu$ g/L)	0,36	1,0-3,0
Testosterona libre (ng/L)	14,6	32,0-170
SHBG (nmol/L)	44,8	10,0-50,0
Estradiol (ng/L)	< 12	10-45
Inhibina B (ng/L)	< 10	T2:* 62-338
Ferritina ( $\mu$ g/L)	77	30-400

\* T2: Tanner 2.

SK: síndrome de Klinefelter; FSH: hormona foliculo-estimulante; LH: hormona luteinizante; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales.

con la alteración cromosómica o con el propio hipogonadismo hipergonadotrópico. Entre ellos, mayor incidencia del riesgo de cáncer de mama (20%-50%), con una frecuencia estimada de 3,7%-7,5%<sup>10</sup> y mayor incidencia de tumores germinales, en una serie danesa de 645 pacientes.<sup>11</sup>

Un estudio realizado en Gran Bretaña con una cohorte de 3518 pacientes con SK compara la incidencia de cáncer con la descrita en la población general. Encuentra mayor incidencia de cáncer de mama, linfoma no Hodgkin y menor incidencia de cáncer de próstata en pacientes con SK, con un caso aislado de teratoma en la región pineal.<sup>12</sup>

Reportamos el segundo caso en la literatura médica de un paciente en el que se asocia SK y un craneofaringioma. Rotondi y col., describen a un varón de 31 años, con antecedentes de síndrome de Alport, SK y craneofaringioma.<sup>13</sup> De manera similar a lo ocurrido en nuestro paciente, el diagnóstico de SK no se sospechó en primera instancia debido al diagnóstico de hipopituitarismo previo.

La ocurrencia de hipogonadismo hipogonadotrópico en pacientes con SK es muy baja. La mayoría involucra lesiones ocupantes de espacio a nivel de la región hipotálamo-hipofisaria, entre ellas, germinomas, linfomas, glioblastomas, lipomas o quistes de la bolsa Rathke.<sup>14</sup> Hemos calculado que la probabilidad de que un paciente con SK (1/1000 nacimientos) presente un craneofaringioma (1/10<sup>6</sup> nacimientos) es extremadamente baja (1/10<sup>9</sup> nacimientos). Que esta asociación sea debida únicamente al azar parece, entonces, improbable. La posibilidad de un nexo fisiopatológico común entre ambas entidades, como el de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, merecería estudios ulteriores.

En pacientes con SK, resulta importante el seguimiento tanto clínico como bioquímico; el hallazgo de hipogonadismo hipogonadotrópico debe hacer sospechar la existencia de patología hipotálamo-hipofisaria. Es oportuno prestar especial atención a la ausencia de respuesta al tratamiento sustitutivo con gonadotropinas exógenas, evidenciada por escasa respuesta testicular.

El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico asociado a hipopituitarismo posterior al tratamiento por craneofaringioma primario durante el seguimiento pediátrico. Posteriormente, solo una reevaluación del cuadro durante la inducción puberal permitió sospechar el diagnóstico subyacente de hipogonadismo atribuible al SK. En efecto, el hipopituitarismo

secundario al tratamiento del craneofaringioma impidió observar una elevación de las gonadotropinas, habitual a partir del estadio G III de desarrollo puberal, momento definido como pubertad media.<sup>4-15</sup>

Este caso clínico nos ilustra la importancia del seguimiento multidisciplinario, pediátrico y en el periodo de transición a adulto, y permite así un diagnóstico y manejo apropiados de hipogonadismo en estos pacientes. ■

## REFERENCIAS

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942;2(11):615-27.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959;183(4657):302-3.
3. Rey R, Gottlieb S, Pasqualini T, Bastida MG, et al. Are Klinefelter boys hypogonadal? *Acta Paediatr* 2011;100(6):830-8.
4. Radicioni A, Ferlin A, Balercia G, Pasquali D, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter Syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33(11):839-50.
5. Pasqualini RQ, Vidal G, Bur GE. Psychopathology of Klinefelter's syndrome review of thirty-one cases. *Lancet* 1957;273(6987):164-7.
6. Beisti Ortego A, De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Martínez de Zabarte Fernández JM, et al. Hipogonadismo hipogonadotrópico en paciente con síndrome de Klinefelter y tumor hipotálamo-hipofisario. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):e6-9.
7. Páramo Fernández C, Picó Alfonso A, Del Pozo Picó C, Costa CV, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del craneofaringioma y otras lesiones paraselares. *Endocrinol Nutr* 2007;54(1):13-22.
8. Bojesen A, Juul S, Bierkebaek N, Gravholt C. Morbidity in Klinefelter Syndrome: A danish register study based on hospital discharge diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1254-60.
9. Martínez-Barbera JP. Molecular and Cellular Pathogenesis of Adamantinomatous Craniopharyngioma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41(6):721-32.
10. Swerdlow A, Higgins C, Schoemaker M, Wright A, et al. Mortality in patients with Klinefelter Syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6516-22.
11. Dexeus F, Logothetis C, Chong C, Cella A, et al. Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol* 1988;140(1):80-4.
12. Hasle H, Mellemegaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter Syndrome. *Br J Cancer* 1995;71(2):416-20.
13. Rotondi M, Fallerini CH, Piralì B, Longo I, et al. A unique patient presenting with concomitant Klinefelter Syndrome, Alport Syndrome and Craniopharyngioma. *J Androl* 2012;33(6):1155-9.
14. Kaido T, Sasaoka Y, Hashimoto H, Taira K. De novo germinoma in the brain in association with Klinefelter's Syndrome: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2003;60(6):553-8.
15. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, et al. Clinical presentation of Klinefelter's Syndrome: differences according to age. *Int J Endocrinol* 2012;2012:324835.