

# Síndrome de Klinefelter: una revisión integral más allá del cariotipo 47 XXY

## Klinefelter syndrome: a comprehensive review beyond the 47 XXY karyotype

[DOI:10.54104/saywa.v4n5.1588](https://doi.org/10.54104/saywa.v4n5.1588)

### Resumen

El síndrome de Klinefelter se define como una condición patológica cuya etiología responde a una aberración cromosómica en el género masculino cuyo cariotipo característico es el 47 XXY. Con una prevalencia anual de entre 85 y 250 por 100.000 nacidos vivos, se considera la patología cromosómica más frecuente. La ausencia de signos clínicos en las primeras décadas de la vida, conduce a un diagnóstico tardío asociado a alteraciones metabólicas, vasculares y, sobre todo, hormonales que impactan de manera negativa en quienes padecen esta condición. En respuesta al infra-diagnóstico de este síndrome se evidencia la necesidad de conocer los procesos genéticos y epigenéticos que explican la aparición de la enfermedad.

En aras de cumplir dicho objetivo, se realizó una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos en investigación médica. Tras aplicar los criterios de inclusión del material bibliográfico obtenido se filtraron 50 artículos cuyo análisis y consolidación condujeron a la elaboración de un documento actualizado y que, en virtud de la evidencia científica, representa una guía importante en la comprensión y abordaje de pacientes con síndrome de Klinefelter.

*Diana Katherine Guevara Márquez*

Indígena Arhuaca de la Sierra Nevada  
Estudiante del programa de Medicina de la  
Universidad Antonio Nariño.

[dguevara92@uan.edu.co](mailto:dguevara92@uan.edu.co)

*Germán Augusto Méndez García*

Docente de la Facultad de Ciencias de la  
Universidad Antonio Nariño.

[gemendez@uan.edu.co](mailto:gemendez@uan.edu.co)

“

#### *Palabras clave:*

Síndrome de Klinefelter (KS),  
aberración cromosómica, Cariotipo  
47XXY, revisión sistemática.

#### *Keywords:*

Klinefelter syndrome (KS),  
chromosomal aberration, Karyotype  
47XXY, systematic review.

### Abstract

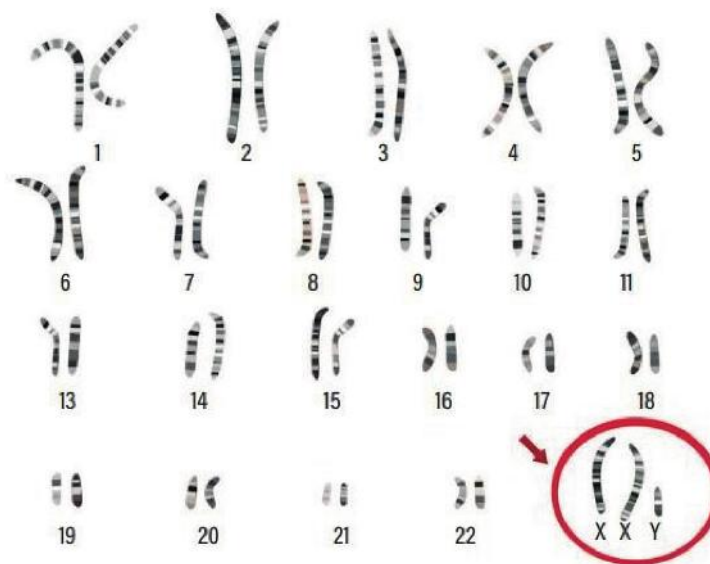
Klinefelter syndrome is defined as a pathological condition whose etiology responds to a chromosomal aberration in the male, giving rise to the most common alteration of the sex chromosomes in humans and whose characteristic karyotype is 47 XXY. This pathological condition has an annual prevalence that ranges between 85 and 250 cases per 100,000 live

births. The absence of clinical signs in the first decades of life leads to a late diagnosis associated with metabolic, vascular and, above all, hormonal alterations that have a negative impact on those who suffer from the condition. Given the high prevalence of the disease and its underdiagnosis, the need to know the genetic and epigenetic processes that explain the appearance of the disease is evident, as well as the recognition of the clinical signs that accompany the carrier and that lead to clinical suspicion whose confirmation represents the first step in approaching such a complex medical condition, in order to meet this objective, a systematic review of the literature was carried out in the main medical research databases, after applying the inclusion criteria of the bibliographic material obtained, they were filtered. 50 articles whose analysis and consolidation lead to the elaboration of an updated document and that, by virtue of scientific evidence, represents an important guide in the understanding and approach of patients with Klinefelter syndrome.

## Introducción

**E**l síndrome de Klinefelter (KS) es la alteración cromosómica sexual más común en humanos descrita por primera vez en 1942 por Klinefelter y publicada en el *Journal of Clinical Endocrinology* a partir de una serie de casos recopilados, en donde los portadores, todos ellos varones, presentaban un fenotipo caracterizado por hipogonadismo, infertilidad y alteraciones cognitivas (Yu, Yang & Liu, 2017) (Gravholt, y otros, 2018) (Kanakakis & Nieschlag, 2018). Desde su primera descripción se han desarrollado múltiples investigaciones a fin de establecer su etiología, posteriormente atribuida a la presencia de un cromosoma sexual X extra en el portador afectado. Así, los pacientes con síndrome de Klinefelter se caracterizan por un cariotipo anómalo 47 XXY. En la actualidad se han descubierto cariotipos diferentes que explican variantes poco investigadas de la misma aneuploidía (Akcan *et al.*, 2018) (Frank, *et al.*, 2018)

Figura A1. Cariotipo clásico de presentación del Klinefelter.



El cariotipo sigue siendo una de las herramientas diagnósticas más sencillas y económicas, sin embargo, existen diferentes formas de presentación del Klinefelter. Fuente: Crawford y Dearmun (2017).

La prevalencia del síndrome de Klinefelter depende ampliamente del territorio geográfico examinado. Así, las cifras oscilan entre los 85 a los 250 casos por cada 100.000 nacidos vivos, todos ellos varones. Es preciso recalcar que, en ausencia de la sospecha clínica, el recién nacido no presenta condiciones médicas que lleven a sugerir el diagnóstico, motivo por el cual este se retrasa hasta la adultez en donde el portador podría consultar por alteraciones diversas dentro de las que se destacan la triada descrita por Klinefelter en 1942. El creciente número de investigaciones en el tema ha revelado que el síndrome de Klinefelter presenta un fenotipo mucho más amplio, en donde priman condiciones patológicas diversas que comprometen: 1) el metabolismo; 2) el aparato cardiovascular; 3) el sistema nervioso central y periférico. En ese orden de ideas, no es de extrañar que en la actualidad el fenotipo de un paciente con síndrome de Klinefelter comprenda condiciones médicas como la diabetes, las dislipidemias, las cardiopatías y valvulopatías, la osteopenia e incluso la esquizofrenia. Lo anterior se traduce en el abordaje interdisciplinar de la condición patológica (Vloeberghs et al., 2018) (Bearely & Oates, 2019) (Li et al., 2019) (Willems, Gies & Van Saen, 2020).

