

M. Pérez Fominaya, L. Soriano Guillén, L. Muñoz
Lorenzo, J.J Carballo Belloso

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Correspondencia:

Margarita Pérez Fominaya.
C/ Martínez Izquierdo 16, escalera B 2ºD
Madrid, 28028
Email: dra.fominaya@gmail.com
Teléfono de contacto: +0034618130495

*Presentación caso clínico:
síntomas depresivos en
adolescente con síndrome de
Klinefelter*

*Clinical case report:
depressive symptoms in an
adolescent with Klinefelter
syndrome*

RESUMEN

El síndrome de Klinefelter (47XXY) es una aneuploidía cromosómica caracterizada por alteraciones metabólicas y hormonales secundarias fundamentalmente al déficit de testosterona que presentan estos individuos desde la infancia. Asimismo, los niños y adolescentes con este tipo de trastorno presentan un riesgo incrementado de padecer patología de corte afectivo, presumiblemente relacionada con el cuadro de adaptación y también con el propio déficit hormonal. Con el objetivo de paliar la sintomatología depresiva, se han empleado medidas convencionales que incluyen el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico. En adultos deprimidos con déficit de testosterona se ha empleado dicha hormona de forma exitosa. El propósito de este caso clínico es recoger la evolución de los síntomas depresivos en un adolescente con Klinefelter que recibió tratamiento psicoterapéutico y hormonal con testosterona.

Palabras Clave: Klinefelter, depresión, testosterona, enfermedad crónica, reacción de adaptación.

ABSTRACT

Klinefelter syndrome (47, XXY) is the most common sex chromosome aneuploidy in males. Principal effects include metabolic and endocrine disorders related to tes-

tosterone deficiency. Although not all males develop the characteristic symptoms of Klinefelter syndrome, testosterone deficiency is present in all of them. An increased incidence of anxiety and depression is reported in boys and adolescents with 47, XXY. Depressive symptoms have been associated to testosterone deficiency and also as an adaptive reaction to disease. Psychiatric treatment of depression in patients with Klinefelter syndrome has been limited to drug therapy and supportive psychotherapy. However, studies suggest that testosterone replacement may have an antidepressant effect in depressed adults with testosterone deficiency. The purpose of this case study is to report the course of depressive symptoms in an adolescent subject with Klinefelter syndrome treated with testosterone and psychotherapy.

Key Words: Klinefelter, testosterone, depression, chronic disease, adaptive reaction.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Klinefelter (47, XXY) se trata de la aneuploidía cromosómica más frecuentes en varones con una incidencia que se estima entre 1 por cada 600-1000 recién nacidos vivos (6). Aunque existe una gran variabilidad en la presentación clínica, existe una serie de manifestaciones fenotípicas diferenciales con respecto a

los varones sanos, las cuales vienen determinadas en un primer plano por el déficit de testosterona así como por la falta de supresión de la hormona estimulante del folículo (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) (2). Los varones adultos afectados suelen presentar infertilidad, hipogonadismo, ginecomastia y estructura fenotípica femenina (4). En la infancia y adolescencia los hallazgos más frecuentes incluyen hipogonadismo, problemas en la emisión y comprensión del lenguaje, dificultades de aprendizaje y una pobre interacción social, en parte motivada por un tipo de personalidad característica en la que destaca la timidez, inseguridad e inmadurez a la hora de relacionarse con iguales (3).

Desde su descubrimiento en 1942, se ha observado en numerosos estudios que los individuos que padecen este tipo de alteración cromosómica presentan un riesgo incrementado de padecer patología psiquiátrica: retraso mental, alcoholismo, trastornos sexuales, trastornos de personalidad, patología afectiva y psicótica (2-8). En la mayoría de los casos, el tratamiento que se ha planteado para el tratamiento de estas afecciones ha sido sintomático mediante la introducción del tratamiento psicofarmacológico oportuno. En los últimos tiempos, se ha observado que los síntomas de corte afectivo en varones que padecen el síndrome de Klinefelter pueden venir determinados por el déficit de testosterona que presentan estos individuos, registrándose casos en la literatura que han sido tratados exitosamente mediante la administración de dicha hormona (6).

