



Asociación Española del
Síndrome de Klinefelter
www.asociacionxxy.es

Fertilidad y momentos óptimos para saber si somos fértiles.

Tratamientos para potenciar la fertilidad en el adulto.

Dr. Carlos Balmori Boticario

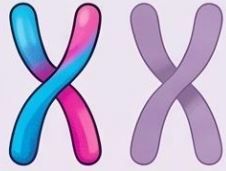
Urólogo. Especialista en Medicina Sexual y Reproductiva

Máster en Medicina Estética, Regenerativa y Antienvjecimiento



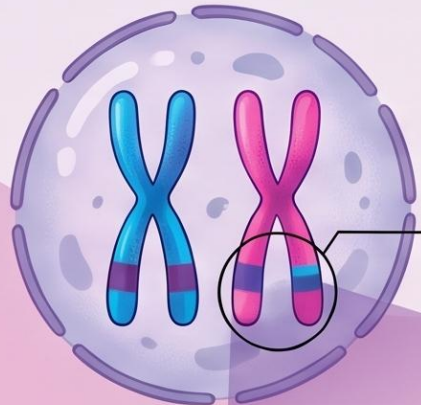
Inactivación del Cromosoma X: El Proceso de Lyonización

Mecanismo biológico para equilibrar la dosis génica en células femeninas (XX).



Contexto: Ocurre en el desarrollo embrionario temprano. Asegura la expresión de un solo cromosoma X, evitando sobrecarga genética frente a varones (XY).

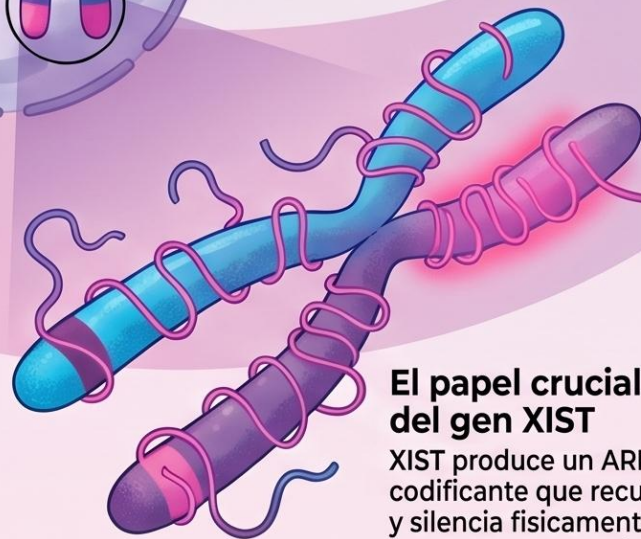
El Mecanismo Molecular (Locus XIC)



Contaje y Elección:

El centro de inactivación (XIC) detecta el número de cromosomas X para silenciar todos menos uno.

XIC (Xq13)



El papel crucial del gen XIST

XIST produce un ARN no codificante que recubre y silencia físicamente el cromosoma X elegido.

Formación del Corpúsculo de Barr

El cromosoma inactivo se compacta en heterocromatina, visible como un punto denso en el núcleo.

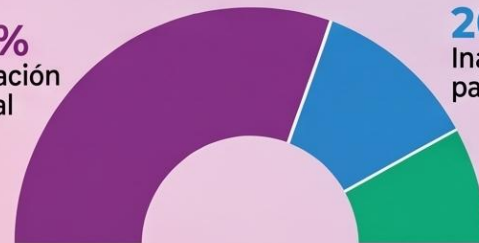


Estado de Inactivación de Genes del Cromosoma X

65% Inactivación total

20% Inactivación parcial

15% Escapan a la inactivación



Reglas y Consecuencias Biológicas

La Regla (n-1)

n cromosomas X - 1 = Corpúsculos de Barr

XX (Mujer) = 1 Corpúsculo de Barr

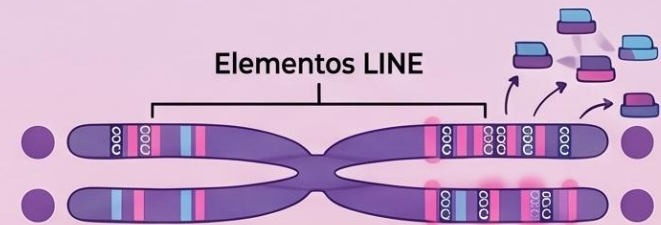
XXX (Síndrome Triple X) = 2 Corpúsculos de Barr

XY (Hombre) = 0 Corpúsculos de Barr



Mosaico Genético

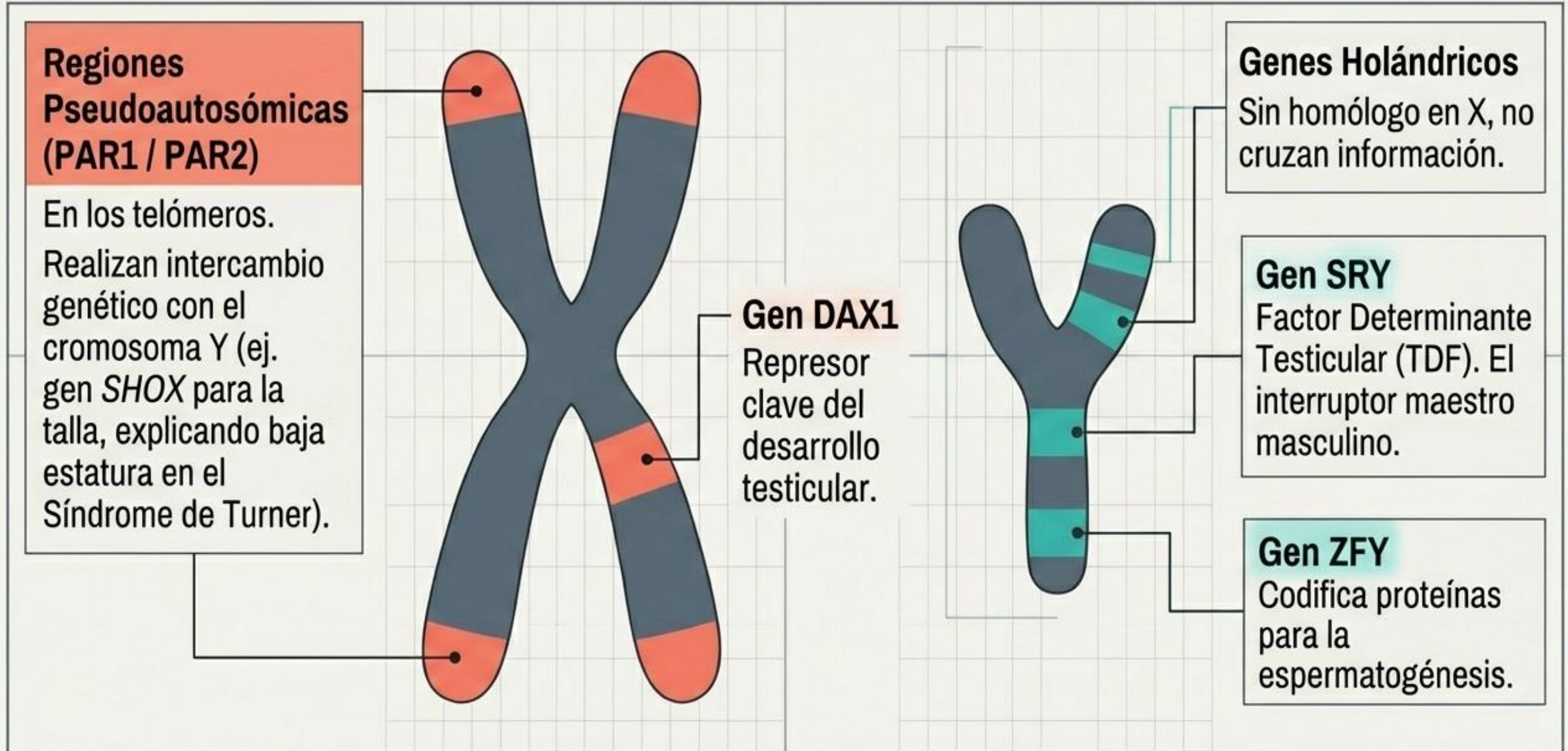
La inactivación aleatoria explica patrones como el pelaje de gatas calicó y ciertas enfermedades dermatológicas.



