

# ANGIOLOGÍA

VOL. XXXII

SEPTIEMBRE-OCTUBRE 1980

N.º 5

## PECULIARIDAD DE LAS ÚLCERAS DE LOS MIEMBROS INFERIORES EN EL SÍNDROME DE KLINEFELTER (\*)

A. M. RASO, P. G. RESSA \*, P. LEVIS y R. COLOMBO \*

II.ª Cattedra di Clinica Chirurgica Generale e di Terapia Chirurgica dell'Università. Sezione Autonoma di Dermatologia Vasculodependente dell'ospedale Dermatologico S. Lazzaro \*. Torino (Italia)

En el amplio capítulo de las úlceras de los miembros inferiores existen algunas, que los autores franceses definen como «falsas úlceras varicosas», que presentando características bastante similares a ellas tienen diferente patogenia.

En efecto, existe un grupo de úlceras tórpidas, por lo común de notables dimensiones y número reducido, que ponen en dificultad por sus peculiaridades: son lesiones que a pesar de los más variados tratamientos (reposo, contención, terapéutica quirúrgica con simpatectomía lumbar, injertos cutáneos, etc.), no tienden a curarse e, incluso, en caso de mejoría suelen recaer.

Después de los trabajos de **Vogt y Breit** (11) se ha llegado a pensar que se trata de una asociación no casual del Síndrome de Klinefelter y estas úlceras (1, 3 y 8).

El cuadro clínico de un Síndrome de Klinefelter viene caracterizado por hipogonadismo, ginecomastia, anomalías cromosómicas, típica histología de los testículos, hipergonadotropinuria, aspermia u oligospermia, siendo mucho más discutido el problema de las úlceras. En general se trata de úlceras tórpidas, de notables dimensiones, de aparición en edad bastante precoz, sin presencia de varices o antecedentes de tromboflebitis, recidivantes y resistentes a cualquier tipo de terapéutica, incluso quirúrgica, y asociadas a un verdadero Síndrome de Klinefelter, genéticamente confirmado.

### Casos clínicos

**Caso I:** M. M., de 57 años. Proceso de neumonitis en edad juvenil. En 1960 ingresó en un hospital periférico por episodio de flebitis y periflebitis profunda en el miembro inferior derecho. En 1961, lo mismo en miembro inferior izquierdo. En 1971 se abren lesiones ulcerosas en la cara interna de la pierna derecha, perimaleolares, tras herida incidental.

(\*) Traducido del original en italiano por la Redacción.

Anamnesis patológica próxima: En la cara lateral de la pierna izquierda, tras rascado por prurito, se abre de forma espontánea una nueva lesión ulcerosa que luego se extiende en superficie. Se ha curado con nitrato de plata y diferentes pomadas, vendajes compresivos ambulatorios, sin resultado. En 1978 episodio de reumatismo activo. La extensión en superficie y profundidad de las úlceras requiere el ingreso en el Servicio de Dermatología del hospital.

Examen objetivo general: Condiciones discretas en un sujeto braquítico macrosplácnico. Aspecto hipogonadismo con ginecomastia. Aparato respiratorio con estertores en bases y algunas sibilancias. Aparato cardiovascular: tonos puros, rítmicos, con pausas libres; frecuencia 72 x m. Abdomen depresible, con hígado cuatro dedos por debajo del reborde costal, indoloro y de borde agudo no duro. Tensión arterial 140/80 mmHg. Examen objetivo cutáneo: atresia, hipo o agenesia testicular y una ginecomastia. Localmente, en el tercio medio de la cara externa de la pierna derecha y de la cara interna, se observan dos lesiones ulcerosas groseramente ovaladas de un diámetro máximo de 6-7 cm y anchura máxima de 2-3 cm., de bordes irregulares y recortados, poco elevados; el fondo es poco profundo y aplanado, con tejido de granulación y algunos sectores recubiertos de material sanioso. El cutis circundante es de color cianótico (fig. 1). El examen histológico de los bordes de la úlcera ha sido negativo.