### *Fenotipo clínico*

Los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen, como se ha descrito tradicionalmente, alta estatura, pequeños testículos, ginecomastia en la adolescencia tardía, caderas de aspecto ginoide, escaso vello corporal, signos de deficiencia andrógena y baja testosterona sérica junto con altas gonadotropinas y azoospermia. Las características clínicas dependen tanto del cromosoma X supernumerario como de los efectos del hipogonadismo. De todas

maneras, lo que se sabe de los síntomas y signos del síndrome de Klinefelter son tan solo los correspondientes a una pequeña fracción de pacientes afectados, esto debido a que solo se tiene la descripción detallada de pacientes con manifestaciones severas del síndrome. Aquellos pacientes con formas más leves del síndrome de Klinefelter normalmente son pasados por alto. La figura 1 representa el desafío en el abordaje del fenotipo de un paciente con KS (Navarro-Cobos, Balaton & Brown, 2020) (Skakkebaek, Viuff, Nielsen & Gravholt, 2020)

**No es de extrañar que en la actualidad el fenotipo de un paciente con síndrome de Klinefelter comprenda condiciones médicas como la diabetes, las dislipidemias, las cardiopatías y valvulopatías, la osteopenia e incluso la esquizofrenia.**

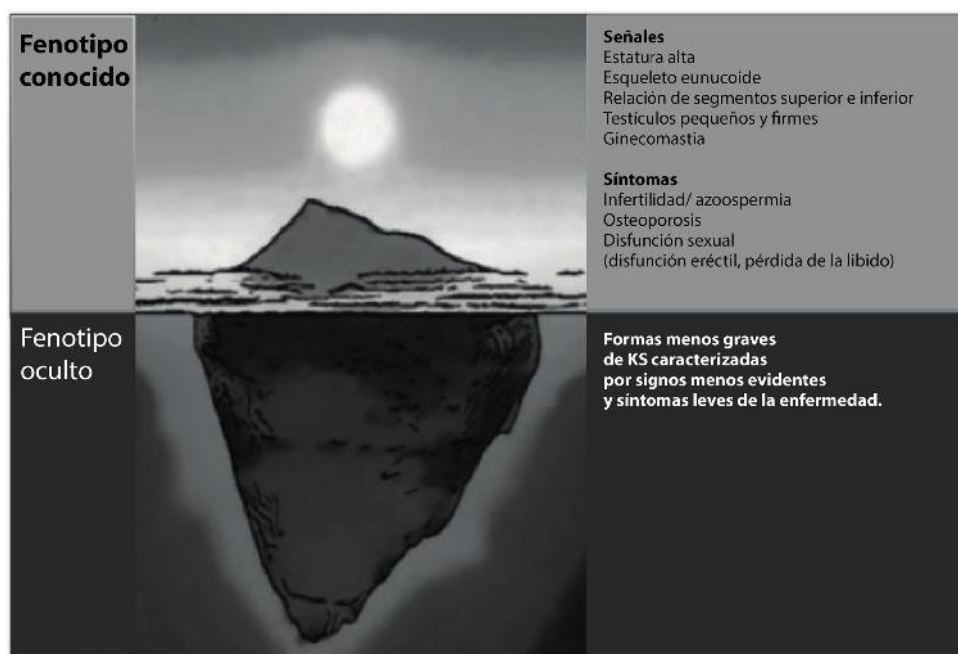
Paralelo al fenotipo clásico descrito anteriormente, se ha reconocido otro que recopila formas menos severas caracterizadas por manifestaciones paucisintomáticas. De este modo, queda aún pendiente el dilucidar el espectro completo de las manifestaciones del SK. Es probable que el fenotipo dependa directamente de la severidad de la expresión del defecto genético, la deficiencia andrógena y el receptor de sensibilidad andrógina.

Así, formas leves de anomalías genéticas como el mosaïcismo generalmente resultan en síntomas clínicos y anomalías endocrinas menos severos, y a medida que la polisomía incrementa, el fenotipo empeora progresivamente como en el caso de las discapacidades del lenguaje y el habla. La alta frecuencia de fenotipos leves explica en parte por qué la mayoría de los pacientes con SK permanecen sin diagnosticar, solo el 26% de los pacientes esperados es correctamente diagnosticado (Wistuba, Beumer, Brehm & Gromoll, 2020) (Winge et al., 2020)

La aparición de los signos y síntomas dependen también de la edad del paciente. Más allá de eso, el fenotipo tiende a empeorar a medida que la edad avanza, de acuerdo con el creciente número de comorbilidades que se acumulan con el pasar de los años y con la exacerbación de las condiciones ya existentes (Liu, 2021). El tiempo de aparición de los síntomas y signos clínicos permite la

identificación de signos y síntomas dependientes de deficiencias andróginas y de cromosomas X supernumerarios, cuya identificación y diferenciación es crucial para mejorar los resultados de la terapia de reemplazo de testosterona, establecer el método de seguimiento de la enfermedad e informar al paciente cuáles son los resultados esperados. El principal signo, presente en todas las formas de SK, es la presencia de testículos pequeños. En la pubertad las características sexuales y el crecimiento proceden de forma normal, a excepción del incremento volumétrico de los testículos, el cual no ocurre. El grado de virilización varía ampliamente en hombres adultos con SK, pero muestra la tendencia de empeorar a medida que transcurre el tiempo. La figura 2 muestra la evolución del cuadro clínico en función de la edad (Finocchi et al., 2020) (Peña, Kohn & Herati, 2020) (Skakkebaek, Wallentin & Gravholt, 2021).

Figura 1. Fenotipo del síndrome de Klinefelter.



El fenotipo de los pacientes con síndrome de Klinefelter es mas extenso del que normalmente se idéntica. Fuente: Navarro-Cobos, Balaton y Brown (2020).



## Aspectos genéticos y epigenéticos del síndrome de Klinefelter

En el 90% de los casos de KS el cariotipo es 47XXY, sin embargo, existen otras formas genéticas en las que se puede presentar la alteración cromosómica, una de las que mayor relevancia a tomado en la última década es el mosaicismo 46XY/47XXY y el mosaicismo 46XX/47XXY presente en no mas del 2% de los pacientes diagnosticados. La importancia de dicho fenómeno radica en las distintas asociaciones establecidas con el perfil de morbimortalidad de los portadores, así, pacientes con síndrome de Klinefelter y mosaicismo 46XY/47XXY presente en células de Sertoli presentan menor riesgo cardiovascular y de valvulopatía aortica que aquellos que presentan el cariotipo clásico 47XXY, así como menos compromiso testicular secundario a hipogonadismo hipergonadotrópico. (Yang *et al.*, 2021) (Tong *et al.*, 2021).