A continuación presentamos el caso clínico de un varón de 16 años de edad que acudió a nuestras consultas externas de Psiquiatría del niño y del adolescente con síntomas depresivos que experimentaron una notable mejoría coincidiendo en el tiempo con la administración de testosterona intramuscular.

PRESENTACIÓN DEL CASO

MOTIVO DE CONSULTA:

Varón de 16 años que es derivado desde las consultas de Psicología del niño y del adolescente para valoración de introducción de tratamiento farmacológico por síntomas depresivos.

HISTORIA DEL PROBLEMA:

El paciente fue valorado inicialmente a los 15 años, en las consultas de Endocrinología y Nutrición, por criptorquidia y sospecha de hipogonadismo de origen hiper-

gonadotropo. En la primera exploración general que se realiza al paciente, destaca obesidad - IMC 29,3 (+ 2,1 SDS) y cintura de 108 cm - dentro de un fenotipo normal; sin embargo, en la exploración por aparatos destaca una discordancia importante entre el estadio puberal (Tan-ner 4, definido por el tamaño peneano y pubarquia) y el tamaño testicular. Ante estos hallazgos, se decide realizar un cariotipo de los linfocitos periféricos, cuyos resultados arrojan un cariotipo 47XXY sin mosaicismos, correspondiente a un síndrome de Klinefelter.

Al encontrarse niveles de testosterona bajos (1,1 ng/ml) para la edad y estadio puberal del paciente, junto con niveles muy elevados de LH (11,5 mU/ml) (2), se propone iniciar una pauta sustitutiva de testosterona, pero por decisión familiar se decide postergar el tratamiento durante el plazo de un año.

A los 16 años, el paciente acude nuevamente a las consultas de Endocrinología y Nutrición. Transcurrido este año no se habían producido modificaciones en su desarrollo puberal y persistían niveles bajos de testosterona (1,79ng/ml), a expensas de un aumento significativo de la FSH y LH, con unos valores de 25,66 mUI/ml Y 15,35 mUI/ml respectivamente. En esta ocasión y tras el consentimiento familiar, sí se inicia una pauta de tratamiento depot con 75mg de testosterona intramuscular con una periodicidad mensual.

Por otro lado en esta última consulta, se aprecia un descenso significativo del estado de ánimo del paciente, por lo que sus pediatras solicitan una valoración psicológica en las consultas Psicología Clínica del Niño y del Adolescente, para diagnóstico y tratamiento de un probable cuadro depresivo.

Finalmente, una semana después, el paciente es evaluado en las consultas de Psicología Clínica del Niño y del Adolescente. En esta consulta psicológica, el paciente reconocía un empeoramiento anímico claro, desinterés por las actividades en las que mostraba mayor curiosidad, dificultades de concentración, aunque sin repercusión académica, y aislamiento con respecto a otros adolescentes de meses de evolución. Entre los principales precipitantes referidos por el paciente se encontraban el hecho de padecer el síndrome de Klinefelter y las consecuencias que podía tener éste en su futuro, haciendo una mención especial a la infertilidad. Asimismo, el hecho de no “tener un grupo de amigos” y haber sido rechazado por una chica, habían contribuido en su situación anímica. Se describía a sí mismo como una persona tímida e introver-

tida y con unos intereses “maduros”, acordes a su buena capacidad intelectual, sobretodo en el campo de la informática y de la lectura. En la exploración psicopatológica realizada, se destacaba un estado de ánimo hipotímico, anérgico, moderada apatía y anhedonia, así como tendencia a las rumiaciones de tinte catastrofista. Aunque describía ideación autolesiva en los momentos de mayor hipotimia, negaba haber realizado ninguna conducta autoagresiva. Tras llevar a cabo la primera evaluación psicológica, se acuerda con el paciente y la familia continuar el seguimiento en Psicología Clínica, a la par que se recomienda acudir a consultas de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, con la idea de valorar el inicio de un tratamiento psicofarmacológico.