Propagación mediante elementos LINE:

Estas secuencias actúan como "estaciones repetidoras" para extender el silenciamiento por todo el cromosoma.

El Punto de Partida: Determinación Genética



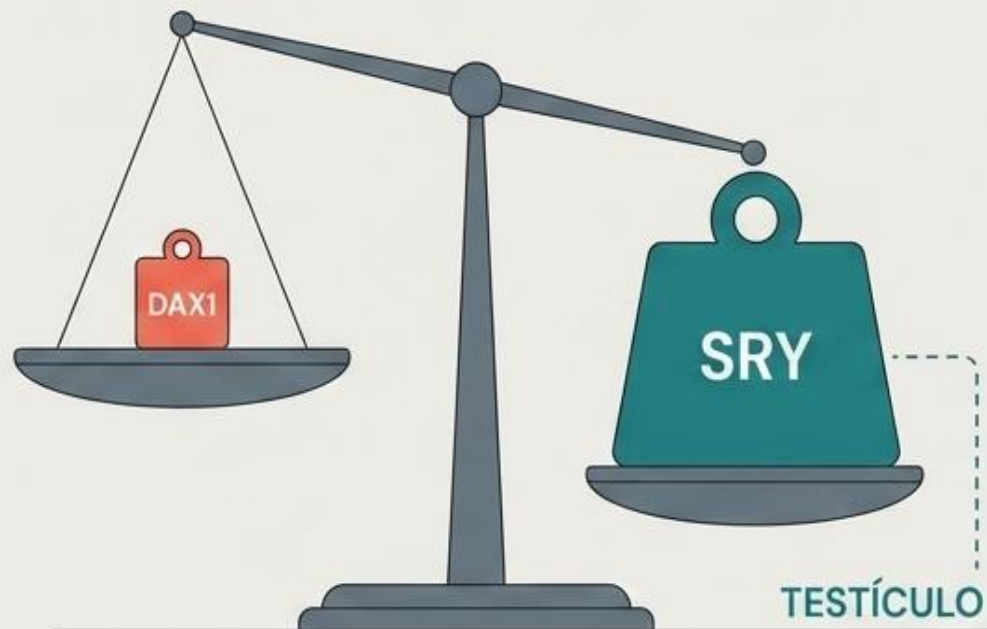
La Balanza Genética: DAX1 vs. SRY

Femenino (46,XX)



Doble carga de DAX1 actúa como gen represor del desarrollo testicular.

Masculino (46,XY)



Una sola copia de DAX1 es superada por la potencia del gen SRY.

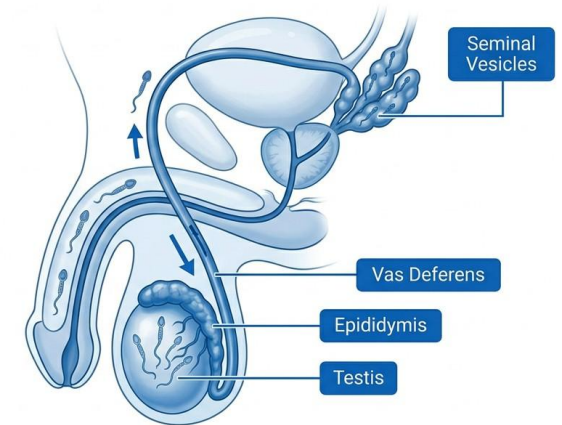
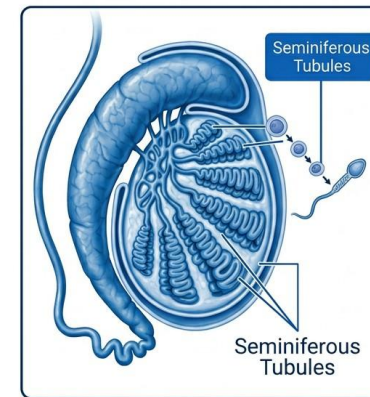
Aplicación Clínica: Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

La doble carga de DAX1 (por los dos X) compite con SRY, resultando en características masculinas limitadas y subdesarrolladas.

El desarrollo testicular es un proceso biológico complejo que abarca desde la vida embrionaria hasta la madurez sexual.

- ◆ Inicia en la semana 5 de gestación con la migración de células germinativas primordiales
- ◆ Involucra señalización genética, diferenciación celular y regulación hormonal
- ◆ El gen SRY dirige la diferenciación hacia el fenotipo masculino
- ◆ Se completa con la espermatogénesis activa durante la pubertad

THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

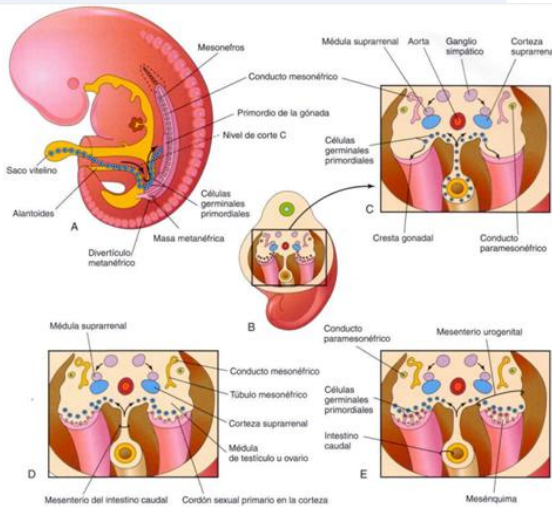


Formacion de las Crestas Genitales

01

Semana 5

Celulas germinativas primordiales migran desde el saco vitelino al mesenquima de la pared posterior (nivel T10)