Examen citogenético: Contaje cromosómico en sangre periférica, 47 cromosomas por célula con tres mitosis reconstruidas. Cromatina sexual en mucosa oral, número de cuerpos heterocromáticos por célula 90 en grado 0 y 10 en grado 1. Descripción del cariotipo: cromosomas normales, 47 por estructura; presencia de un X supernumerario, con conclusión de Síndrome de Klinefelter (XXY). Cuadro proteico: Albumina 51,5 %; Alfa-1, 2,5 %; Alfa-2, 12 %; Beta, 14,5 %; Gamma, 19,5 %; proteínas totales 7,8 g/ml %; relación A/G 1,05. Dosificación hormonal: FSH, 28,5 ng/ml %, LH, 18,5 ng/ml %. Testosterona indosificable: el cuadro hormonal es típico de un hipogonadismo hipergonadotropo. Examen de orina, normal; la VDRL presenta positivas 3 + de inicio, con negativización sucesiva; el TPHI es negativo; seroaglutinación a la lúes es negativa (cardiolipina y treponina, negativas); FTA-ATS «test» negativo. Hematología: glóbulos rojos 3.500.000, glóbulos blancos 6.500, neutrófilos 47, basófilos 2, eosinófilos 14, linfocitos 31, monocitos 6; V.S.G., con Índice de Katz = 46,65. Pruebas eucoloidales, alteradas. ASLO 333, PCR negativa. Colesterol total 283, lípidos totales 800, triglicéridos 171; lipoproteínas:  $\alpha$  17,  $\beta$  53, pre $\beta$  20. Coliesterasa 6.907; calcemia 10,8 mg; transaminasas GOT 23, GPT 32, fosfatasas alcalinas 102, LDH 105. Bacteriología del fondo de la úlcera: flora bacteriana Gram negativa en vías de identificación. Cromatina de Barr con el método de la orceína acética, efectuada en las células de la mucosa oral, positiva el 10 %. Examen a Rayos X de la pierna izquierda: signos de aposición perióstica a nivel del peroné. En tórax los Rayos X no muestran lesiones en actividad, con un corazón agrandado hacia la izquierda y una aorta normal.

El examen flebográfico muestra una obliteración profunda bilateral del sector ilio-femoral, con el consiguiente síndrome postrombótico; presencia de numerosas varices secundarias y desaparición de las válvulas del sistema profundo.

Examen aortoarteriográfico: eje aorto-ilio-femoral normal hasta la poplítea,



Fig. 1. — Caso I. Aspecto de la úlcera. Explicación en el texto.

a partir de la cual se observa el trípede peroneo, las arterias tibial anterior y posterior y la interósea en ambos lados en extremo delgadas, sin que por otra parte se comprueben vasos de suplencia en la zona ulcerada (fig. 2).

Tras prolongado tratamiento tópico, el paciente es transferido a la II.ª Clínica Quirúrgica, sometiéndole a una intervención de Linton en la pierna izquierda. A los pocos días se observa una clara mejoría de la ulceración, que tiende a granular y a disminuir. Se transfiere de nuevo a Dermatología, donde es tratado con sustancias antiedematosas, antiflogísticas y detergentes del fondo de la úlcera. Al poco tiempo se observa una vuelta a la sintomatología trófica de la úlcera del miembro operado. Se trata con hemoquinéticos y antiagregantes plaquetarios obteniéndose una buena detersión de la úlcera, bilateralmente, a la vez que

Fig. 2. — Caso I. Aortoarteriografía. Explicación en el texto.



se comprueba una falta de plaquetas (80.000) y presencia de reticulocitos (3 %). Exámenes posteriores dan 60.000 plaquetas, tiempo de Quick de 12" con actividad protrombínica del 88 %, una actividad del conjunto de factores II, VII y X asociados del 75 %; un PTT de 26", un tiempo de protrombinocoagulación de 20"; fibrinógeno total de 282 mg %. El «test» de paracoagulación es negativo. Después de una adecuada terapéutica se observa una mejoría en las plaquetas (140.000), para caer de nuevo a 90.000, reticulocitos 2,1 % y un hematocrito de 32 %.