Por motivos académicos y preferencia familiar, el paciente retrasa la consulta de Psiquiatría a dos meses después de lo propuesto. Durante este tiempo, la situación psicopatológica se había estabilizado con respecto a las valoraciones previas. Persistía un estado de ánimo todavía alejado de la eutimia, en el que destacaban preocupaciones en torno a su futuro y cómo confesar su enfermedad a otras personas, que vive con moderada ansiedad. Sin embargo, había presentado avances con respecto a la recuperación de hábitos y actividades placenteras previas y un progresivo cambio con respecto a las relaciones con sus iguales. Asimismo, desde hacía más de un mes y medio no había presentado ideas autolesivas. Dado que la evolución durante estos dos meses había sido globalmente positiva, se decide posponer el tratamiento psicofarmacológico, empleándolo si fuera necesario en consultas posteriores. Hasta el momento, únicamente había recibido dos inyecciones de 75mg Testosterona intramuscular.

EVOLUCIÓN:

A lo largo de los 3 meses posteriores, el adolescente continuó acudiendo de forma regular a las sucesivas consultas, tanto de Endocrinología (donde se mantuvo como tratamiento 75 mg de Testosterona mensual) como de Psiquiatría y Psicología Clínica del Niño y del Adolescente. Durante este tiempo el paciente experimentó una notable mejoría anímica. Tras aproximadamente un año en el que había presentado síntomas depresivos, el paciente alcanzó la eutimia, sin objetivarse de forma directa ni indirecta signos o síntomas depresivo o de ansiedad. Según explicaba, con evidente satisfacción, había conseguido modificar las relaciones con otros adolescentes y

“tenía una pandilla”. Aunque expresaba preocupaciones acerca del futuro y la convivencia con la enfermedad, lo realizaba de modo razonable sin la repercusión afectiva ni conductual previa y verbalizaba, por otro lado, planes de futuro en los que la enfermedad se encontraba en un claro segundo plano, ensalzando sus capacidades y su propia autonomía. En ningún momento fue preciso introducir tratamiento psicofarmacológico.

En opinión de los autores, nos encontramos ante un adolescente que padece un trastorno médico de reciente diagnóstico y que ha padecido un cuadro adaptativo con síntomas predominantes depresivos que se han resuelto en menos de un año. Durante este tiempo las intervenciones realizadas han sido la introducción de Testosterona, en el cuarto mes aproximadamente desde el inicio de los síntomas, y seguimiento y apoyo psicoterapéutico posterior. La duda planteada es qué o quién ha sido el responsable de la mejoría anímica de este cuadro adaptativo: ¿la propia evolución, el apoyo psicoterapéutico realizado o incluso la propia testosterona?

DISCUSION

El síndrome de Klinefelter, genéticamente caracterizado por la presencia de un cromosoma X supernumerario, se trata de la causa más frecuente de hipogonadismo e hipoandrogenismo en varones. En niños y adolescentes, además del hipogonadismo, es posible observar otra serie de particularidades físicas (5) características del déficit de testosterona que padecen en la mayoría de los casos.

La testosterona se trata de la principal hormona sexual masculina, jugando un importante papel en el desarrollo puberal en los varones, siendo clave para la aparición de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Asimismo, la secreción de esta hormona también tiene una acción determinante a nivel metabólico y del sistema nervioso central, influyendo sobre el comportamiento social y, aparentemente, sobre el estado anímico y el nivel de energía en varones. En este sentido, se han descrito casos en la literatura de fatiga, disforia, disminución de la libido y malestar anímico asociados al hipogonadismo por déficit de testosterona (10).

En el síndrome de Klinefelter se ha observado una elevada prevalencia de trastorno mental grave, que abarca desde los trastornos del espectro psicótico, pasado por los trastornos de personalidad y abuso de sustancias hasta patología afectiva. En un estudio llevado a cabo por Van Rijn et al., 2006, demuestran un alta prevalencia de

trastorno mental estos sujetos, así como dificultades adaptativas y de interacción social (9), lo que podría considerarse como un factor de vulnerabilidad a la hora de desarrollar patología mental, especialmente dentro de la esfera anímica.

A partir de lo apreciado en la literatura, se ha observado que los síntomas depresivos son elevadamente prevalentes en la población Klinefelter, hasta el punto que se podría plantear el origen de estos cuadros como 1) parte inherente del síndrome; 2) como cuadro adaptativo derivado de la convivencia con la enfermedad (sensación de estigma, dificultad en el afrontamiento de la enfermedad), potenciado por rasgos de personalidad peculiares; o 3) como una combinación entre ambos (8).