02

Semana 6

Formacion de cordones sexuales primitivos. El mesenquima se divide en region medular y cortical

03

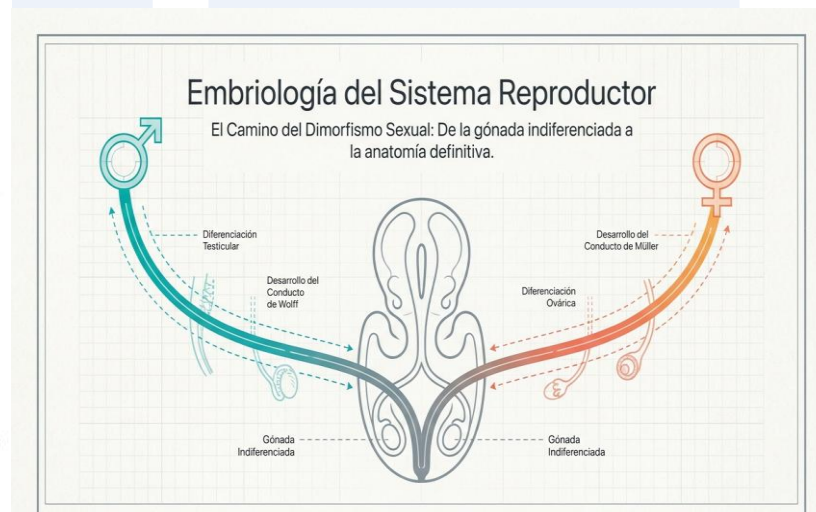
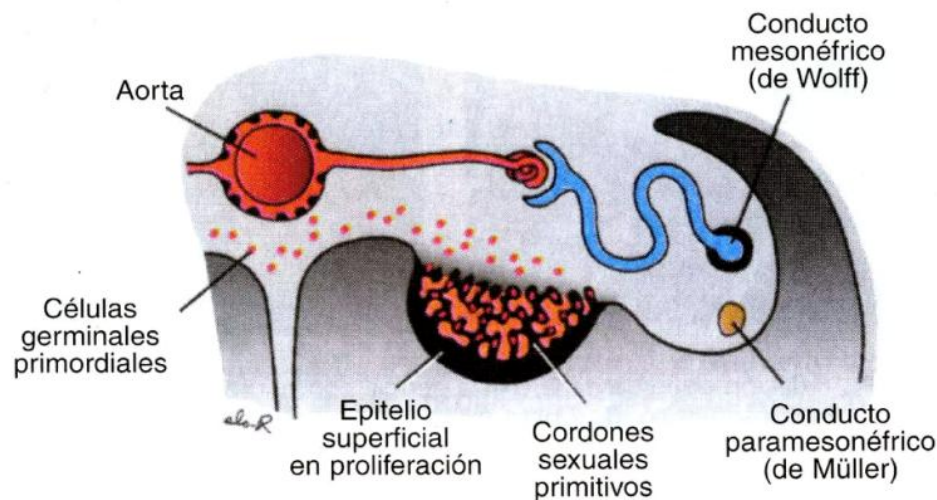
Conductos

Formacion de conductos paramesonefricos (mullerianos) laterales a los conductos mesonefricos por invaginacion del epitelio celomico

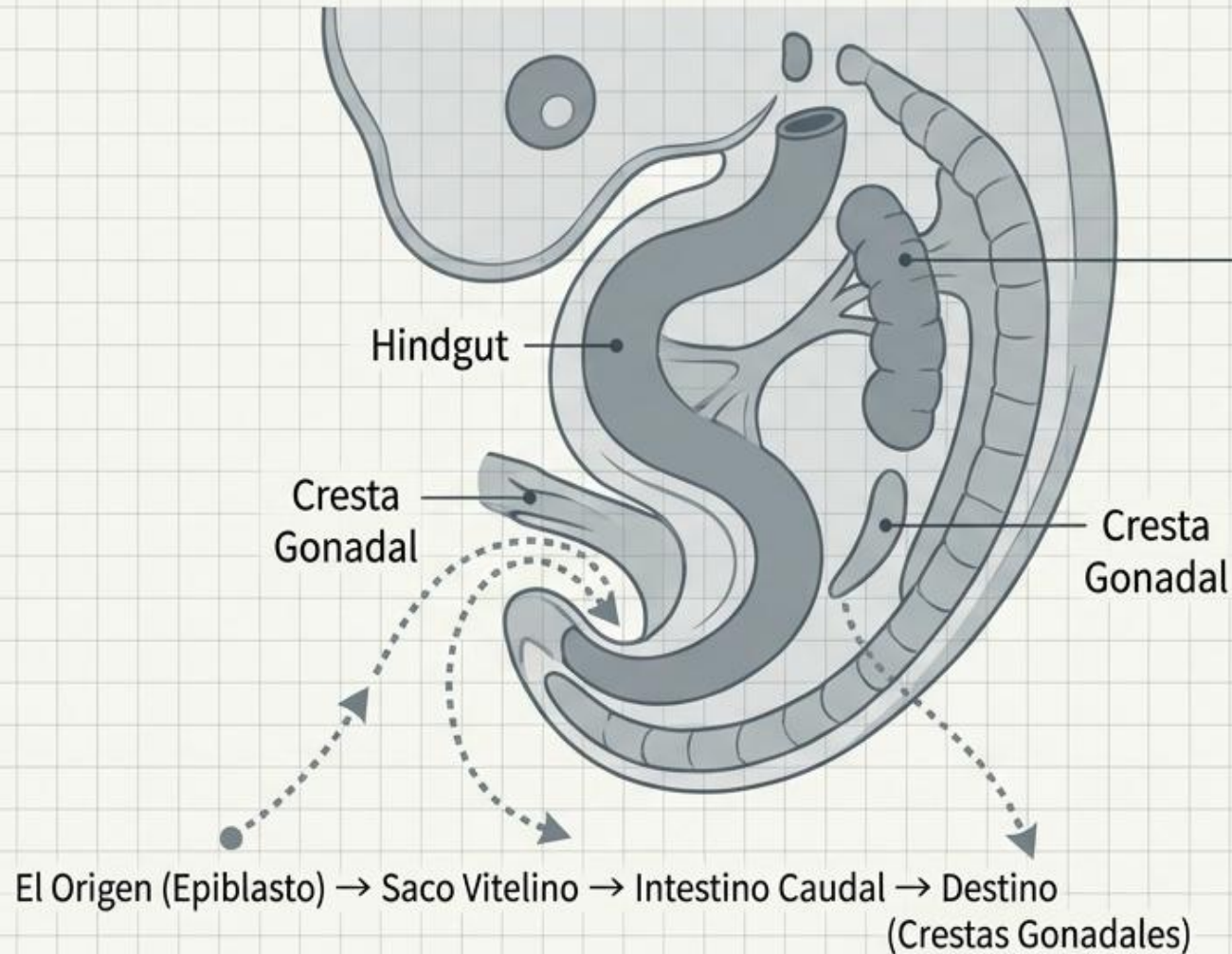
04

Diferenciacion

Despues de la semana 6 el embrión se diferencia en masculino o femenino segun la señalizacion genetica presente