El tromboelastograma demuestra un notable retardo en la estabilización del coágulo debido a plaquetopenia, lo que se comprueba en tromboelastogramas sucesivos.

Inmunoelectroforesis e inmunodifusión: El trazado inmunoelectroforético del suero, en examen sobre agar en fresco, comparado al suero normal, tratado con antisuero específico total fraccionado, no ha evidenciado bandas de precipitación atípicas o de morfología alterada. Inmunodifusión: IgG 1.501, IgA 314, IgM 89.

Nuevos contajes de plaquetas demuestran una caída a 40.000, en tanto que los otros parámetros de coagulación son normales.

La investigación e identificación de anticuerpos irregulares es negativa por completo: el «test» de Coomb indirecto, negativo. Los exámenes antes de dejar el internamiento demuestran siempre la presencia de reticulocitos (2,4 %) y de 60.000 plaquetas, con un Índice de Katz de 55. La bilirrubinemia es normal, como los otros exámenes. Alta de clínica en tratamiento ambulatorio.

**Caso II.** S. C. de 67 años. Nada importante en antecedentes familiares y fisiológicos. Roseola y parotiditis. En 1947 mastoiditis izquierda, por lo que lleva aparato acústico. Tras sulfamidoterapia, manifestación eritemato-escamosa en oreja izquierda que requiere internamiento en hospital dermatológico, saliendo curado. A continuación, trastornos cardíacos tratados mucho tiempo con digital a pequeñas dosis. Espondiloartrosis y gonartrosis. Últimamente ha sido tratado con fenilbutazona por poliartropatía, a continuación de lo cual aparece eritema intenso con descamación en los miembros superiores.

En la actualidad ingresa de urgencia: desde hace algunos años ha observado pequeñas úlceras en los miembros inferiores, en su cara interna distal.

Condiciones generales discretas. Aparatos respiratorio y cardíaco, normales; abdomen depresible, bazo no palpable. T. A. 185/85. Ginecomastia con hipoplasia testicular.

Objetivamente presenta en las manos numerosas pústulas en la región dorsal y en brazos algunas manchas de eritema cubierto de escamas y piel circundante adematosa; lesiones análogas en rodilla derecha en su cara interna, con marcado prurito. En las piernas, también en la cara interna, presenta algunas úlceras del tamaño de una moneda, de fondo lardáceo y márgenes irregulares, poco profundas, con cierta infiltración periulcerosa. Los exámenes ponen en evidencia lo siguiente: lipemia 560, triglicéridos 930,  $\alpha$  48,  $\text{pre}\alpha$  21,  $\beta$  17,5  $\text{pre}\beta$  13,5. Orina, normal. Serología de lúes, negativa. Glóbulos rojos 4.440.000, Hb 87,5; glóbulos blancos 6.200, neutrófilos 60, basófilos 1, eosinófilos 6, leucocitos 19, monocitos 14. Colesterol total 195, triglicéridos 93. Los exámenes genéticos ponen claramente en evidencia un Síndrome de Klinefelter (XXY). El pa-

ciente está todavía en tratamiento.

**Caso III.** L. P. de 38 años. Acude a la IIª Clínica Quirúrgica quejándose de algias ocasionadas por una úlcera en la cara externa del miembro inferior derecho, de unos 3 cm y medio, de fondo sanioso, bordes duros, irregulares e hipodermatitis circundante (figura 3). Ausencia de antecedentes patológicos.

Al examen objetivo muestra un claro hipogonadismo con ginecomastia. El examen genético pone de manifiesto un Síndrome de Klinefelter con presencia de cromosoma X de más (XXY), 47 cromosomas por célula con 3 mitosis reconstruidas. La mucosa oral, por cromatina de Barr, positiva al 10 %. Ausencia de varices y de signos de insuficiencia venosa crónica periférica.

Tratado de inicio con terapéutica de detersión de la úlcera, el paciente rechaza la angiografía y el internamiento. Se instaura un tratamiento con hemorquinéticos, vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, así como heparina cálcica a la dosis de 0,2 ml cada 12 horas. Al control, la úlcera está casi resuelta (fig. 4).