El origen del cromosoma X en pacientes con síndrome de Klinefelter responde a la no disyunción meiótica de las células sexuales (ovulo y espermatozoide) lo cual lleva a un cariotipo 47XXY clásico, por otro lado, pacientes con mosaicismo 46XY/47XXY podrían sufrir alteraciones embrionarias en los primeros estadios en donde algunas células podrían no separar los cromosomas durante las divisiones mitóticas sucesivas dando como resultado poblaciones celulares sanas con un cariotipo 46XY y otras alteradas con cariotipo 47XXY (Salemi *et al.*, 2021). Si bien la presencia de un cromosoma X extra es la característica distintiva de los pacientes con Klinefelter la patogenia de la enfermedad es mucho mas extensa y aun en la actualidad y pese a las múltiples investigaciones realizadas sigue siendo un terreno poco comprendido, así, investigaciones en modelos animales

con aneuploidías sexuales parecidas podrían arrojar información que favorezca la comprensión de esta condición patológica. (Cannarella *et al.*, 2021) (Mahyari, 2021).

En toda célula euploide con cariotipo 46XX uno de los cromosomas sexuales sufre inactivación de secuencias génicas de forma aleatoria impidiendo con ello una sobreexpresión de genes conservados en dicho cromosoma. Dicho evento esta alterado en los pacientes con síndrome de Klinefelter, así, pese a que en principio se creía que ocurría la misma inactivación que en la mujer investigaciones recientes revelan que el patrón de inactivación en el Klinefelter podría estar alterado llevando a una sobre expresión de genes presentes en la copia extra del cromosoma X lo que podría explicar el amplio fenotipo descrito para la enfermedad (Özkent & Balasar, 2021). Uno de los genes localizados en el cromosoma X es el receptor de andrógenos quien como su nombre lo indica es la molécula encargada de unirse a los esteroides androgénicos y modular la respuesta de dichas hormonas en los tejidos, así, el tamaño del pene y los testículos, la distribución del vello corporal, la densidad ósea y muscular son regulados por el gen del receptor de andrógenos presente en el cromosoma X (q11-12), algunos estudios han mostrado que el patrón de inactivación del X en el KS modula negativamente la expresión del receptor de andrógenos siendo esta una explicación al fenotipo observado en los portadores, evidencia reciente mostraría como la secuencias en tándem CAG necesarias para la traducción de la señal a nivel intracelular estarían alteradas en pacientes con KS llevando igualmente a una alteración de la señalización y una deficiencia en el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. (Bar, Lunenfeld & Levitas, 2014) (Nieschlag *et al.*, 2014).

Así como la inactivación del gen que codifica el receptor de andrógenos es una posible

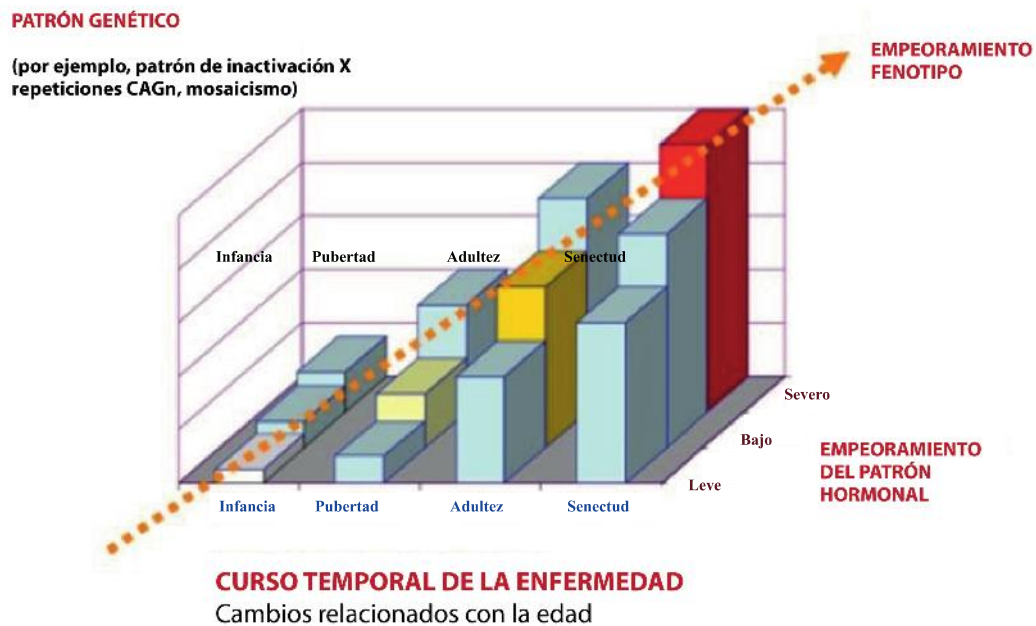
teoría explicativa del fenotipo de los pacientes con Klinefelter se sabe que, algunos genes presentes en el cromosoma X escapan del patrón de inactivación aleatorio expresándose en las células de manera atípica (Stouffs *et al.*, 2016) (Bonomi *et al.*, 2017), así, genes como SHOX, CSF2RA, SL25A6, PCDH11X son motivo de discusión como posibles modulares del fenotipo de KS, dichos genes se encuentran en regiones conservadas conocidas como PAR1 y PAR2, la inmensa limitación de dichos estudios radica en el número de pacientes que presentan dicha característica, así, las investigaciones en cuyos objetivos figuran la regulación génica a la alta mediante análisis de microRNA y de técnicas de transcriptómica representan un importante pilar en la comprensión de la patogénesis actual de la condición médica. (Cimino, y otros, 2017) (Samango-Sprouse *et al.*, 2017) Finalmente se puede afirmar que en el síndrome de Klinefelter se presentan alteraciones que van más

allá de la simple presencia de un cromosoma X extra involucrando procesos de regulación genética complejos tales como las metilaciones y acetilaciones de histonas y demás procesos epigenéticos cuyo objetivo estaría orientado a disminuir o mitigar el impacto de dicho evento cromosómico en la célula. La figura 3 muestra un esquema en donde se interrelacionan los elementos discutidos previamente (Maiburg, Repping & Giltay, 2012; Groth, 2013).