Semana 5: La Gónada Indiferenciada y la Migración Germinal



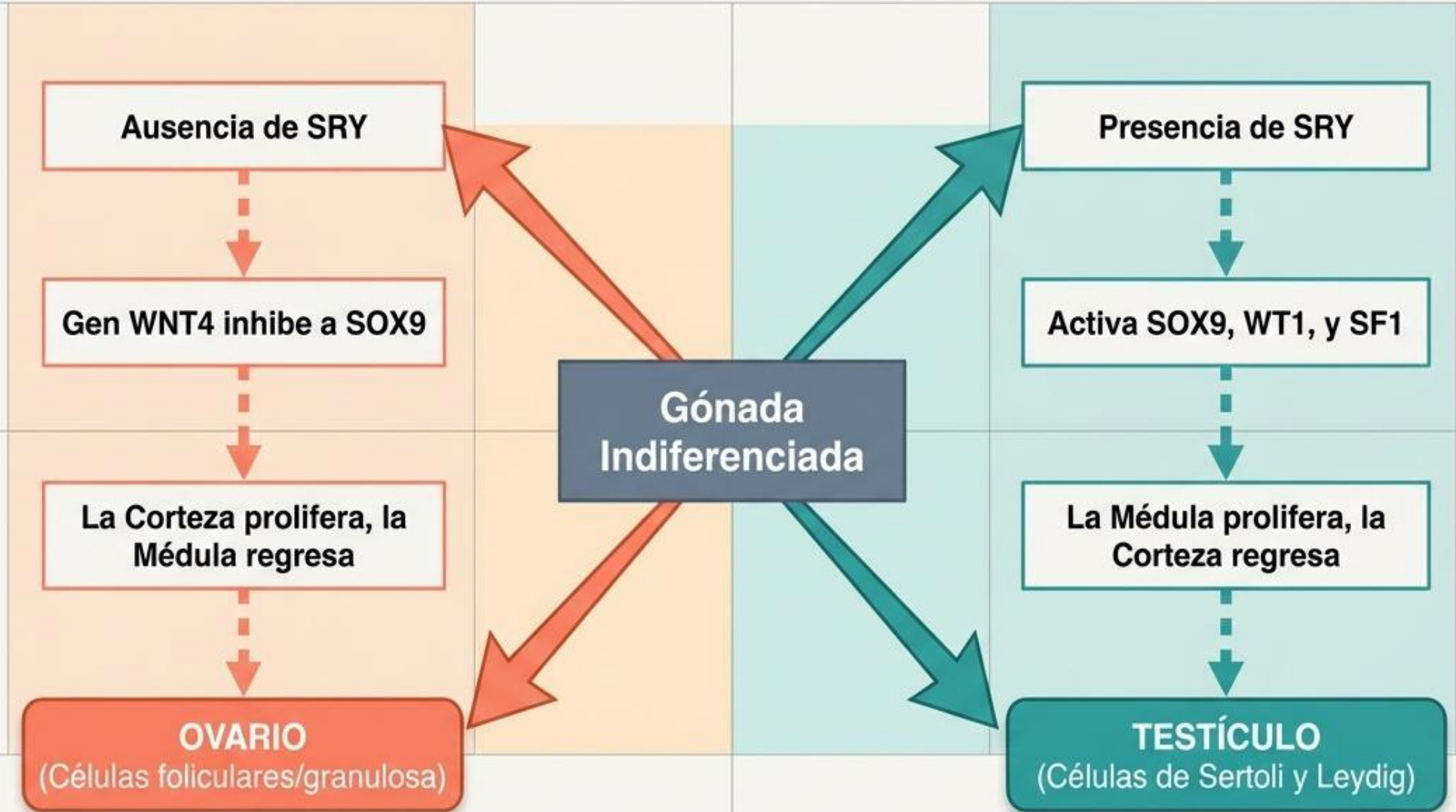
Estructura Bipotencial
Corteza (futuro ovario) y
Médula (futuro
testículo).



Peligro de Migración: Teratomas

Si las células germinales se detienen en su camino y no sufren apoptosis, pueden formar tumores benignos con derivados de las tres capas germinales (pelo, dientes, cartílago).

Diferenciación Gonadal: La Bifurcación



Nota vital: Requiere obligatoriamente células germinales para formarse; si no llegan, se forman cintillas ováricas inservibles.

Nota: Se forma el testículo incluso sin células germinales.



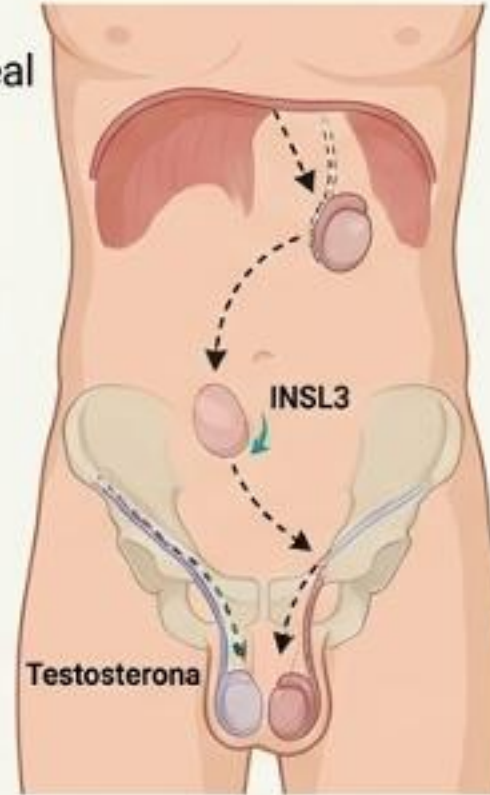
3 Fases Críticas del Descenso (Masculino)



1. Regresión: El andrógeno degenera el ligamento craneal suspensorio (liberando el testículo del diafragma).

2. Transabdominal: Mediada por INSL3 (Factor similar a la insulina tipo 3). El testículo llega al anillo inguinal.

3. Inguinoescrotal: Mediada por Testosterona. El Gubernáculo tira del testículo hasta el escroto.



Criptorquidia: Fallo de descenso. Alto riesgo de infertilidad y cáncer.



