



Gonadotrofinas suprimidas como signo de alarma de tumor extragonadal en un adolescente con síndrome de Klinefelter

Guillermo Alonso¹ , María F. Kuspiel¹ , Yamila Fittipaldi¹, Marina Troiano¹ , Delia Streitenberger²

RESUMEN

Los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen riesgo aumentado de ciertas neoplasias, en particular tumores de células germinales, en especial con localización extragonadal.

Reportamos un paciente adolescente con tumor de células germinales de localización mediastinal a cuyo diagnóstico se arribó a partir de determinación inusual en los valores de gonadotrofinas.

Palabras clave: síndrome de Klinefelter; neoplasias de células germinales y embrionarias; neoplasias del mediastino.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10916>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10916.eng>

Cómo citar: Alonso G, Kuspiel MF, Fittipaldi Y, Troiano M, Streitenberger D. Gonadotrofinas suprimidas como signo de alarma de tumor extragonadal en un adolescente con síndrome de Klinefelter. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202510916. Primero en Internet 19-MAR-2026.

¹ Sección Endocrinología Pediátrica; ² Servicio de Oncohematología Pediátrica; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Guillermo Alonso: guillermo.alonso@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-10-2025

Aceptado: 2-1-2026



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) es el trastorno cromosómico del par sexual más frecuente en humanos: ocurre en 1 de cada 600 varones. Característicamente, presentan hipogonadismo hipergonadotrófico.¹

Los pacientes con SK tienen aumento de morbimortalidad resultante del impacto en el sistema endocrino-reproductivo, cardiovascular, neurocognitivo y metabólico.¹ El riesgo de neoplasias está aumentado en pacientes con SK.^{2,4}

Los tumores de células germinales (TCG) son tumores originados en células precursoras de gametas. Entre el 5 % y el 10 % de los TCG tienen localización extragonadal, habitualmente en línea media, sistema nervioso central, mediastino o abdomen.⁵

El aumento de incidencia de TCG en SK se basa en reportes de casos. Una revisión describe el reporte de menos de 150 casos de TCG extragonadales con un pico de presentación en

pubertad tardía y mayormente mediastinales. El perfil hormonal de estos pacientes no está descrito.⁶

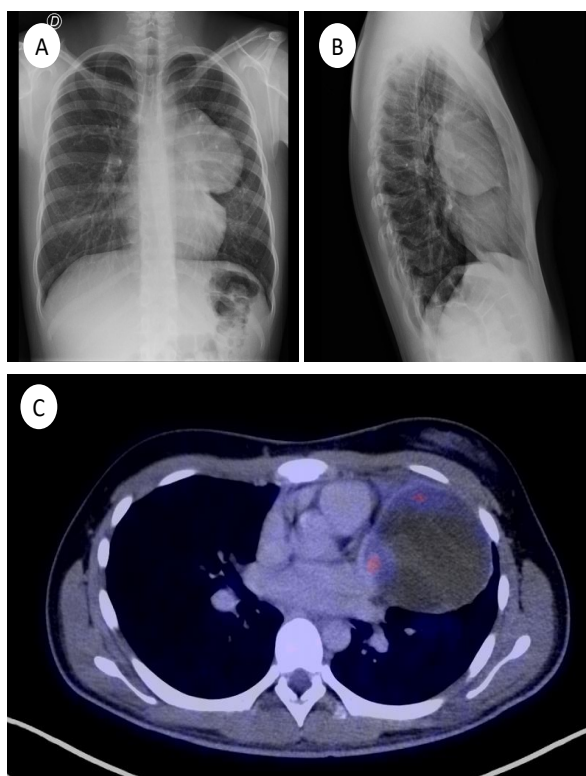
Reportamos un paciente con SK cuyas determinaciones inhabituales de gonadotropinas alertaron respecto a la presencia de TCG.

CASO CLÍNICO

Un varón de 15 años consultó al Servicio de Endocrinología Pediátrica por reaparición de ginecomastia.

Había consultado en otra institución un año atrás por ginecomastia bilateral. Se constataron testículos firmes y pequeños (5 ml) y se realizaron estudios complementarios: cariotipo 47XXY, hormona foliculoestimulante (FSH) 19,9 mU/ml (valor de referencia [vr] 1-8), hormona luteinizante (LH) 13,5 mU/ml (vr 0,6-12), testosterona 3,99 ng/ml (vr 2,4-8,4), hormona antimülleriana (AMH) 0,85 ng/ml (vr 4-25) y estradiol 51 pg/ml (vr <20). Se diagnosticó SK.

