

## Cartas al Director

Prolactinoma y síndrome de Klinefelter.  
Una asociación excepcional

### Sr. Director:

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo congénito en el varón<sup>1</sup>. La causa de la disfunción testicular es la doble dotación de cromosoma X. La ausencia de células germinales y los valores plasmáticos disminuidos de testosterona y elevados de estrógenos son los principales responsables de los síntomas y hallazgos físicos de estos pacientes<sup>2</sup>. El hiperestrogenismo, además de contribuir a la ginecomastia, puede favorecer el desarrollo y la proliferación de las células lactotropas, lo que puede explicar los valores de PRL ligeramente elevados hallados en ocasiones en estos pacientes<sup>3</sup>. La asociación de un prolactinoma en un paciente con síndrome de Klinefelter es excepcional. En 1996, Pinto et al<sup>4</sup> describieron el primer caso de esta asociación. Ese mismo año se publicó un caso de prolactinoma en una varón transexual hombre-mujer con síndrome de Klinefelter que recibió tratamiento estrogénico a altas dosis<sup>5</sup>.

Describimos un nuevo caso de prolactinoma en un paciente con síndrome de Klinefelter y discutimos su posible relación causal.

Varón de 32 años remitido en 1995 por obesidad. Entre sus antecedentes destacaba haber sido intervenido a los 9 años de criptorquidia derecha y hernia inguinal del mismo lado. En la exploración física destacaba: peso 102 kg, talla 174 cm, aspecto eunucoide, ginecomastia bilateral y testículos firmes de 1 cm de diámetro mayor cada uno. El estudio hormonal reveló: LH 8,8 µU/ml (normal: 0-8,9), FSH 12,1 µU/ml (normal: 2,4-19,9), PRL 25,1 ng/ml (normal: 1,6-18), testosterona libre 7,89 pg/ml (valor medio para su edad: 19), estradiol 37,4 pg/ml (normal: 20-60). Las hormonas tiroideas fueron: T<sub>3</sub> 150 ng/ml (normal: 80-180), T<sub>4</sub> 8,1 µg/dl (normal: 4,5-11,7), T<sub>4</sub> libre 1 ng/ml (normal: 0,8-1,9), TSH 1,58 µU/dl (normal: 0,23-4). El cortisol basal fue de 20 µg/dl (normal: 7-25). El cariotipo demostró una fórmula cromosómica 47 XXY en todas las metafases examinadas. En enero de 1996 se inició tratamiento con enantato de testosterona, 250 mg intramuscular al mes. El paciente mejoró clínicamente sin presentar durante el tratamiento ni disminución de la libido ni impotencia. En 1998, dos determinaciones de PRL separadas 3 meses entre ambas fueron de 51,5 y 53,4 ng/ml. No sufría cefaleas, náuseas, vómitos ni trastornos visuales. La exploración física no demostró galactorrea. Una resonancia magnética (RM) efectuada ese mismo año reveló en la hipófisis un defecto de captación de contraste de 5 mm de diámetro mayor, compatible con un pequeño adenoma hipofisario. Se inició tratamiento con cabergolina a dosis de 0,5 mg por semana repartida en 2 dosis. La PRL se ha mantenido normal desde entonces. Una nueva RM efectuada 1,5 años después no puso de manifiesto cambios significativos con el primer estudio.

Las concentraciones de PRL en el síndrome de Klinefelter son normales o ligeramente elevadas. Algunos estudios han demostrado hiperrespuesta de PRL tras TRH en estos pacientes<sup>6</sup>. Recientemente, Kumanov refería que esta hiperprolactinemia podría deberse al valor de testosterona disminuido, o bien a la regulación neuroendocrina alterada de algunos neurotransmisores implicados en su secreción<sup>3</sup>.

*Palabras clave:* Prolactinoma. Prolactina. Síndrome de Klinefelter.

Los estrógenos estimulan la síntesis y liberación de PRL de las células lactotropas, oponiéndose al efecto inhibitorio de la dopamina sobre estas células<sup>7</sup>. La administración de estrógenos a dosis elevadas en animales de laboratorio determina una hiperplasia lactotropa e incluso prolactinomas. La relación estradiol/testosterona se encuentra aumentada en el síndrome de Klinefelter. En el caso presentado, al igual que en el caso descrito por Pinto et al<sup>4</sup>, el diagnóstico se efectuó tras haber iniciado el paciente tratamiento con testosterona. Estudios en humanos han demostrado que la hiperprolactinemia inhibe la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona<sup>8</sup>. En esta situación, la testosterona es aromatizada a estradiol. Prior et al<sup>9</sup> describieron el caso de un paciente con un macroprolactinoma con buena respuesta a la bromocriptina que presentó exacerbación de su cefalea y un aumento de la PRL, que se duplicaba con respecto a la basal, después de recibir dos inyecciones de 200 mg de enantato de testosterona. El estradiol sérico una semana después de la segunda inyección estaba elevado y era más del doble del obtenido unas semanas antes de esta segunda inyección.

En el paciente presentado, el 17-β estradiol fue normal; no obstante, no se repitió la determinación con posterioridad. El imbalance estradiol/testosterona pudo determinar una hiperplasia de las células lactotropas, desarrollándose en última instancia un prolactinoma. En la RM no demostramos una silla turca vacía que se ha asociado al síndrome de Klinefelter<sup>10</sup>, y que cursa con hiperprolactinemia en un 30% de los casos.

Concluimos que, en un síndrome de Klinefelter, cuando las gonadotropinas son inapropiadamente normales, como ocurrió en nuestro caso, o bajas, debemos solicitar una PRL para descartar un prolactinoma asociado.

V. Estopiñan García, J.A. Martínez Burgui,  
J. Doñate Cifuentes y J. Velilla Moliner  
Unidad de Endocrinología y Urgencias.  
Hospital Obispo Polanco. Teruel.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Plymate S. Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:749-72.
2. Schwatz ID, Root AW. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:153-63.
3. Kumanov P. Increased prolactin secretion and thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone in Klinefelter's syndrome. *Andrologia* 1995;27:41-5.
4. Pino AC, Czepielewski MA, Gross IL, Mossio W, Lengyel AM. A prolactin-secreting tumor in a patient with Klinefelter's syndrome: A case report. *J Endocrinol Invest* 1996;19:248-52.
5. Serri O, Noiseux D, Robert F, Hardy J. Lactotroph hyperplasia in an estrogen treated male-to-female transsexual patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3177-9.
6. Dickerman Z, Rachmel A, Gil-Ad I, Prager-Lewin R, Galatzer A, Lazon Z. Rise in plasma growth hormone in response to exogenous LRH in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol* 1981;15:403-10.
7. Sarkar DK, Gottschall PE, Meites J. Damage to hypothalamic dopaminergic neurons is associated with development of prolactin-secreting pituitary tumors. *Science* 1982;218:684-6.
8. Magrini B, Ebiner JR, Burckhardt P, Felber JP. Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:944-7.
9. Prior JC, Cox TA, Fairholm D, Kostashuk E, Nugent R. Testosterone-related exacerbation of a prolactin-producing macroadenoma: possible role for estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:391-4.
10. Bhasin S, Ma K, Sinha J, Limbo M, Taylor E, Salehian B. The genetic basis of male infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:783-805.