Resumen

- 01** El desarrollo testicular es un proceso continuo y dinámico que se inicia en la semana 5 de gestación y se completa durante la pubertad
- 02** El gen SRY es el principal regulador de la diferenciación sexual masculina, dirigiendo la formación de células de Sertoli y cordones testiculares
- 03** El descenso gonadal ocurre en dos fases hormonalmente reguladas, siendo la hormona Insl3 de las células de Leydig un factor clave
- 04** La espermatogénesis se activa en la pubertad bajo control del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, culminando con la espermarquia en la adolescencia

Anatomía

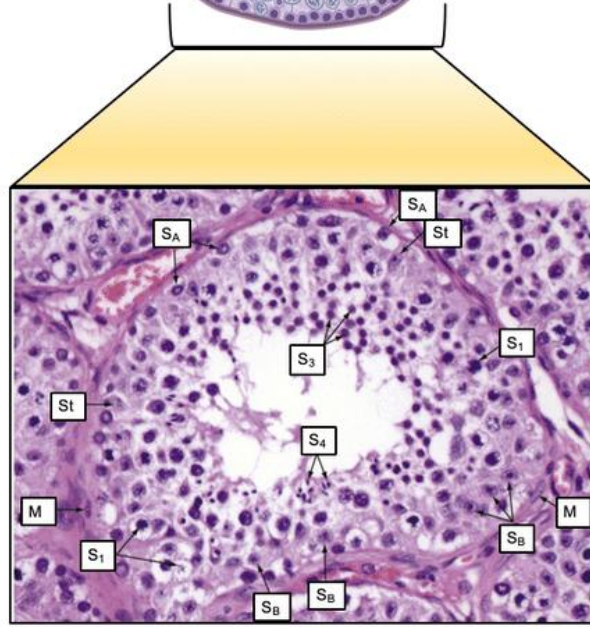


Asociación Española del Síndrome de Klinefelter
www.asociacionxxy.es

a



b

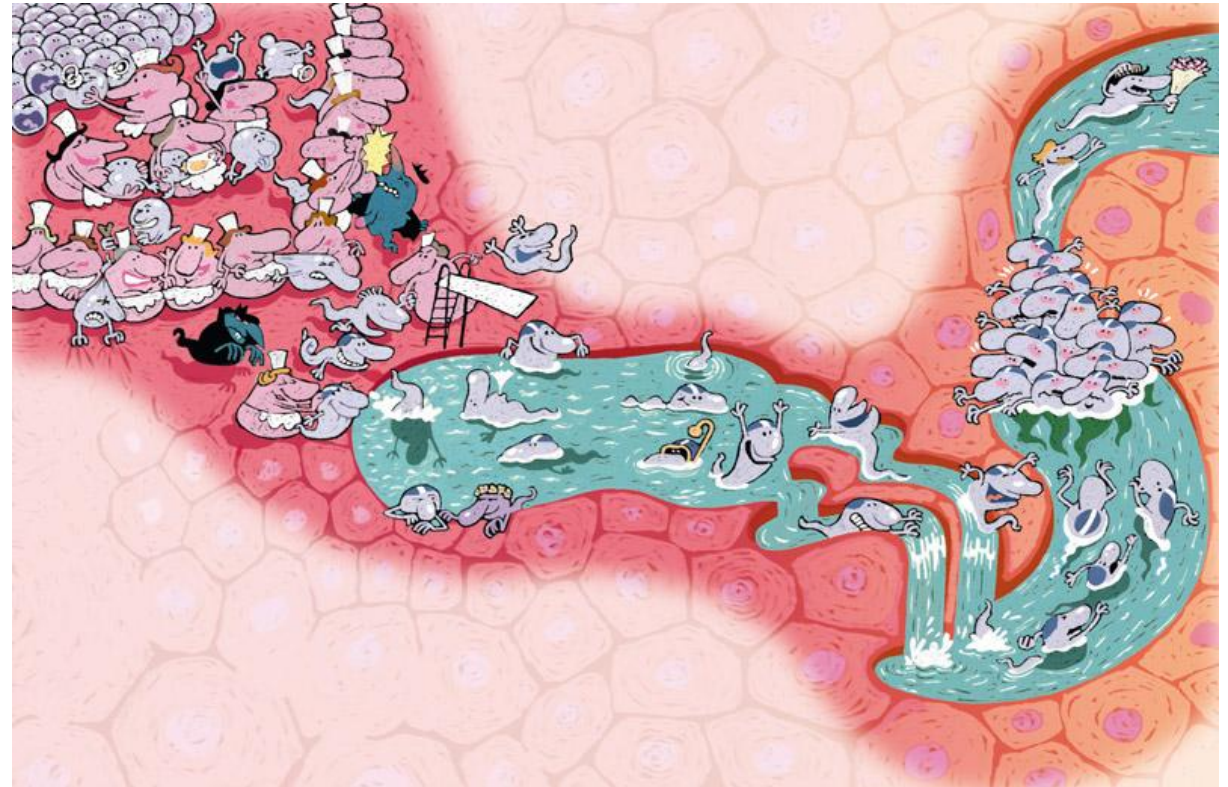
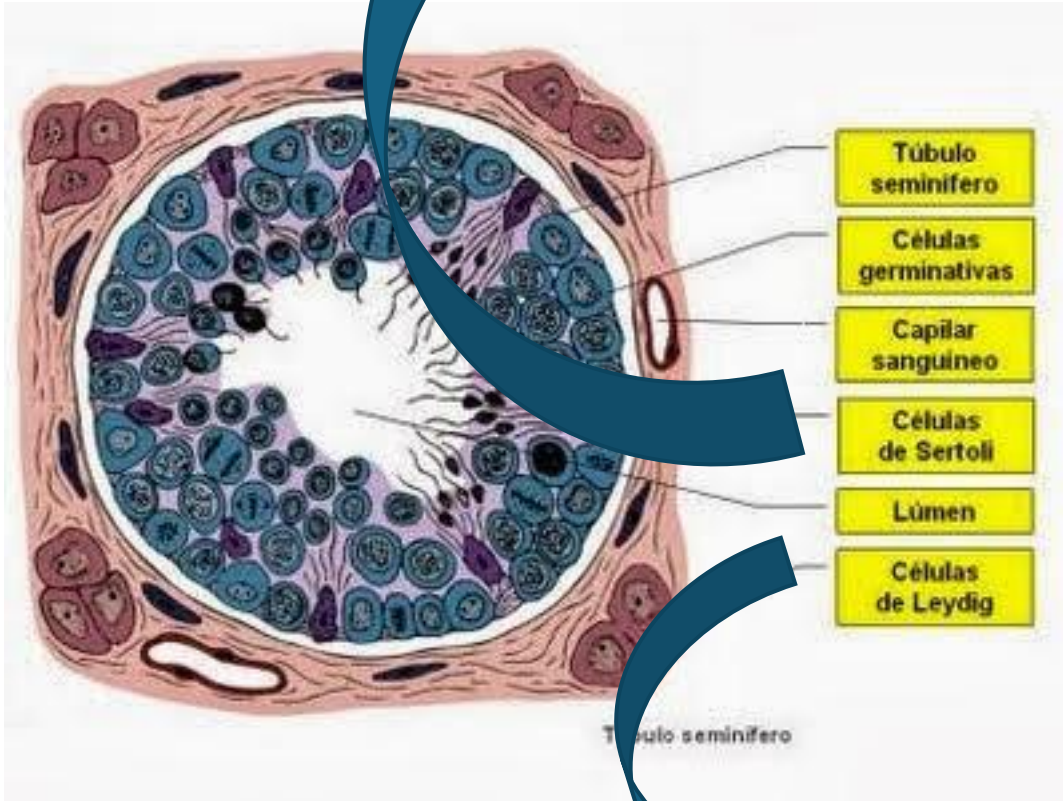