## Métodos

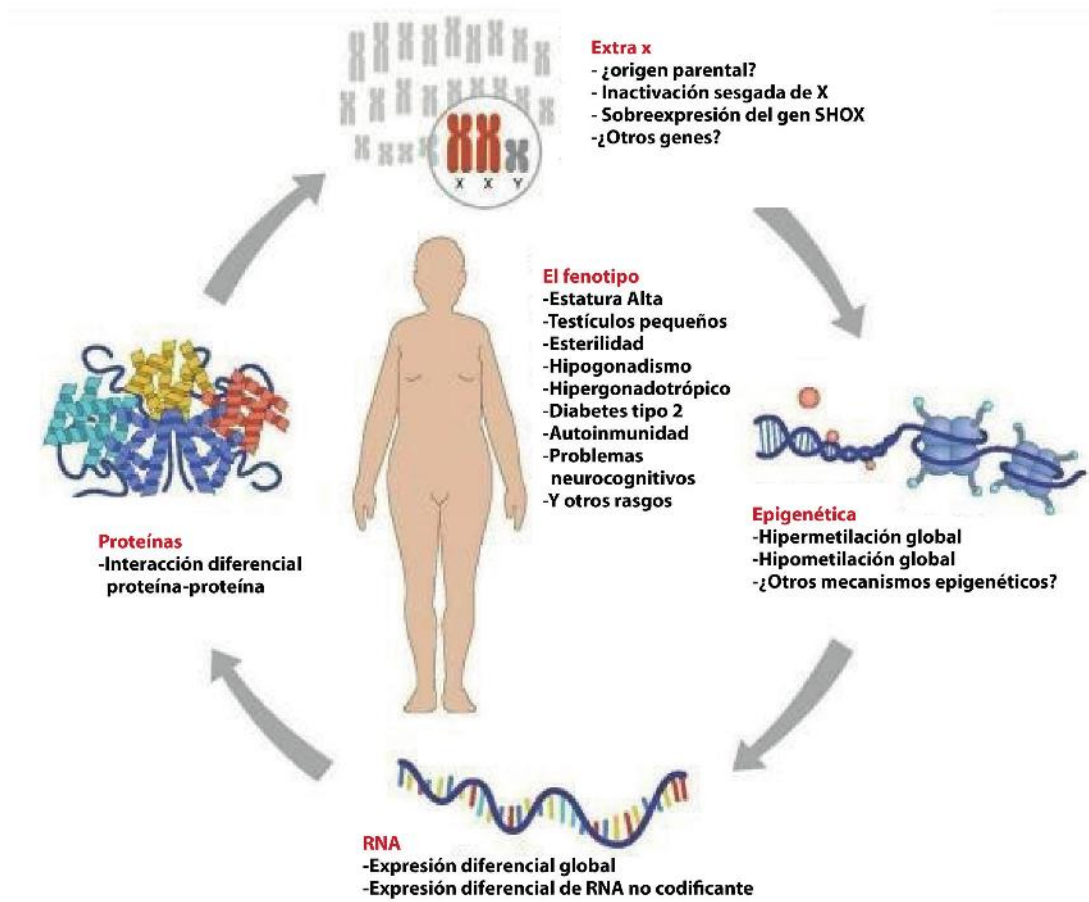
La revisión sistemática de la literatura contempló dos fases secuenciales. Durante la primera fase se realizó la búsqueda de la información bibliográfica en bases de datos especializadas en investigación médica tales como Pubmed, Medline, Scopus, Cochrane mediante el uso de ecuaciones de búsqueda organizadas en dos patrones, uno simple y uno complejo, siendo estos Klinefelter syndrome y

Figura 2. Evolución del síndrome de Klinefelter en función de la edad.



La severidad del cuadro clínico es máxima en la adultez cuando, a falta de diagnóstico y tratamiento temprano, se presentan secuelas importantes. Fuente: Skakkebaek, Wallentin y Gravholt (2021).

Figura 3. Aspectos genéticos presentes en la patogénesis de un paciente con síndrome de Klinefelter.



Fuente: Skakkebaek, Viuff, Nielsen y Gravholt (2020).

Klinefelter syndrome and genetic or epigenetic. Posteriormente del total de estudios arrojados por el motor de búsqueda se aplicaron filtros específicos, tales como el intervalo de tiempo 2012-2022. Dicho filtro redujo la búsqueda de 1.728 artículos hallados en PUBMED a apenas 76. El mismo procedimiento se aplicó a las bases de datos previamente citadas, tras la eliminación de los estudios repetidos se encontraron 97 artículos en total a quienes se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión expuestos en la tabla 1 (ver página 34).

Tras la aplicación de los criterios previamente citados en la tabla 1, el material bibliográfico

seleccionado para la construcción de dicha revisión se limitó a 50 estudios de diferente naturaleza, cuyas características y metadatos se exponen en la matriz de comparación cualitativa No. 1.

Es preciso recalcar en primera instancia que la mayor parte de estos corresponden a artículos de revisión siendo muy escasos aquellos que desarrollaron investigación experimental con métodos plenamente establecidos y validados a fin de establecer algún hallazgo en particular, característica que puede evidenciarse en la última columna de la matriz referida.

Tabla No.1. Criterios de inclusión/ exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>Abordaje de fisiopatología.</li> <li>Aplicación de técnicas moleculares.</li> <li>Especificación en genética o epigenética.</li> <li>Intervalo de tiempo 2012-2022.</li> <li>Ausencia de conflictos de interés.</li> <li>Mínimo de 50 referencias bibliográficas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Técnicas de tamizaje.</li> <li>Guías de práctica clínica.</li> <li>Evaluación de terapia farmacológica.</li> <li>Énfasis en alguna especialidad médica o condición patológica derivada de KS por ejemplo, diabetes o esquizofrenia.</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia.

TMatriz No.1. Material bibliográfico seleccionado tras aplicación de criterios de inclusión y exclusión.

Título	Autores	Año	Revista	DOI	Tipo de estudio
The genetic origin of Klinefelter syndrome and its effect on spermatogenesis	Maiburg, M., Repping, S., Giltay, J.	2012	<i>Fertility and Sterility</i>	10.1016/j.fertnstert.2012.06.019	Artículo de revisión
Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update	Groth, K.A., Skakkebaek, A., Høst, C., Gravholt, C.H., Bojesen, A.	2013	<i>Journal of clinical endocrinology and metabolism</i>	10.1210/jc.2012-2382	Artículo de revisión
Klinefelter syndrome: genetic aspects, characteristics and reproduction--present and future	Bar G, Lunenfeld, E., Levitas, E.	2014	<i>Israel Medicine Association</i>	PMDI: 25095608	Artículo de revisión
New approaches to the Klinefelter syndrome	Nieschlag, E., Werler, S., Wistuba, J., Zitzmann, M.	2014	<i>Annales d'Endocrinologie</i>	10.1016/j.ando.2014.03.007	Artículo de revisión