FIGURA 1. Radiografía de tórax de frente



A. Radiografía de tórax de frente.

B. Radiografía de tórax de perfil.

Masa ocupante en mediastino anterior (flecha).

C. Tomografía por emisión de positrones (PET-TC).

Tumor en mediastino anterosuperior (flecha).

En consulta a los 15 años y 3 meses, se advirtió peso de 62 kg (puntaje Z 0,43) y talla de 176,3 cm (puntaje Z 1,31). Al examen físico presentó mama izquierda trófica y dolorosa, vello púbico estadio 4 de Tanner, volumen testicular 5 ml bilateral. Nuevos estudios mostraron FSH y LH <0,1 mU/ml, testosterona 4,9 ng/ml y estradiol 110 pg/ml.

Ante el hallazgo de gonadotropinas suprimidas, se realizó determinación de subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β HCG) informada como 50 340 mU/ml (vr <5).

Se realizó radiografía de tórax (*Figuras 1A y 1B*), resonancia de cerebro (normal) y tomografía por emisión de positrones (PET-TC) (*Figura 1C*).

Confirmado el diagnóstico de TCG, recibió cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria y dos ciclos postoperatorios (etopósido, carboplatino e ifosfamida).

La patología reveló un tumor germinal (teratoma) con necrosis (*Figura 2*).

Luego del tratamiento, las determinaciones de β HCG se negativizaron y las gonadotropinas aumentaron al rango de hipogonadismo hipergonadotrófico (*Figura 3*).

No presentó complicaciones a cinco años de seguimiento.

DISCUSIÓN

Reportamos un adolescente portador de SK con sospecha de TGC debido a la detección de gonadotropinas inapropiadamente suprimidas.

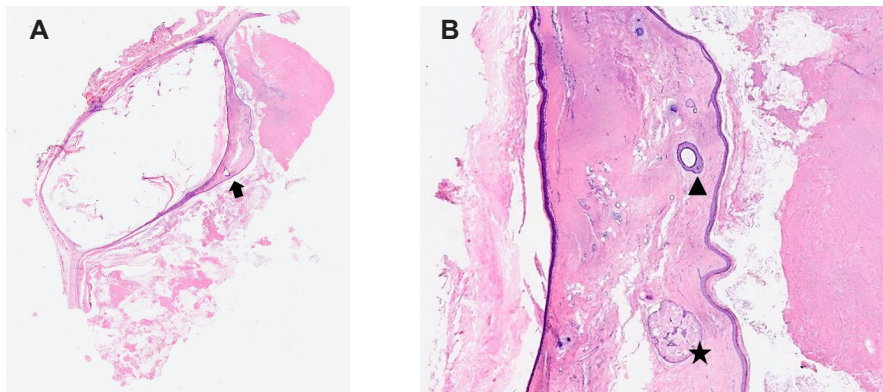
Múltiples reportes en la literatura han sugerido asociación entre SK y cáncer. Se ha descrito asociación con cáncer de mama, tumores mediastinales, linfomas y leucemias. Esta predisposición se atribuye a la alteración cromosómica, al medio hormonal característico, a comorbilidades presentes en SK o a una sumatoria de factores. Pocas series de cohorte confirmaron el aumento del riesgo para ciertos tumores en particular.

Un reporte de una cohorte danesa de 696 pacientes con SK identifica 39 eventos oncológicos en más de 40 años. No encuentra diferencias significativas expresadas como riesgo relativo (RR) cuando se considera la totalidad de los tumores, pero remarca RR 66 para el desarrollo de tumores mediastinales.³

Otro reporte de cohorte británico de 4806 pacientes con SK analiza la mortalidad por cáncer. Describe un leve aumento de mortalidad global expresado como tasa de mortalidad estandarizada. Este aumento es notorio cuando se considera la mortalidad por cáncer de mama y linfoma no Hodgkin. No reportan muertes atribuidas a tumores mediastinales.⁴