M = myofibroblasts
S_A = spermatogonia type A
S_B = spermatogonia type B
S₁ = primary spermatocytes
S₃ = spermatids
S₄ = spermatozoa
St = Sertoli cells



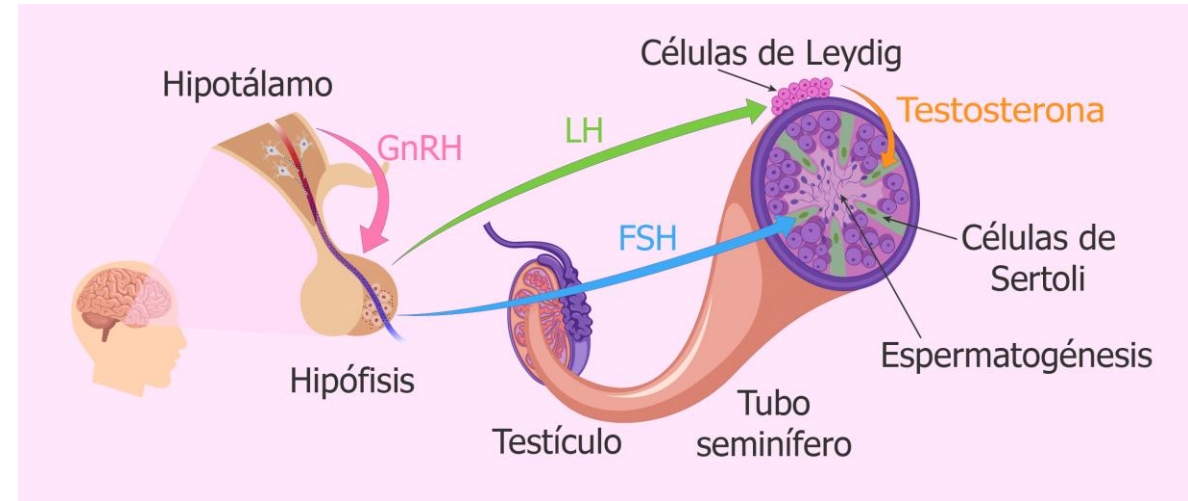
Cels Sertoli

- ✓ Sostén nutricional y físico de las células germinales
- ✓ Fagocitosis: residuos espermiogenesis
- ✓ Síntesis de ABP , AMH e inhibina
- ✓ Espermiación
- ✓ Fluido de túbulo seminífero
- ✓ Regulan el desarrollo y la función temprana de las células de Leydig

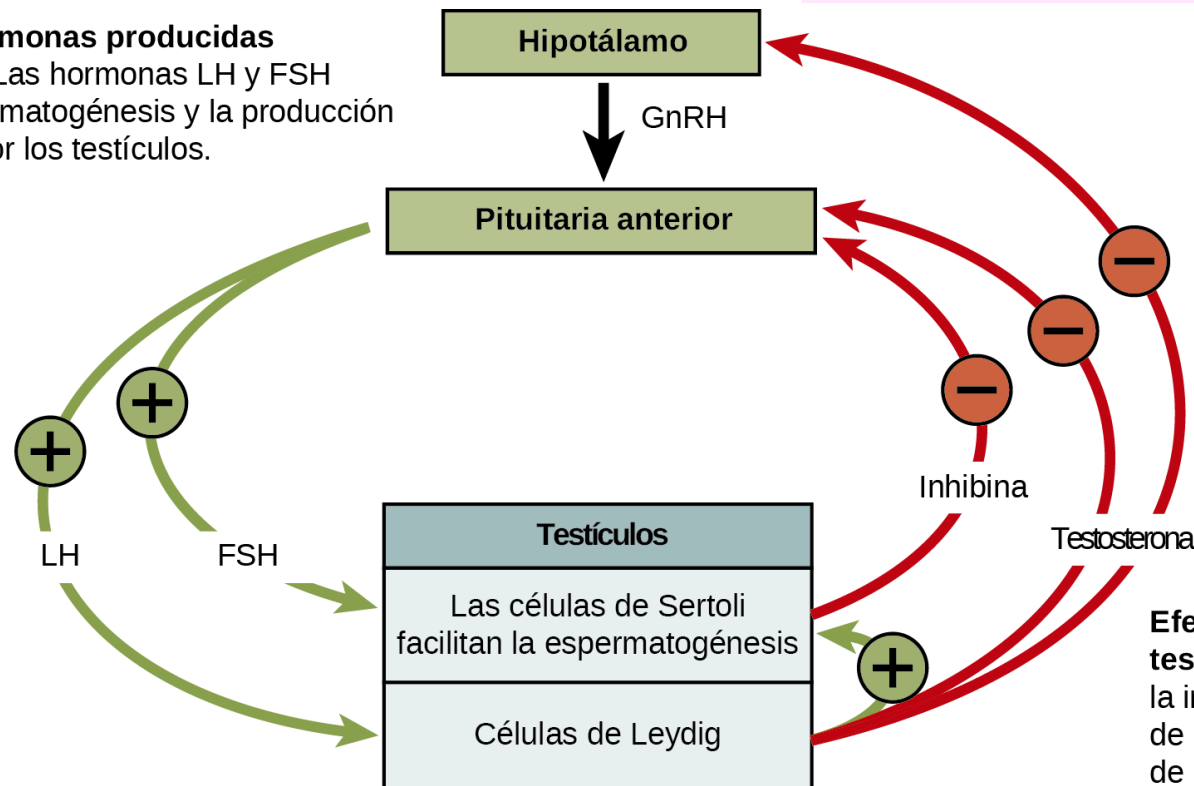


Cels Leydig: Producen testosterona

Regulación hormonal



Efecto de las hormonas producidas por la pituitaria: Las hormonas LH y FSH estimulan la espermatogénesis y la producción de testosterona por los testículos.



Efecto hormonal de los testículos: La testosterona y la inhibina inhiben la secreción de GnRH por el hipotálamo y de LH y FSH por la pituitaria.