Sertoli Cell-Only Syndrome: Behind the Genetic Scenes	Stouffs, K., Gheldof, A., Tournaye, H., Vandermaelen, D., Bonduelle, M., Lissens, W., Seneca, S.	2016	<i>BioMed Research International</i>	10.1155/2016/6191307	Estudio experimental, análisis comparativo de hibridación
Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism	Bonomi, M., Rochira, V., Pasquali, D., Balercia, G., Jannini, E.A., Ferlin, A.	2017	<i>Journal of endocrinology investigation</i>	10.1007/s40618-016-0541-6	Artículo de revisión
Decreased miRNA expression in Klinefelter syndrome	Cimino, L., Salemi, M., Cannarella, R., Condorelli, R.A., Giurato, G., Marchese, G., La Vignera, S., Calogero, A.E.	2017	<i>Scientific Reports</i>	10.1038/s41598-017-16892-3	Estudio experimental de transcriptómica en células mononucleares en sangre
The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome)	Samango-Sprouse, C, Keen, C., Sadeghin, T., Gropman, A.	2017	<i>Prenatal Diagnosis</i>	10.1002/pd.5044	Artículo de revisión
Microdissection testicular sperm extraction for patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome: An update	Yu, Z., Yang, J., Liu, J.H.	2017	<i>National journal of andrology</i>	PMID: 29726668	Artículo de revisión
Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology	Gravholt, C.H., Chang, S., Wallentin, M., Fedder, J., Moore, P., Skakkebaek, A.	2018	<i>Journal of endocrinology</i>	10.1210/er.2017-00212	Artículo de revisión

Klinefelter syndrome: more than hypogonadism	Kanakis G.A., Nieschlag, E.	2018	<i>Metabolism</i>	10.1016/j.metabol.2017.09.017	Artículo de revisión
Klinefelter Syndrome in Childhood: Variability in Clinical and Molecular Findings	Akcan, N., Poyrazoğlu, Ş., Baş F., Bundak, R., Darendeliler, F.	2018	<i>Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology</i>	10.4274/jcrpe.5121	Estudio retrospectivo.
Klinefelter syndrome and fertility-Impact of X- chromosomal inheritance on spermatogenesis	Franik, S., Smeets, D., van de Zande, G., Gomes, I., D'Hauwers, K., Braat DDM, Fleischer, K., Ramos, L.	2018	<i>Andrologia</i>	10.1111/and.13004	Estudio Experimental con muestras TESE de padres e hijos con diagnóstico de KS
Is genetic fatherhood within reach for all azoospermic Klinefelter men?	Vloeberghs, V., Verheyen, G., Santos- Ribeiro, S., Staessen, C., Verpoest, W., Gies, I., Tournaye, H.	2018	PLOS ONE	10.1371/journal.pone.0200300	Estudio de cohortes
Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome	Bearnelly, P., Oates, R.	2019	<i>F1000 research</i>	10.12688/f1000research.16747.1	Artículo de revisión
Detecting novel mutations and combined Klinefelter syndrome in Usher syndrome cases	Li X., Huang, S., Yuan, Y., Lu Y., Zhang, D., Wang, X., Yuan, H., Han, W., Dai, P.	2019	<i>Acta Otorrinolaringologica</i>	10.1080/00016489.2019.1603397	Estudio experimental con secuenciación de nueva generación.
Germ cell loss in Klinefelter syndrome: When and why?	Willems, M., Gies, I., Van Saen, D.	2020	<i>American Journal of Medical Genetics</i>	10.1002/ajmg.c.31787	Artículo de revisión Énfasis en técnica de extracción testicular de esperma (TESE)

Genes that escape from X-chromosome inactivation: Potential contributors to Klinefelter syndrome	Navarro-Cobos, M.J., Balaton, B.P., Brown, C.J.	2020	<i>American Journal of Medical Genetics</i>	10.1002/ajmg.c.31800	Artículo de revisión
Epigenetics and genomics in Klinefelter syndrome	Skakkebaek, A., Viuff, M., Nielsen, M.M., Gravholt, C.H.	2020	<i>American Journal of Medical Genetics</i>	10.1002/ajmg.c.31802	Artículo de revisión
41,XX Y * male mice: An animal model for Klinefelter syndrome	Wistuba, J., Beumer, C., Brehm, R., Gromoll, J.	2020	<i>American Journal of Medical Genetics</i>	10.1002/ajmg.c.31796	Estudio experimental con modelo animal comparado con estudios clínicos
Integration and reanalysis of transcriptomics and methylomics data derived from blood and testis tissue of men with 47,XXY Klinefelter syndrome indicates the primary involvement of Sertoli cells in the testicular pathogenesis	Winge SB, Soraggi S, Schierup MH, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K.	2020	<i>The American Journal of Human Genetics</i>	10.1002/ajmg.c.31793	Revisión sistemática de la literatura
Seminal plasma miRNAs in Klinefelter syndrome and in obstructive and non-obstructive azoospermia	Finocchi F, Pelloni M, Balercia G, Pallotti F, Radicioni AF, Lenzi A, Lombardo F, Paoli D.	2020	<i>Molecular Biology Reports</i>	10.1007/s11033-020-05552-x	Estudio experimental con análisis de expresión de MicroRNA y QRT PCR
Genetic mutations contributing to non-obstructive azoospermia	Peña VN, Kohn, T.P., Herati, A.S.	2020	<i>Best Practice &amp; Research Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i>	10.1016/j.beem.2020.101479	Artículo de revisión

Klinefelter syndrome or testicular dysgenesis: Genetics, endocrinology, and neuropsychology	Skakkebaek, A., Wallentin, M., Gravholt, C.H.	2021	<i>Handbook of Clinical Neurology</i>	10.1016/B978-0-12-820683-6.00032-4	Artículo de revisión
Klinefelter syndrome: Advances in research	Yang X.W., Wang, J., Nai, Z., Yang, Y.J.	2021	<i>National journal of andrology</i>	PMID: 34914311	Artículo de revisión
PGT or ICSI? The impression of NGS-based PGT outcomes in nonmosaic Klinefelter syndrome	Tong, J., Zhao, X.M., Wan, A.R., Zhang, T.	2021	<i>Asian Journal of Andrology</i>	10.4103/aja.aja_30_21	Estudio experimental con secuenciación de nueva generación en muestras TESE. Identificación de alteraciones en los mosaicismos descritos
SOX13 gene down-regulation in peripheral blood mononuclear cells of patients with Klinefelter syndrome	Cannarella R, Salemi M, Condorelli RA, Cimino L, Giurato G, Marchese G, Cordella A, Romano C, La Vignera S, Calogero AE.	2021	<i>Asian Journal of Andrology</i>	10.4103/aja.aja_37_20	Estudio de casos y controles. Aplicación de técnicas para evaluar transcripción genética
Comparative single-cell analysis of biopsies clarifies pathogenic mechanisms in Klinefelter syndrome	Mahyari E, Guo J, Lima AC, Lewinsohn DP, Stendahl AM, Vigh-Conrad KA, Nie X, Nagirnaja L, Rockweiler NB, Carrell DT, Hotaling JM, Aston KI, Conrad DF.	2021	<i>The American Journal of Human Genetics</i>	10.1016/j.ajhg.2021.09.001	Estudio experimental. Mapa de restricción genética en células de sertolli



