

Síndrome de Klinefelter en la infancia: el retraso del lenguaje como principal señal de alerta para el diagnóstico temprano

Ana P. Nso-Roca^{1,2} , Francisco Carratalá³ , Patricia Andreo³, Fernando Aguirre Balsalobre²

RESUMEN

El síndrome de Klinefelter (SK), la aneuploidía de cromosomas sexuales más común en varones, suele infradiagnosticarse hasta la adolescencia, retrasando la intervención temprana. Describimos 11 pacientes pediátricos con SK seguidos entre 2005 y 2025, buscando identificar marcadores precoces. Tres fueron diagnosticados prenatalmente; los 8 restantes lo fueron a una mediana de 6,1 años, principalmente por problemas del neurodesarrollo. Del total de 11 pacientes, se destacó en 9 la presencia de retraso en la adquisición del lenguaje, seguido por 8 con retraso psicomotor, 5 con trastornos de conducta, 3 con trastornos del sueño y 2 con epilepsia. Las comorbilidades endocrinológicas fueron menos frecuentes en la infancia. El retraso en el desarrollo del lenguaje emerge como un indicador temprano crucial. Su detección activa, junto con otras comorbilidades del neurodesarrollo, es esencial para superar el infradiagnóstico y permitir una intervención multidisciplinar precoz que mejore significativamente el desarrollo y la calidad de vida de los pacientes con SK.

Palabras clave: síndrome de Klinefelter; niño; comorbilidad; trastornos del desarrollo del lenguaje; diagnóstico precoz.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10793>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10793.eng>

Cómo citar: Nso-Roca AP, Carratalá F, Andreo P, Aguirre Balsalobre F. Síndrome de Klinefelter en la infancia: el retraso del lenguaje como principal señal de alerta para el diagnóstico temprano. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202510793. Primero en Internet 8-ENE-2026.

¹Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario San Juan de Alicante, España; ²Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández de Elche, España; ³Neurología Pediátrica, Hospital Universitario San Juan de Alicante, España.

Correspondencia para Ana P. Nso-Roca: anso@umh.es.

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-7-2025

Aceptado: 26-9-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.
Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original.
No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.
Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Klinefelter (SK), caracterizado por la presencia de uno o más cromosomas X adicionales en el cariotipo masculino,¹ es la aneuploidia de los cromosomas sexuales más común en varones, con una prevalencia estimada de 1 por cada 500 a 1000 nacidos vivos de sexo masculino.^{2,3}

Aunque el hipogonadismo constituye la manifestación clínica principal del SK, esta condición frecuentemente permanece latente hasta la adolescencia tardía o incluso la edad adulta.⁴ El espectro fenotípico del SK es notablemente heterogéneo e inespecífico. Existen síntomas asociados que incluyen dificultades de aprendizaje, retraso del lenguaje, déficit de atención, trastorno de hiperactividad y obesidad.^{3,5} Sin embargo, estos problemas no son específicos. Esta variabilidad clínica contribuye a una tasa significativamente alta de infradiagnóstico, con estimaciones que sugieren que solo el 39 % de los hombres con SK son diagnosticados⁶ y, de estos, apenas el 10 % recibe un diagnóstico antes de los 12 años.⁷

Un diagnóstico tardío, por encima de los 18 años, puede tener implicaciones devastadoras para el desarrollo psicosocial del adolescente, afectando negativamente la formación de su personalidad. Por consiguiente, la detección precoz de esta aneuploidia es imperativa para mejorar sustancialmente la calidad de vida de estos individuos.

Los pacientes con SK exhiben una susceptibilidad aumentada a una amplia gama de comorbilidades que incluyen osteoporosis, síndrome metabólico, diversas endocrinopatías, trastornos cognitivos y psiquiátricos, así como enfermedades cardiovasculares y alteraciones dentales.^{2,3,8} Muchos de estos problemas, incluso aquellos considerados inespecíficos, pueden manifestarse antes de la edad puberal (9-10 años).

Un conocimiento más profundo de la comorbilidad del SK durante la infancia, período en el que los signos de hipogonadismo son a menudo indetectables, podría facilitar el diagnóstico temprano de la enfermedad. El presente estudio tiene como objetivo investigar los trastornos neurológicos, endocrinos y somáticos en una serie de casos de pacientes pediátricos con SK, con el fin de identificar hallazgos clínicos que sirvan como señales de alerta temprana durante el desarrollo infantil.