Etapas del Desarrollo Testicular Prepuberal

01

Neonatal

0 - 6 meses

- Activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal
- FSH induce proliferacion de celulas de Sertoli
- LH activa celulas de Leydig
- Minipubertad: aumento de espermatogonias A oscuras

02

Reposo

6 meses - 3 años

- Ligera disminucion del diametro tubular
- Reduccion del numero de celulas germinales
- Sintesis mantenida de AMH e inhibina B

03

Crecimiento

3 - 9 años

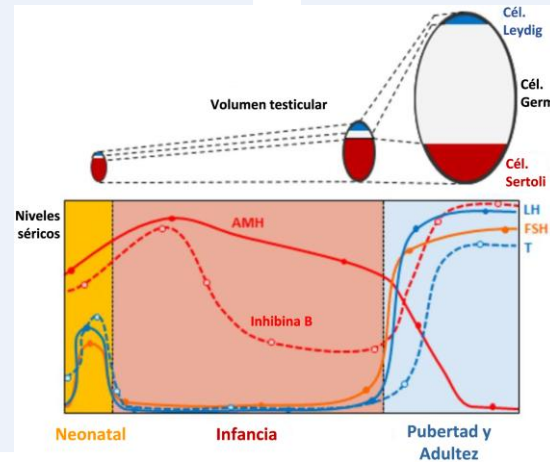
- Segunda onda de proliferacion germinal
- Espermatogonias oscuras → palidas → tipo B
- Aparicion de espermatocitos de 1er orden
- Aumento del diametro tubular

04

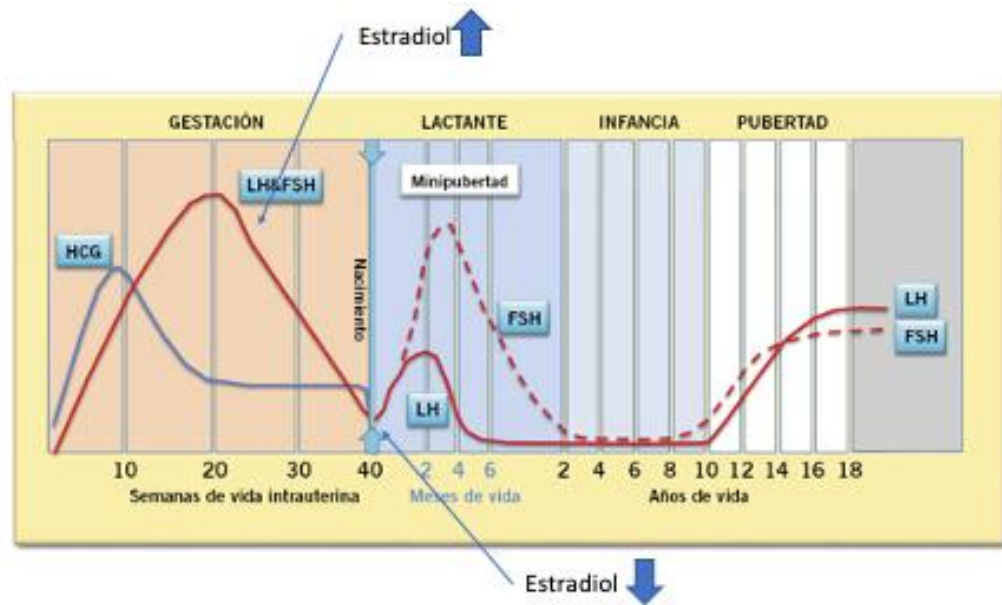
Maduracion

9 años - Pubertad

- Secrecion pulsatil de GnRH
- Aumento de FSH y LH
- Formacion de barrera hematotesticular
- Diferenciacion de celulas de Leydig

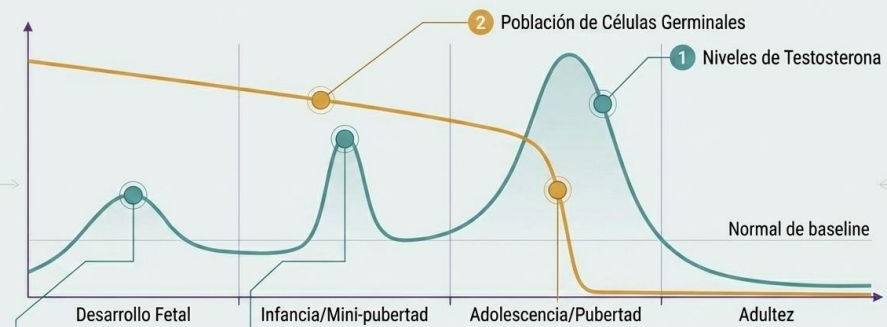


Etapa	Biomarcadores
Neonatal	LH, FSH, T, AMH, Inh B
Infancia	AMH, Inh B
Pubertad y Adultez	LH, FSH, T, AMH, Inh B, Esperm.



Asociación Española del Síndrome de Klinefelter
www.asociacionxxy.es

La Trayectoria del Fracaso: El Colapso Puberal

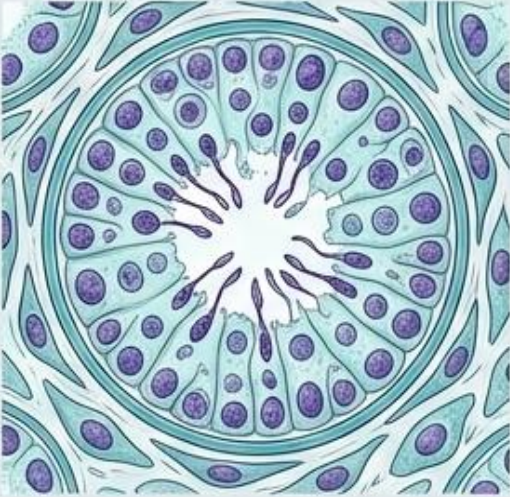
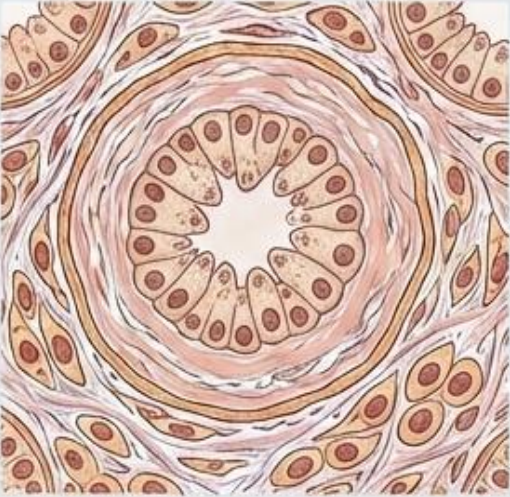


Fase Fetal: Reducción temprana del número de células germinales en comparación con controles 46, XY.