GPR56 gene down-regulation in patients with Klinefelter Syndrome: a candidate for infertility?	Salemi M, Cannarella R, Cimino L, Condorelli RA, Giurato G, Marchese G, Cordella A, Santa Paola S, Romano C, LA Vignera S, Calogero, A.E	2021	Minerva Endocrinology	10.23736/S2724-6507.20.03357- X	Estudio experimental. Uso de secuenciación de nueva generación y QRT PCR
A rare variant Klinefelter syndrome seen 40 years later: 47,X,del(Xq24),Y	Özkent, M.S., Balasar, Ö.	2021	Andrologia	10.1111/and.14213	Estudio experimental. Análisis de cariotipos con nueva variante encontrada
Aternal USP26 mutations raise Klinefelter syndrome risk in the offspring of mice and humans	Liu, C., Liu, H., Zhang, H., Wang, L., Li, M., Cai, F., Wang, X., Wang, L., Zhang, R., Yang, S., Liu, W., Liang, Y., Wang, L., Song, X., Su, S., Gao, H., Jiang, J., Li, J., Luo, M., Gao, F., Chen, Q., Li, W., Chen, Z.J.	2021	The EMBO Journal	10.15252/embj.2020106864	Estudio experimental con Knockout del Usp26 y su importancia en el KS
Klinefelter syndrome	Doreen Crawford, Annette Dearmun.	2017	Nurs Child Young People	10.7748/ncyp.29.6.19.s21	Artículo de revisión
Central hypogonadism in Klinefelter syndrome: report of two cases and review of the literature	Cangiano, B., Indirli, R., Profka, E., Castellano, E., Goggi, G., Vezzoli, V., Mantovani, G., Arosio, M., Persani, L., Borretta, G., Ferrante, E., Bonomi, M.	2021	J Endocrinol Invest.	10.1007/s40618-020-01324-3	Reporte de casos

Metabolic and cardiovascular risk factors in Klinefelter syndrome	Matteo Spaziani, Antonio F. Radicioni.	2020	<i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i>	10.1002/ajmg.c.31792	Revisión sistemática
Phenotypic differences in mosaic Klinefelter patients as compared with non- mosaic Klinefelter patients	Mary, K., Samplaski, Kirk, C., Lo, Ethan, D. Grober.	2014	<i>Fertil Steril.</i>	10.1016/j.fertnstert.2013.12.051	Estudio de Cohorte Transversal
Sex chromosome aneuploidies in 2020- The state of care and research in the world	Claus, H., Gravholt, Nicole. Tartaglia, Christine Disteche.	2021	<i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i>	10.1002/ajmg.c.31808	Artículo de revisión
Polymerase chain reaction-based assays facilitate the breeding and study of	Hai-Xia, Zhang, Yu-Lin, Zhou, Wen-Yan, Xu.	2022	<i>Asian J Androl</i>	10.4103/aja.aja_38_21	Estudio experimental. Estandarización de tres PCR in House (Sry-Amlex-Xist)

Mouse models of Klinefelter syndrome					
Human induced pluripotent stem cells from two azoospermic patients with Klinefelter syndrome show similar X chromosome inactivation behavior to female pluripotent stem cells	Panula, S., Kurek, M., Kumar, P., Albalushi, H., Padrell Sánchez, S.,	2019	<i>Hum Reprod.</i>	10.1093/humrep/dez134	Estudio experimental Líneas células HSPI e inmunocitoquímica
Novel methylation specific real-time PCR test for the diagnosis of Klinefelter syndrome	Akanksha Mehta, Anna Mielnik, Peter N. Schlegel, Darius, A. Paduch.	2014	<i>Asian J Androl</i>	10.4103/1008-682X.125914	Estudio experimental Estandarización de técnica diagnóstica (X- chs)

41,XX Y * male mice: An animal model for Klinefelter syndrome	Joachim Wistuba, Cristin Beumer, Ralph Brehm, Jörg Gromoll.	2020	<i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i>	10.1002/ajmg.c.31796	Estudio experimental Modelo animal. Identificación de no disyunción meiótica y factores asociados
Chromosomal variants in klinefelter syndrome	A Frühmesser, D. Kotzot.	2012	<i>Sex Dev</i>	10.1159/000327324	Revisión sistemática
Klinefelter Syndrome and medical treatment:	Simon Chang, Anne Skakkebaek, Clau.	2015	<i>Hormones (Athens)</i>	10.14310/horm.2002.1622	Artículo de revisión

Hypogonadism and beyond	s Højbjerg Gravholt				
Metabolic Profile in a Cohort of Young Sicilian Patients with Klinefelter's Syndrome: The Role of Irisin	Stefano Radelini, Valentina Guarnotta, Vincenzo Sciabica, Giuseppe Pizzolanti, Carla Giordano.	2022	<i>Int J Endocrinol</i>	10.1155/2022/3780741	Estudio de Cohorte Transversal
Communicating the diagnosis of Klinefelter syndrome to children and adolescents: when, how, and who?	L Aliberti, I., Gagliardi, S., Bigoni, S. Lupo.	2022	<i>J Community Genet</i>	10.1007/s12687-022-00585-0	Artículo de revisión
Pseudoautosomal Region 1 Overdosage Affects the Global Transcriptome in iPSCs From Patients With Klinefelter Syndrome and High- Grade X Chromosome Aneuploidies	Verónica Astro, Maryam Alowaysi, Elisabetta Fiacco	2022	<i>Front Cell Dev Biol</i>	10.3389/fcell.2021.801597	Estudio experimental. Identificación de la región pseudoautosómica región 1 (PAR1) en stem cell

Establishment of an iPSC cohort from three unrelated 47- XXY Klinefelter Syndrome patients (KAUSTi007-A,	Alowaysi M., Fiacco E., Astro V., Adamo A.	2020	<i>Stem Cell Res</i>	10.1016/j.scr.2020.102042	Estudio experimental. Identificación de regiones de hipervariabilidad genética en KS.
KAUSTi007-B, KAUSTi009-A, KAUSTi009-B, KAUSTi010-A, KAUSTi010-B)					
Establishment of iPSC lines from a high-grade Klinefelter Syndrome patient (49-XXXXY) and two genetically matched healthy relatives (KAUSTi003-A, KAUSTi004-A, KAUSTi004-B, KAUSTi005-A, KAUSTi005-B, KAUSTi005-C)	Maryam Alowaysi, Elisabetta Fiacco, Verónica Astro, Antonio Adamo	2020	<i>Stem Cell Res</i>	10.1016/j.scr.2020.102008	Estudio experimental. Identificación de regiones de hipervariabilidad genética en KS.
Comparative expression profiling of testis-enriched genes regulated during the development of spermatogonial cells	Jinsoo Ahn, Yoo-Jin Park, Paula Chen.	2017	<i>Asian J Androl</i>	10.1371/journal.pone.0175787	Estudio experimental. perfiles de expresión génicos en distintas líneas de mutación clásica y diversa para KS
Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome	Claus, H., Gravholt, Anne, S., Jensen, Christian Høst, Anders Bojesen.	2012	<i>Acta Paediatr</i>	10.1111/j.1651-2227.2011.02233.x	Estudio de casos y controles.