CASOS CLÍNICOS

Entre enero de 2005 y enero de 2025, se atendieron en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital San Juan de Alicante (España) un total de 11 pacientes con SK, lo que representa el 0,1 % de todos los recién nacidos varones en nuestra área durante ese período. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital (código 25/015).

En nuestra serie de casos, 10 de los 11 pacientes tenían un cariotipo 47XXY y otro tenía un cariotipo 48XXX.

En cuanto al momento del diagnóstico, 3 de los 11 pacientes fueron identificados prenatalmente mediante amniocentesis. Las indicaciones para la amniocentesis en estos casos incluyeron la detección de posibles malformaciones fetales en dos pacientes y una amniocentesis electiva debido a la edad materna avanzada (mayor de 42 años) en el tercer caso. Los 8 pacientes restantes fueron diagnosticados posnatalmente, con una mediana de edad al diagnóstico de 6,1 años (rango: 2,1-9,7 años). El motivo principal que condujo a la realización del cariotipo en 6 de los 8 niños diagnosticados posnatalmente fueron preocupaciones relacionadas con el neurodesarrollo.

La información demográfica y las características clínicas detalladas de cada paciente se resumen en la *Tabla 1*. Resulta llamativo que todos los pacientes de la serie de casos presentaron al menos un hallazgo neurológico. El trastorno del neurodesarrollo más prevalente fue el retraso en la adquisición del lenguaje, que afectó a 9 de los 11 pacientes, con un inicio del lenguaje expresivo más allá de los 2 años de edad. Además, 8 pacientes manifestaron algún grado de retraso psicomotor.

Las comorbilidades neurológicas adicionales incluyeron trastornos de conducta, reportados en 5 pacientes. Asimismo, 3 pacientes presentaron trastornos del sueño y 2 fueron diagnosticados con epilepsia.

En contraste, las alteraciones endocrinológicas fueron menos frecuentes: se observaron en 5 de los 11 pacientes. Las manifestaciones endocrinológicas específicas incluyeron criptorquidía, presente en 3 pacientes, obesidad en 2 pacientes y ginecomastia y micropene, cada una observada en 1 paciente.

DISCUSIÓN

El SK es la aneuploidía de los cromosomas sexuales más común en varones; representa

TABLA 1. Hallazgos neurológicos, endocrinológicos y clínicos en los pacientes

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cariotipo	47XXY	47XXY	47XXY	47XXY	47XXY	47XXY	47XXY	48XXX	47XXY	47XXY	47XXY
Edad del diagnóstico (años)	8,1	0	4,7	0	9,7	2,1	7,1	8,1	0	5,7	3,4
Motivo del diagnóstico	Epilepsia (por sindactilia)	Prenatal (por lenguaje)	Retraso lenguaje	Prenatal (por madre mayor de 42 años)	Retraso mental	Retraso mental	Fenotipo dismórfico	Retraso mental	Prenatal (por feto gemelo con síndrome de Potter)	Sobrepeso y lenguaje micropene	
Inicio marcha autónoma	18 meses	14 meses	NR	15 meses	14 meses	NR	13 meses	14 meses	18 meses	15 meses	15 meses
Inicio lenguaje (años de edad)	> 2	> 2	4,5	2	> 3	> 3	3	5	> 2	2	5
Retraso mental	Sí (leve)	No	Sí (leve)	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí (leve)	Sí (leve)
Déficit de atención	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí
Trastorno del sueño	Somniloquia	No	No	No	No	Somniloquia	No	No	No	Terrores nocturnos	No
Problemas de conducta	No	No	No	No	Trastorno negativista disruptiva desafiante	Conducta disruptiva	No	Conducta disruptiva	No	Labilidad emocional	Conducta disruptiva
Epilepsia	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	No	No	No
Otras alteraciones neurológicas	Cefalea	No	Trastorno motor	Migraña	Disforia de género	No	No	No	No	Trastorno motor	No
IMC al diagnóstico (kg/m²) (DE)	19,6 (0,57)		18,1 (1)		23,5 (1,5)	15,2 (-0,93)	13,6 (-1,3)	14,6 (-1,09)		22,1 (2,7)	16,8 (0,32)
Ginecomastia	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Criptorquidia	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí
							(bilateral)	(unilateral)			(bilateral)
Micropene	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	
Otros hallazgos	Hipertrofia adenoidea	Asma Sindactilia pie	CIA		Enuresis primaria	Escoliosis	Displasia leve	válvula pulmonar	Estrabismo	Enuresis Obesidad primaria Genu valgo Ectasia renal	
					Obesidad						
					Retraso erupción dental						