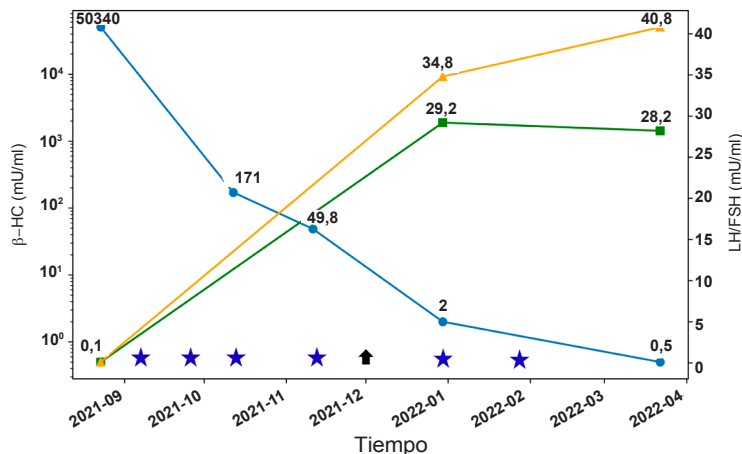
Los TCG son neoplasias originadas en las células germinales primordiales que pueden tener localización gonadales o extragonadales. Pueden clasificarse en seminomas/disgerminomas si contienen un único tipo celular, o no seminomatosos/no disgerminomas si en el análisis histopatológico se encuentran derivados con diferentes componentes embriológicos.

FIGURA 2. Anatomía patológica de pieza resecada de mediastino superior



Lesión tumoral con extensa necrosis hialina (flecha), fibrosis, acúmulos de células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño (estrella), sectores viables constituidos por estructuras quísticas revestidas por epitelio pavimentoso queratinizado con material córneo en la luz (triángulo), se observan estructuras glandulares sin atipia compatible con tumor de células germinales.

FIGURA 3. Determinaciones de subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante durante la evolución



Correlación con infusión de quimioterápicos (estrella) y cirugía (flecha).

βHCG: subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (azul); FSH: hormona foliculoestimulante (naranja); LH: hormona luteinizante (verde)

Dentro de los tumores no seminomatosos, se incluyen teratomas maduros o inmaduros, coriocarcinomas, tumores del saco vitelino, carcinomas embrionarios y tumores mixtos de células germinales.⁷

Los TCG extragonadales constituyen menos del 5 % de los TCG. Su localización más frecuente es mediastino anterior; su incidencia alcanza un pico en la adolescencia tardía y son más frecuentes en varones. Entre los TCG extragonadales, predominan las variantes no seminomatosas.

Una publicación que revisa reportes publicados entre 1972 y 2020 reúne datos de 141 pacientes portadores de SK con TCG extragonadales. La edad media al diagnóstico es 17,3 años y el 58 % se presentan entre los 10 y 19 años. El 85 % de casos presentan variantes no seminomatosas; predominan los teratomas en menores de 14 años y los teratomas, germinomas y tumores mixtos de células germinales en mayores de 15 años.⁶

Por otra parte, un estudio del *National Children Oncology Group* analiza el cariotipo de 433 pacientes menores de 19 años con TCG y arriba al diagnóstico de SK en 13 pacientes (3 %), incidencia mayor que la estimada en población general (0,16 %). Además, destaca que, en el subgrupo de pacientes con TCG torácico, un tercio tiene SK.⁸

En virtud del RR aumentado y los hallazgos en el cariotipo en series de pacientes con TCG

extragonadales, algunos autores sugieren la necesidad de realizar estudios genéticos en pacientes varones con estos tumores. A la inversa, los clínicos que realizan seguimiento de pacientes con SK deben pesquisar tumores mediastinales en adolescentes con síntomas, pero la búsqueda activa con radiografía de tórax en adolescentes con SK es controversial.^{1,9}

Los pacientes con SK presentan hipogonadismo hipergonadotrófico con aumento de ambas gonadotropinas en pubertad. El aumento notable de FSH es resultado de la disfunción progresiva de los túbulos seminíferos y células de Sertoli con caída de los niveles de inhibina B.

Asimismo, los niveles de testosterona en cuartiles inferiores con progresiva declinación representan disfunción de las células de Leydig. En respuesta a ello, los valores de LH se encuentran elevados. Dado que la retroalimentación es el principal mecanismo de regulación de la síntesis y liberación de LH, la administración de testosterona disminuye los niveles de LH en pacientes con SK.