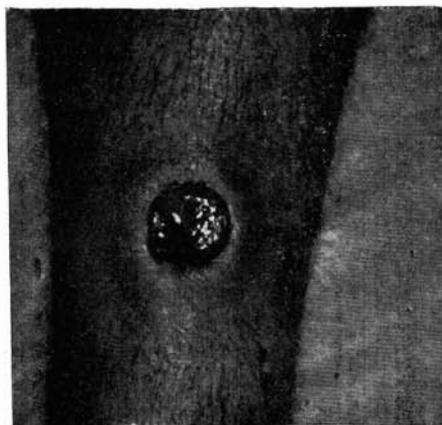


Fig. 3. — Caso III. Aspecto de la úlcera. Explotación en el texto.

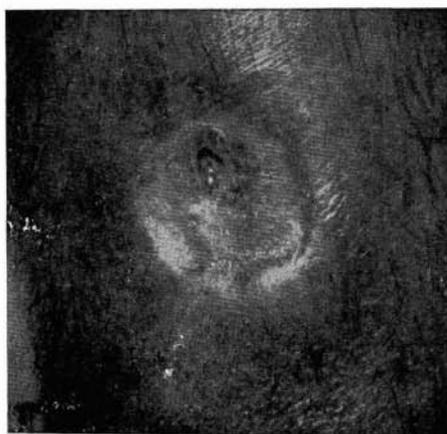


Fig. 4. — Caso III. Aspecto de la úlcera después del tratamiento, en cura de control.

#### **Consideraciones conclusivas.**

Basándonos en estas tres observaciones, podemos formular algunas consideraciones:

1. Todos nuestros casos, tanto al examen clínico como hormonal, cromosómico y de la cromatina, han demostrado tratarse de verdaderos Síndromes de Klinefelter, análogos a los observados por otros autores (1, 3, 8 y 11).

2. Todas las úlceras observadas por nosotros eran de dimensiones amplias, antiguas, resistentes a la terapéutica efectuada (Casos I y II) y recidivantes (Caso I).

3. Se resalta la aparición precoz de la propia úlcera, en edades juveniles, Casos II y III; en tanto que ha sido tardía en el Caso I, donde existía una simultánea oclusión venosa profunda.

4. La localización de las úlceras suele ser maleolar o perimaleolar: Esto induce a una cierta confusión diagnóstica si se desconoce la posible asociación con el Síndrome de Klinefelter, por tener propensión a pensar en una úlcera de patogenia venosa.

5. Existe en los pacientes observados un cuadro de alteraciones, al menos iniciales, del equilibrio hormonal, en particular una hipergonadotropinuria, ya señalada por **Vogt** (11). Estas alteraciones pueden ser importantes en cuanto al desarrollo embrionario del árbol arterial y venoso o su alteración.

6. Existe un cuadro precoz de osteoporosis, al contrario de lo observado en nuestro Caso I, donde había una aposición ósea ligada más a la antigua estasis venosa que al cuadro de Klinefelter.

7. Bastante más discutible es la presencia de una leve insuficiencia venosa (8 y 11), de varices (5), de un síndrome postrombótico (1) o, incluso, de una trombosis venosa profunda. De hecho, todos los autores, al describir sus propios casos, sostienen la posibilidad de que existan alteraciones del sistema venoso, tanto en el sentido de la estasis como en el de la obliteración, si bien con justicia **Andersen** (1) observa que esto puede ser del todo casual. En efecto, en nuestros Casos II y III no existían signos de insuficiencia venosa de tipo alguno (examen por Doppler). Es diferente el Caso I, donde la hipertensión venosa existía desde una tromboflebitis iliofemoral bilateral. La falta de respuesta a las terapéutica médica y quirúrgica nos ha llevado a considerar tales úlceras como una asociación no casual con el Síndrome de Klinefelter.