IMC: índice de masa corporal; DE: desviaciones estándar; NR: no referido; CIA: comunicación interauricular.

una condición que, a pesar de su prevalencia, se encuentra significativamente infradiagnosticada a nivel mundial.³ La heterogeneidad e inespecificidad de su espectro fenotípico en las etapas tempranas de la vida contribuyen de manera sustancial a este desafío diagnóstico. En nuestra serie de casos, únicamente 3 de los 11 pacientes recibieron un diagnóstico prenatal, un porcentaje que, aunque valioso, subraya

la persistencia del infradiagnóstico cuando se compara con estimaciones que sugieren que menos del 25 % de los varones adultos con SK son finalmente diagnosticados a una mediana de edad de 27,5 años.⁹ Este retraso diagnóstico conlleva implicaciones negativas significativas, no solo en el manejo de las comorbilidades físicas, sino también en el desarrollo psicosocial y la calidad de vida de los individuos afectados.

El propósito central de esta recopilación de casos es aportar evidencia sobre la patología de presentación temprana asociada al síndrome que facilite un diagnóstico precoz, idealmente antes de la adolescencia, un período crítico para la intervención. A pesar del tamaño limitado de nuestra muestra, que representa el total de niños diagnosticados con SK en nuestra área geográfica durante los últimos 20 años, la incidencia de la enfermedad observada es coherente con los rangos descritos en la literatura internacional.^{2,3}

En nuestra serie de 11 pacientes, identificamos un total de 23 comorbilidades distintas, que abarcaron tanto las alteraciones más frecuentemente asociadas con el SK en la literatura (principalmente problemas neurológicos y endocrinológicos), como otras menos prevalentes o clásicamente consideradas (como anomalías dentales y cardíacas).^{3,10}

Estos hallazgos subrayan la naturaleza multisistémica del SK y la necesidad de un abordaje clínico integral desde las primeras etapas de la vida.

Los trastornos del neurodesarrollo emergen como el grupo de comorbilidades más presentes y precoces en nuestra serie de casos, y se observó algún tipo de hallazgo neurológico en la totalidad de los pacientes. Este dato es crucial, ya que, aunque el fenotipo neuropsicológico del SK es conocido por su variabilidad,^{5,11} el retraso en la adquisición del lenguaje se posiciona como la alteración más específica y precoz dentro de este grupo en nuestra población de estudio. La presencia de retraso en el lenguaje en 9 de nuestros 11 pacientes, con un inicio del lenguaje expresivo más allá de los 2 años de edad, resalta su potencial como marcador de alerta temprana. Este hallazgo coincide con la creciente evidencia que identifica las dificultades lingüísticas como uno de los primeros y más consistentes desafíos en niños con SK; a menudo es el motivo principal de consulta que conduce al diagnóstico. Una evaluación detallada del desarrollo del lenguaje debería, por lo tanto, ser una práctica estándar en la evaluación de cualquier niño con sospecha de SK, incluso en ausencia de otros signos más evidentes.

La presencia de trastornos de conducta, déficit de atención, trastornos del sueño y epilepsia, en nuestra serie de casos, también enfatiza la compleja interacción de factores neurocognitivos y psiquiátricos en el SK pediátrico.

En contraste con la alta prevalencia de

alteraciones neurológicas, las manifestaciones endocrinológicas se observaron con menor frecuencia en nuestra serie de casos pediátrica. Esto se explica por la naturaleza de la enfermedad, donde el hipogonadismo clásico, la manifestación endocrinológica principal del SK, típicamente se hace evidente a partir de los 15-18 años, cuando los testículos pequeños y el desarrollo puberal incompleto son más notorios. La menor frecuencia de hallazgos endocrinológicos prepúberales, como la criotorquidia, la obesidad, la ginecomastia y el micropene, subraya el hecho de que estas manifestaciones pueden no ser los primeros signos de alerta en la infancia.