Los niveles de βHCG suelen aumentar en pacientes portadores de TCG cuando estos tienen un componente trofoblástico y su determinación contribuye a la pesquisa, diagnóstico diferencial y monitoreo.¹⁰ La caída inicial de los niveles de βHCG en nuestro paciente puede correlacionarse con el extenso grado de necrosis evidenciado en la pieza reseca.

Siendo que la β HCG presenta afinidad por el receptor de LH, los varones prepúberes con TCG productores de β HCG pueden presentar cambios compatibles con pubertad precoz independiente de gonadotrofinas. Este cuadro fue descrito incluso en prepúberes portadores de SK.¹¹

Nuestro paciente presentó LH elevada al diagnóstico con niveles de testosterona adecuados al estadio puberal. Un año más tarde, valores de LH debajo del límite de detección con aumento de testosterona sérica motivó la determinación de β HCG cuyo valor permitió la sospecha de TCG.

El nivel de FSH también disminuyó al momento del diagnóstico de TCG. Esto no puede atribuirse al aumento de testosterona inducida por β HCG considerando que los valores de FSH no descienden en pacientes con SK tratados con testosterona.

El principal regulador negativo de la secreción de FSH es inhibina B secretada por las células de Sertoli. La inhibina B disminuye luego de iniciada la pubertad en los pacientes SK reflejando disfunción del componente tubular testicular.¹²

Si bien las determinaciones de inhibina no se utilizan en la práctica como marcadores tumorales en casos de TCG, su expresión fue descrita en tumores gonadales y extragonadales.¹³ Es posible que en nuestro paciente esa sea una de las explicaciones para los niveles suprimidos de FSH. No determinamos los niveles de inhibina B ni realizamos técnicas de inmunohistoquímica en la pieza reseca.

Una de las preocupaciones que motivaron la segunda consulta fue la reaparición de ginecomastia dolorosa bilateral. Esta se correlaciona con duplicación de niveles de estradiol respecto a la determinación inicial, probablemente como resultado de aromatización periférica de testosterona cuya síntesis fue estimulada por β HCG. Niveles elevados de estrógenos podrían ejercer retroalimentación negativa suprimiendo la secreción de FSH a nivel del gonadótropo-hipofisario o de neuronas hipotalámicas productoras de kisspeptina.¹⁴

Finalmente, presentamos un paciente portador de SK que desarrolló TCG extragonadal (mediastinal) y a cuyo diagnóstico se arribó ante la observación de determinaciones de gonadotrofinas suprimidas. El monitoreo de gonadotrofinas no está sugerido en las guías de práctica clínica, pero valores que no corresponden con hipogonadismo hipergonadotrófico deberían alertar. ■

REFERENCIAS

- Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021;9(1):145-67. doi: 10.1111/andr.12909.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6516-22. doi: 10.1210/jc.2005-1077.
- Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer*. 1995;71(2):416-20. doi: 10.1038/bjc.1995.85.
- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(16):1204-10. doi: 10.1093/jnci/dji240.
- Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):522-37. doi: 10.1038/s41568-019-0178-9.
- Bonouvrie K, van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2020;2020:18. doi: 10.1186/s13633-020-00088-0.
- McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(2):69-92. doi: 10.1097/PAP.0b013e31803240e6.
- Williams LA, Pankratz N, Lane J, Krailo M, Roesler M, Richardson M, et al. Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2018;124(19):3900-8. doi: 10.1002/cncr.31667.
- Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, Pasquali D, Vignozzi L, Maggi M, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(11):839-50. doi: 10.1007/BF03350351.
- Gara S, Boussen H, Ghanem A, Guemira F. Use of common seric tumor markers in patients with solid cancers. *Tunis Med*. 2008;86(6):579-83.
- Shilo S, Amar S, Shefer Averbuch N, Rosenbaum E, Phillip M, Lazar L. Mediastinal Tumor in a Boy with GnRH-Independent Precocious Puberty and Fluctuating β -HCG Levels. *JCEM Case Rep*. 2024;2(10):luae169. doi: 10.1210/jcemcr/luae169.
- Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):888-91. doi: 10.1210/jc.2002-021379.
- Van Schaik RH, Wierix CD, Looijenga LH, Oosterhuis JW, de Jong FH. Human testicular germ cell tumours express inhibin subunits, activin receptors and follistatin mRNAs. *Br J Cancer*. 1997;76(9):1191-8. doi: 10.1038/bjc.1997.532.
- Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006;147(3):1154-8. doi: 10.1210/en.2005-1282.