8. Dato interesante y peculiar, señalado por todos los autores, es la alteración del sistema arterial (1, 3, 8 y 11) **Vogt** (11) sostiene que puede existir una ausencia de sistema arterial periférico, mientras otros autores (3) y el mismo **Vogt** hablan de una constante debilidad de los troncos tibiales en ambos lados. Esto ha sido observado por nosotros por medio de la angiografía en el Caso I, donde la sutilidad del sistema tibial por debajo de la bifurcación inferior a la poplítea se comprobaba en los dos lados, confirmándose en el Caso III por exámenes instrumentales (Doppler, oscilografía y pletismografía).

9. Dato no señalado por otros autores consultados es la presencia de una plaquetopenia, en especial en el Caso I, que parece resistente a cualquier terapéutica. Como es obvio, provoca un déficit de los procesos de reparación a cargo de los macrófagos y, sobre todo, microvasos periúlcerosos.

10. Es importante la insuficiencia del tratamiento frente a estas úlceras. En nuestros casos, tanto la terapéutica de detención como de estimulación de la granulación ha sido del todo insuficiente, del mismo modo que la intervención de Linton en el Caso I. En el Caso III, en cambio, la terapéutica con heparina cálcica a «small doses» parece haber tenido buen resultado.

La insuficiencia de la simpatectomía lumbar seguida de injerto ha sido sostenido por **Palou** (8), mientras la utilidad de la testosterona queda corroborada por **Martorell**.

De la revisión de la literatura, el único caso donde se consiguió una mejora notable con curación clínica es el reportado por **Palou** (8). El Tratamiento se basó en testosterona intramuscular asociada a injerto cutáneo.

En síntesis, frente a un cuadro como el descrito lo fundamental es establecer si el paciente presenta un verdadero cuadro de Klinefelter. Por ello, es

oportuno examinar las características somáticas, la investigación de la cromatina de Barr y todas las pruebas genéticas y hormonales antes descritas.

Cuando se ha llegado a la certeza de que se trata de tal Síndrome la úlcera no hay que tratarla como venosa, pues el fracaso es seguro. La única terapéutica válida parece ser la asociación de testosterona a altas dosis al injerto cutáneo, o quizá «small doses» de heparina cálcica.

Es interesante subrayar la asociación del Síndrome de Klinefelter a las úlceras de los miembros inferiores y la constante hipoplasia de las arterias tibiales anterior y posterior o su ausencia y eventuales anomalías globulares similares a la esferocitosis que va asociada a la posibilidad de plaquetopenia. Nosotros hemos observado alteraciones en la macrocirculación sólo en el Caso I, a cargo del sector venoso, en tanto en los tres casos existían concomitantes alteraciones del sistema arterial, representadas por hipoplasia o hipoflujo de sangre arterial a la periferia, lo que hacía pensar en una disminución de calibre de las arterias.

En todos los casos hemos observado una tendencia a formas anémicas y plaquetopénicas. Por último, que el Klinefelter puede ser la causa de las alteraciones vasculares viene comprobado por el hecho de que la testosterona suministrada a dosis masivas por vía general logra conseguir una mejoría tal de las úlceras que permite un consecutivo injerto cutáneo. Esto nos parece tanto más importante cuanto que todas las demás terapéuticas intentadas, dermatológicas, angiológicas o quirúrgicas, se han demostrado insuficientes.

Considerando que el Síndrome de Klinefelter se verifica alrededor de una vez cada 800 nacimientos varones, somos pues de la opinión de que ante un paciente relativamente joven que padezca úlcera maleolar resistente al tratamiento, en el que la exploración instrumental demuestre un flujo de sangre arterial disminuido o una discreta alteración venosa que no justifiquen la úlcera, será oportuno pensar en la presencia de una alteración cromosómica y proceder a los exámenes genéticos y hormonales del caso. El diagnóstico a tiempo y una terapéutica adecuada son de utilidad para prevenir la osteoporosis precoz típica del Síndrome de Klinefelter. En sustancia, según **Vogt** (11), las úlceras en los miembros inferiores podrían ser, bajo el punto de vista deductivo, un probable síntoma del Síndrome de Klinefelter.