Desde los años 30 se ha recogido en la literatura casos clínicos en los que se sugería supuesto efecto antidepressivo de la testosterona sobre varones que recibían terapia sustitutiva, observándose mejoría sobre el ánimo, la libido y el nivel de energía. En la actualidad, existe cierta controversia acerca del efecto antidepressivo de esta hormona, pero no obstante muchos estudios apuntan la existencia de una asociación entre el hipogonadismo y los síntomas depresivos, encontrándose una asociación significativa entre los niveles de testosterona y la aparición de cuadros depresivos (1,2). De una forma similar, también se ha objetivado mejoría anímica en aquellos varones adultos con hipogonadismo que recibieron terapia sustitutiva con testosterona. En adolescentes no se han realizado estudios en este sentido.

Por otro lado, los cuadros adaptativos en adolescentes se caracterizan por presentar síntomas emocionales o comportamentales en respuesta a factores vitales estresantes de comienzo recientes, con una aparición de los síntomas durante los tres primeros meses. En la población infantil y adolescente la sintomatología predominante de los trastornos adaptativos es la de tipo depresivo que incluye hipotimia, sentimientos de tristeza y desesperanza e irritabilidad que conlleva un deterioro importante en el funcionamiento familiar, social y escolar. Los tipos de estresores más frecuentes en niños y adolescentes se relacionan con dificultades familiares y sociales, pero la aparición de una enfermedad de carácter crónico se trata de un factor de riesgo importante para la aparición de problemas emocionales y comportamentales, durante los primeros meses posteriores al diagnóstico (1). El abordaje terapéutico engloba fundamentalmente la intervención psicoterapéutica breve, empleándose tratamiento

psicofarmacológico, fundamentalmente antidepressivos ISRS, en los casos en los que los síntomas reactivos dificulten el trabajo psicoterapéutico.

En el caso que nos ocupa, el paciente ha recibido tratamiento con testosterona intramuscular, con la intención de la promoción de los caracteres sexuales secundarios, el crecimiento testicular y el aumento de masa muscular, lo que presumiblemente conlleva aumento de la autoestima y el nivel de energía. Por otro lado, también se ha realizado una intervención psicoterapéutica a la hora de manejar los síntomas depresivos. En un plazo relativamente breve el paciente ha experimentado una clara mejoría anímica, lo que nos hace deducir que, ambos factores, tanto la administración de testosterona como la intervención psicoterapéutica podrían haber jugado un importante papel en la evolución de este caso. Por otro lado, también nos indica que en este tipo de casos, es importante mantener la prudencia en el empleo de tratamiento psicofarmacológico hasta que se avance en el conocimiento de los mejores abordajes en el tratamiento de la sintomatología depresiva en adolescentes con Síndrome de Klinefelter.

BIBLIOGRAFIA

1. Bennett DS. Depression Among Children with Chronic Medical Problems: A Meta-Analysis. *J. Pediatr. Psychol.* 1994; 19 (2): 149-169
2. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nature Clinical Practice Urology* 2007, 4 (4), 192-204.
3. Bruining H, Swaab H, Kas M, van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics.* 2009; 123 (5): e865-70.
4. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004; 364 (9430): 273-83.
5. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo PR, Stewart Usher J, et al. Clinical presentation of Klinefelter's Syndrome: Differences according to age. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 324835. Epub 2012 Jan 12.
6. Rinieris P.M., Malliaras D.E., Batrinos M.L., Stefanis C.N. Testosterone treatment of depression in two patients with Klinefelter's syndrome. *Am J Psychiatry.* 1979; 136 (7): 986-8.
7. Slim I, Kissi YE, Ayachi M, Maaroufi-Beizig A,

- Mlika S, Ach K, Chaïeb L, Ali BB. Diagnosis and treatment difficulties of psychiatric symptoms in Klinefelter syndrome: a case report. *BMJ Case Rep*, 2009.
8. Turriff A, Levy HP, Biesecker B. Prevalence and psychosocial correlates of depressive symptoms among adolescents and adults with Klinefelter syndrome. *Genet Med*. 2011; 13 (11): 966-72.
 9. van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophr Res*. 2006; 84 (2-3): 194-203.
 10. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000, 85, 2839–2853.