Glucose metabolic disorder in Klinefelter syndrome: a retrospective analysis in a single Chinese hospital and literature review	Shixuan Liu, Tao Yuan, Shuoning Song.	2021	BMC <i>Endocr Disord</i>	10.1186/s12902-021-00893-5	Estudio de reporte de casos.
---	---------------------------------------	------	--------------------------	----------------------------	------------------------------

## Conclusiones

La comprensión del síndrome de Klinefelter ha sido posible gracias a los avances en la investigación de diferentes tipos. En la actualidad, más allá de representar una aberración cromosómica asociada a la no disyunción de las cromátides hermanas durante las primeras etapas de la meiosis I, han empezado a tomar cada vez mas importancia los factores epigenéticos que pueden tener lugar en dicho mecanismo de patogénesis. Con ello nos referimos puntualmente al patrón de metilación/acetilación de histonas capaces de modular la actividad enzimática necesaria para la adecuada liberación de factores estéricos relacionados con la transcripción génica. El abordaje y las formas de presentación clínicas son mucho más extensas de lo que originalmente fueron descritas, llevando a involucrar profesionales de las ciencias de la salud de distintas especialidades, quienes, en respuesta al compromiso de diversos órganos y sistemas propios de su especialidad, responden el llamado en el planteamiento de las rutas terapéuticas que no solo mejoren el pronóstico de los portadores y afectados, sino que incrementen la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad se ha desarrollado una buena batería de técnicas que permiten la identificación temprana de la condición patológica y que, en virtud de la clínica del paciente, llevan a un diagnóstico incluso etiológico, el reto a

grandes rasgos radica en la estandarización de las técnicas y el acceso que puedan tener los centros de salud a las mismas. No puede pasarse por alto el desarrollo de líneas de investigación que involucran el uso de software especializado, capaz de calcular la probabilidad de riesgo y compromiso multisistémico, así como la probabilidad respecto al desarrollo de entidades clínicas tales como: la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus e incluso alteraciones musculoesqueléticas específicas y de muy baja prevalencia en población carente de la condición médica aquí descrita.

De lo anterior se concluye que el síndrome de Klinefelter es una entidad clínica frecuente cuyo diagnóstico y tratamiento oportuno, así como el debido seguimiento, se traduce en estrategias terapéuticas fundamentales a fin de evitar complicaciones y desenlaces complejos en los pacientes que padecen de la condición, para ello es preciso un equipo de profesionales transdisciplinarios cuya participación activa y concepto llevará a las verdaderas metas terapéuticas.

## Referencias bibliográficas

- Akcan, N., Poyrazoğlu, Ş., Baş, F., Bundak, R. y Darendeliler, F. (2018). Klinefelter Syndrome in Childhood: Variability in Clinical and Molecular Findings. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, pp. 100-107.

- Aliberti, L., Gagliardi, L. y Bigoni, S. (2022). Communicating the diagnosis of Klinefelter syndrome to children and adolescents: when, how, and who? *J Community Genet*, pp. 313-321.
- Alowaysi, M., Fiacco, E., Astro, V. y Adamo, A. (2020). Establishment of iPSC lines from a high- grade Klinefelter Syndrome patient (49-XXXXY) and two genetically matched healthy relatives (KAUSTi003-A, KAUSTi004-A, KAUSTi004-B, KAUSTi005-A, KAUSTi005-B, KAUSTi005-C). *Stem Cell Res*, pp. 245-255.
- Alowaysi, M., Fiacco, E., Astro, V. y Adamo, A. (2020). Establishment of an iPSC cohort from three unrelated 47-XXY Klinefelter Syndrome patients (KAUSTi007-A, KAUSTi007-B, KAUSTi009- A, KAUSTi009-B, KAUSTi010-A, KAUSTi010-B). *Stem Cell Res*, pp. 152-158.
- Bar, G., Lunenfeld, E. y Levitas, E. (2014). Klinefelter syndrome: genetic aspects, characteristics and reproduction--present and future. *Israel Medicine Association*, pp. 342-366.
- Bearnelly, P. y Oates, R. (2019). Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. *F1000 research*, pp. 112-123.
- Beumer, C. y Brehm, R. (2020). 41,XX Y \*male mice: An animal model for Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, pp. 267-278.
- Bonomi, M., Rochira, V., Pasquali, D., Balercia, G., Jannini, E. y Ferlin, A. (2017). Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *Journal of endocrinology investigation*, pp. 123-134.
- Cannarella, R., Salemi, M., Condorelli, R., Cimino, L., Giurato, G. M., Cordella, A. et al. (2021). SOX13 gene downregulation in peripheral blood mononuclear cells of patients with Klinefelter syndrome. *Asian Journal of Andrology*, pp. 157-162.
- Cangiano, B., Indirli, R., Profka, E., Castellano, E., Goggi, G., Vezzoli, V., Mantovani, G., Arosio, M., Persani, L., Borretta, G., Ferrante, E. y Bonomi, M. (2021). Central hypogonadism in Klinefelter syndrome: report of two cases and review of the literature. *J Endocrinol Invest.*, pp. 459-470.
- Chang, S., Skakkebaek, A. y Højbjerg, G. (2015). Klinefelter Syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones (Athens)*, pp. 531-548.
- Cimino, L., Salemi, M., Cannarella, R., Condorelli, R., Giurato, G., Marchese, G. et al. (2017). Decreased miRNA expression in Klinefelter syndrome. *Scientific Reports*.
- Crawford, D. y Dearmun, A. (2017). Klinefelter syndrome. *Nurs Child Young People*, pp. 14-19.
- Finocchi, F., Pelloni, M., Balercia, G., Pallotti, F., Radicioni, A., Lenzi, A. et al. (2020). Seminal plasma miRNAs in Klinefelter syndrome and in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Molecular Biology Reports*, pp. 4373-4382.
- Skakkebaek, A., Viuff, M., Nielsen, M.M. & Gravholt, C.H. (2020). Epigenetics and genomics in Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. Jun;184 (2), pp. 216-225. Doi: [10.1002/ajmg.c.31802].
- Franik, S., Smeets, D., van de Zande, G., Gomes, I., D'Hauwers, K., Braat, D. et al. (2018). Klinefelter syndrome and fertility-Impact of X-chromosomal inheritance on spermatogenesis. *Andrologia*.
- Frühmesser, A. y Kotzot, D. (2012). Chromosomal variants in Klinefelter syndrome. *Sex Dev*, pp. 109-123.