Nosotros, por contra, creemos que un paciente con un Síndrome de Klinefelter, presumible clínicamente, cuando presente úlceras en los miembros inferiores difícilmente permite un razonamiento de causa a efecto, pero sí debe hacer reflexionar sobre la actitud terapéutica. En efecto, cuando los tratamientos comunes de las úlceras de las piernas se muestren del todo insuficientes, la única posibilidad adecuada actual es la hormonoterapia, asociada o no al injerto cutáneo, previa arterio-flebografía para evidenciar el estado del árbol arterial y del venoso en ambos lados, así como la terapéutica prolongada con calciheparina a dosis bajas (0,2 ml cada 12 horas, al menos durante un mes).

## RESUMEN

Con motivo de la presentación de tres casos de úlceras de los miembros inferiores con peculiares características, asociadas al Síndrome de Klinefel-

ter, se efectúan algunas consideraciones de orden etiopatogénico y terapéutico.

La constante presencia de hipoplasia arterial en estos pacientes, asociada a alteraciones del metabolismo de las plaquetas, el fracaso de los tratamientos calciheparina a dosis bajas (0,2 ml cada 12 horas, al menos durante un mes). todo, con heparina cálcica, hacen suponer una asociación «Úlceras de los miembros inferiores - Klinefelter» no del todo casual. La carencia hormonal determinaría una hipoplasia en especial del árbol arterial distal con trastornos de la microcirculación, lo que podría constituir los elementos causales de las úlceras. La resistencia a los distintos tipos de curaciones queda así justificada, junto a las alteraciones de las plaquetas, por lo cual la terapéutica prolongada con heparina cálcica, testosterona e injertos cutáneos parecen los elementos terapéuticos más apropiados.

### SUMMARY

Three cases of ulcers of the lower legs associated to Klinefelter Syndrome are presented. Etiopathogenic and therapeutical considerations are made. Platelet metabolism disturbances, and the good results of the testosterone, calciheparin therapy and last resort the skin graft are emphasized.

### BIBLIOGRAFIA

1. **Andersen, K. E.:** Sex chromosomal anomalies: a possible association with leg ulcers. Clinical and experimental. «Dermatology», 4:223, 1979.
2. **Bean, W. B.:** Vascular spiders and related lesions of the skin. «Blackwell Scientific Publication», Oxford, p. III, 131, 1958.
3. **Bolgert, M. M.; Tinhoain, J. F.; Marcel, G.; Bonifas, M.:** Ulcères de jambes en cours d'un syndrome de Klinefelter, avec fragilité globulaire, et absence d'artères tibiales antérieures. «Soc. Dermat. et Syphyl.», 834, 1965.
4. **Grawford, A.:** Klinefelter and thalassemia. «Ann. of Human Genetics», 25:153, 1961.
5. **Forssman, H.; Wahlstrom, J.; Wallin, L.; Akesson, H. O.; Frey, T. S.:** Males with double Y chromosomes. «Akademiforlaget Scandinavian University Books», Copenhagen, Stockholm, p. 46, 1975.
6. **Knoth, W.; Boepple, D.; Kleinhans, D.; Bluthner, H.; Lippelt, Ch.:** Vereinigung Wurttembergscher Dermatologen. «Dermatologische Monatsschrift», 164:59, 1978.
7. **Menczel y Cohen:** Klinefelter, Dubin-Johnson's and Behçet's in the same patient. «Dermatologica (Basel)», 130:165, 1965.
8. **Palou, J.; López-Delmás, J.; Callejas, J. M.:** Klinefelter con úlceras tórpidas de pierna. «Angiología», XXIX:240, 1972.
9. **Peterson, W. C.; Gorlin, R. J.; Peagler, F.; Bruhl, H.:** Cutaneous aspects of the XXYY genotype «Archive of Dermatology», 94:695, 1966.
10. **Thomsen, K.:** Klinefelter's syndrom Ugeskrift for Laeger, 128:1.085, 1966.
11. **Vogt, H. J. y Breit, R.:** Ulcus cruris als Symptom eines Klinefelter Syndroms. «Hautarzt», 20:468, 1969.