La principal limitación de nuestro estudio radica en el tamaño reducido de la muestra y su naturaleza retrospectiva. Si bien esta serie de casos representa la totalidad de los pacientes con SK diagnosticados en nuestra área de referencia durante un período prolongado, un mayor número de participantes permitiría una mayor potencia estadística y la generalización de los resultados. Además, la variabilidad en el seguimiento clínico inherente a un estudio retrospectivo podría haber influido en la exhaustividad del registro de algunas comorbilidades. Futuras investigaciones, preferiblemente estudios prospectivos y multicéntricos, son esenciales para confirmar nuestros hallazgos y profundizar en la comprensión de las manifestaciones tempranas del SK.

En conclusión, el diagnóstico temprano del SK sigue siendo un desafío clínico de gran magnitud. Nuestro estudio refuerza la necesidad de una observación clínica minuciosa y proactiva para identificar a estos pacientes en la edad pediátrica, idealmente antes de que se establezcan los problemas psicológicos y se complique el manejo del hipogonadismo en la adolescencia. El retraso en el desarrollo del lenguaje emerge como el marcador más temprano y distintivo que debería alertar al médico sobre la posible presencia del SK, para impulsar la realización de un cariotipo y facilitar así una intervención temprana y multidisciplinaria fundamental para optimizar el pronóstico y la calidad de vida de estos niños. ■

REFERENCIAS

- Lucas-Herald AK, Aksela L, Caspersen ID, Ahmed SF, Carlomagno F, Isidori AM. New horizons in Klinefelter syndrome: current evidence, gaps and research priorities. *Endocr Rev.* 2025;46(4):447-78. doi: 10.1210/endrev/bnaf005.
- Pasquali D, Giagulli VA, Mongioi LM, Triggiani V, Radicioni AF, Jannini EA, et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular

- abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(7):70512. doi: 10.1007/s40618-017-0619-9.
3. Belling K, Russo F, Jensen AB, Dalgaard MD, Westergaard D, Rajpert-De Meyts E, et al. Klinefelter syndrome comorbidities linked to increased X chromosome gene dosage and altered protein interactome activity. *Hum Mol Genet.* 2017;26(7):1219-29. doi: 10.1093/hmg/ddx014.
 4. Blackburn J, Ramakrishnan A, Graham C, Bambang K, Srirangalingam U, Senniappan S. Klinefelter Syndrome: A Review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2025;102(5):565-73. doi: 10.1111/cen.15200.
 5. Lee NR, Wallace GL, Clasen LS, Lenroot RK, Blumenthal JD, White SL, et al. Executive function in young males with Klinefelter (XXY) syndrome with and without comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(3):522-30. doi: 10.1017/S1355617711000312.
 6. Herlihy A, Halliday J, Cock M, McLachlan R. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: An Australian comparison. *Med J Aust.* 2011;194(1):24-8. doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb04141.x.
 7. Ridder LO, Berglund A, Stochholm K, Chang S, Gravholt CH. Morbidity, mortality, and socioeconomics in Klinefelter syndrome and 47,XYY syndrome: a comparative review. *Endocr Connect.* 2023;12(5):e230024. doi: 10.1530/EC-23-0024.
 8. Abulwafa A, Brkić H, Kaić Z. Differences in the Eruption Angle of Palatally Displaced Canines in Klinefelter Syndrome: a Retrospective Study on Panoramic Radiographs. *Acta Stomatol Croat.* 2017;51(4):300-8. doi: 10.15644/asc51/4/4.
 9. Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter syndrome - A clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):20-30. doi: 10.1210/jc.2012-2382.
 10. D'Alessandro G, Armuzzi L, Cocchi G, Piana G. Eruption delay in a 47 XXY male: a case report. *Eur J Paediatr Dent.* 2012;13(2):159-60.
 11. Tragantzopoulou P, Giannouli V. Understanding the Neuropsychological Implications of Klinefelter Syndrome in Pediatric Populations: Current Perspectives. *Pediatr Rep.* 2024;16(2):420-31. doi: 10.3390/pediatric16020036.