- Gravholt, C., Jensen, G., Høst, C. y Bojesen, A. (2012). Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*, pp. 871-877.
- Gravholt, C., Chang, S., Wallentin, M., Fedder, J., Moore, P. y Skakkebaek, A. (2018). Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology and Endocrinology. *Journal of endocrinology*, pp. 389-423.
- Gravholt, C., Tartaglia, N. y Disteche, C. (2020). Sex chromosome aneuploidies in 2020-The state of care and research in the world. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, pp. 197-201.
- Groth, K.A. (2013). Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, pp. 20-30.
- Indirli, R., Profka, E., Castellano, E. y Goggi, G. (2021). Central hypogonadism in Klinefelter syndrome: report of two cases and review of the literature. *J Endocrinol Invest.*, pp. 459-470.
- Kanakis, G. y Nieschlag, E. (2018). Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*, pp. 135-144.
- Li, X., Huang, S., Yuan, Y., Lu, Y., Zhang, D., Wang, X. et al. (2019). Detecting novel mutations and combined Klinefelter syndrome in Usher syndrome cases. *Acta Otorrinolaringologica*, pp. 479-486.
- Liu C, L. H. (2021). Paternal USP26 mutations raise Klinefelter syndrome risk in the offspring of mice and humans. *The EMBO Journal*, pp. 1423-1433.
- Mahyari, E.G. (2021). Comparative single-cell analysis of biopsies clarifies pathogenic mechanisms in Klinefelter syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, pp. 1924-1945.
- Maiburg, M., Repping, S. y Giltay, J. (2012). The genetic origin of Klinefelter syndrome and its effect on spermatogenesis. *Fertility and Sterility*, pp. 253-260.
- Navarro-Cobos, M., Balaton, B. y Brown, C. (2020). Genes that escape from X-chromosome inactivation: Potential contributors to Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, pp. 226-238.
- Nieschlag, E., Werler, S., Wistuba, J. y Zitzmann, M. (2014). New approaches to the Klinefelter syndrome. *Annales d'Endocrinologie*, pp. 88-97.
- Öz Kent, M. y Balasar, Ö. (2021). A rare variant Klinefelter syndrome seen 40 years later: 47,X,del(Xq24),Y. *Andrologia*.
- Panula, S., Kurek, M., Kumar, P., Albalushi, H. y Padrell, S. (2019). Human induced pluripotent stem cells from two azoospermic patients with Klinefelter syndrome show similar X chromosome inactivation behavior to female pluripotent stem cells. *Hum Reprod.*, pp. 2297- 2310.
- Peña, V., Kohn, T. y Herati, A. (2020). Genetic mutations contributing to non-obstructive azoospermia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Radellini, S., Guarnotta, V., Sciabica, V., Pizzolanti, G. y Giordano, C. (2022). Metabolic Profile in a Cohort of Young Sicilian Patients with Klinefelter's Syndrome: The Role of Irisin. *Int J Endocrinol*, pp. 1134-1149.
- Salemi, M., Cannarella, R., Cimino, L., Condorelli, R., Giurato, G., Marchese, G. et al. (2021). GPR56 gene down-regulation in patients with Klinefelter Syndrome: a candidate for infertility? *Minerva Endocrinology*, pp. 384-388.
- Samango-Sprouse, C., Keen, C., Sadeghin, T. y Gropman, A. (2017). The benefits and limita-

- tions of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenatal Diagnosis*, pp. 497-501.
- Samplaski, M., Kirk, L. y Grober, E. (2014). Phenotypic differences in mosaic Klinefelter patients as compared with non-mosaic Klinefelter patients. *Fertil Steril.*, pp. 950-955.
- Skakkebaek, A., Viuff, M., Nielsen, M. y Gravholt, C. (2020). Epigenetics and genomics in Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, pp. 216-225.
- Skakkebæk, A., Wallentin, M. y Gravholt, C. (2021). Klinefelter syndrome or testicular dysgenesis: Genetics, endocrinology, and neuropsychology. *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 445-462.
- Spaziani, M., & Radicioni, F. (2020). Metabolic and cardiovascular risk factors in Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, pp. 334-343.
- Stouffs, K., Gheldof, A., Tournaye, H., Vandermaelen, D., Bonduelle, M., Lissens, W. y Seneca, S. (2016). Sertoli Cell-Only Syndrome: Behind the Genetic Scenes. *BioMed Research International*.
- Tao, Y. y Shuoning, S. (2021). Glucose metabolic disorder in Klinefelter syndrome: a retrospective analysis in a single Chinese hospital and literature review. *BMC Endocr Disord*, pp. 239-244.
- Tong, J., Zhao, X., Wan, A. y Zhang, T. (2021). PGT or ICSI? The impression of NGS-based PGT outcomes in nonmosaic Klinefelter syndrome. *Asian Journal of Andrology*, pp. 621-626.
- Vloeberghs, V., Verheyen, G., Santos-Ribeiro, S., Staessen, C., Verpoest, W., Gies, I. y Tournaye, H. (2018). Is genetic fatherhood within reach for all azoospermic Klinefelter men? *PLOS ONE*.
- Willems, M., Gies, I. y Van Saen, D. (2020). Germ cell loss in Klinefelter syndrome: When and why? *American Journal of Medical Genetics*, pp. 356-370.
- Winge, S., Soraggi, S., Schierup, M., Rajpert-De Meyts, E. y Almstrup, K. (2020). Integration and reanalysis of transcriptomics and methylomics data derived from blood and testis tissue of men with 47,XXY Klinefelter syndrome indicates the primary involvement of Sertoli cells in the testicular pathogenesis. *The American Journal of Human Genetics*, pp. 239-255.
- Wistuba, J., Beumer, C., Brehm, R. y Gromoll, J. (2020). 41,XX Y \* male mice: An animal model for Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, pp. 267-278.
- Yang, X., Wang, J., Nai, Z. y Yang, Y. (2021). Klinefelter syndrome: Advances in research. *National journal of andrology*, pp. 269-273.
- Yu, Z., Yang, J. y Liu, J. (2017). Microdissection testicular sperm extraction for patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome: An update. *National journal of andrology*, pp. 842-847.