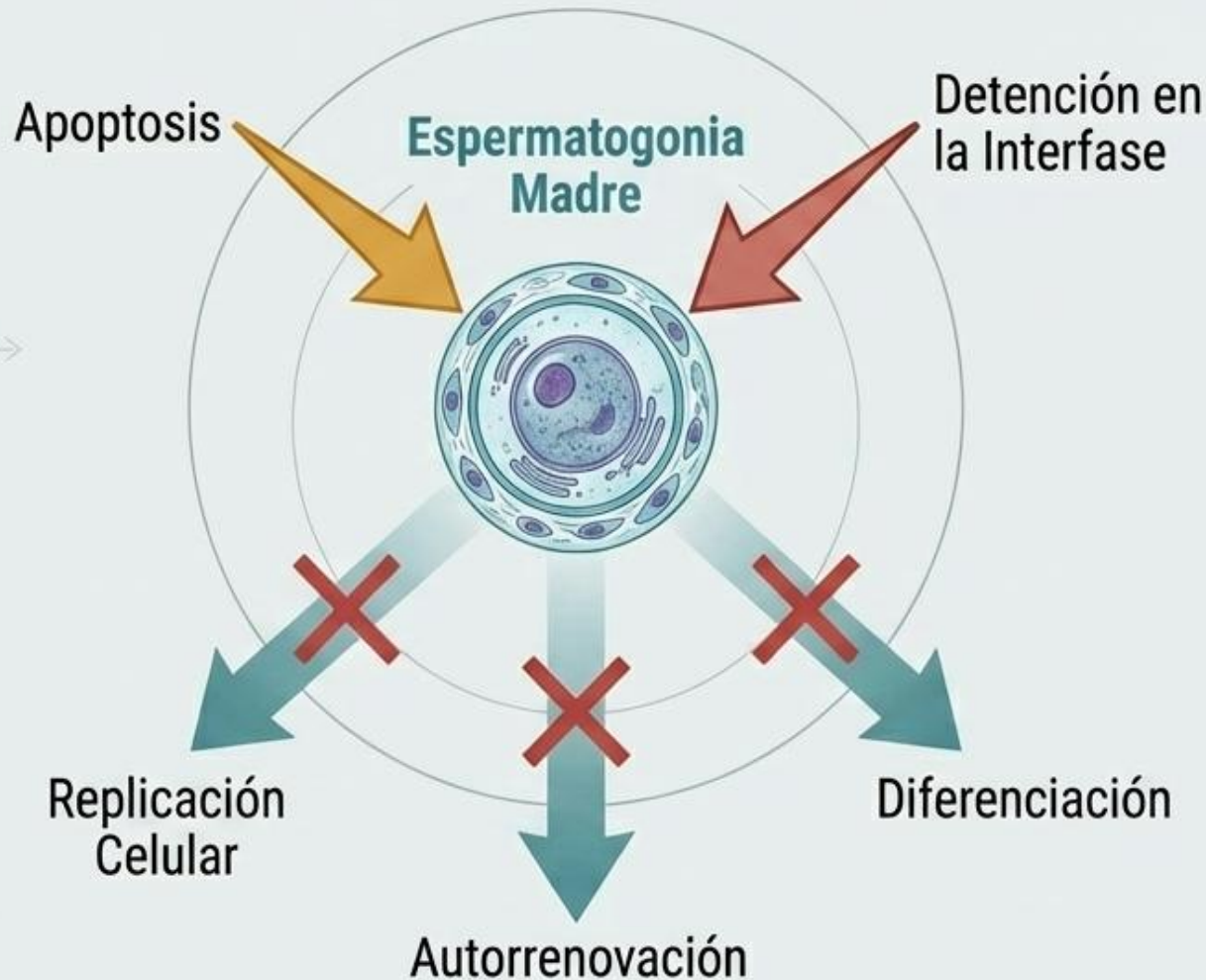
Mini-Pubertad: Picos de testosterona casi normales, demostrando viabilidad inicial de las células de Leydig.

El Punto de Quiebre (Pubertad): Apoptosis masiva de células germinales con la primera ola de espermatogénesis. Los cambios histológicos severos siguen a esta ola.

Matriz de Diagnóstico Histológico

Testículo Normal	Testículo con Síndrome de Klinefelter
	
Membrana Basal	
Delgada, altamente organizada.	Desorganizada, engrosada progresivamente.
Túbulos Seminíferos	
Mezcla de células de Sertoli y células espermatogénicas en varias fases de diferenciación posmeiótica.	Hialinización severa; Síndrome de Solo Células de Sertoli (ausencia total de células germinales maduras).
Intersticio	
Células mioides peritubulares sanas.	Fibrosis densa, hiperplasia celular masiva.

Destino de las Células Germinales: Señales Transcriptómicas de un Sistema Agotado



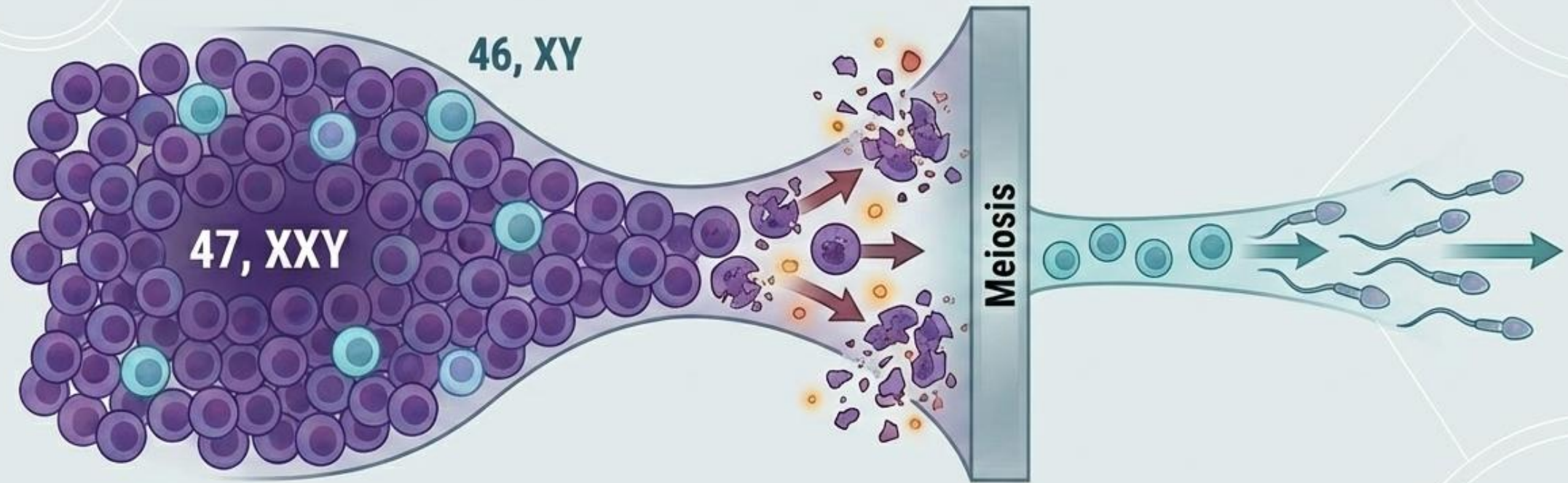
Resultados de Secuenciación de ARN (Comparación KS vs. Normal):

- Las espermatogonias madre en tejido KS pierden la capacidad biológica de reponer sus reservas o diferenciarse.
- Se encuentran bajo un estado de alta tasa de muerte celular regulada por el propio sistema.

Conclusión Clínica:

Esto refleja histológicamente la pérdida progresiva de la línea germinal.

La Hipótesis del Mosaicismo: El Filtro de Supervivencia Meiótica

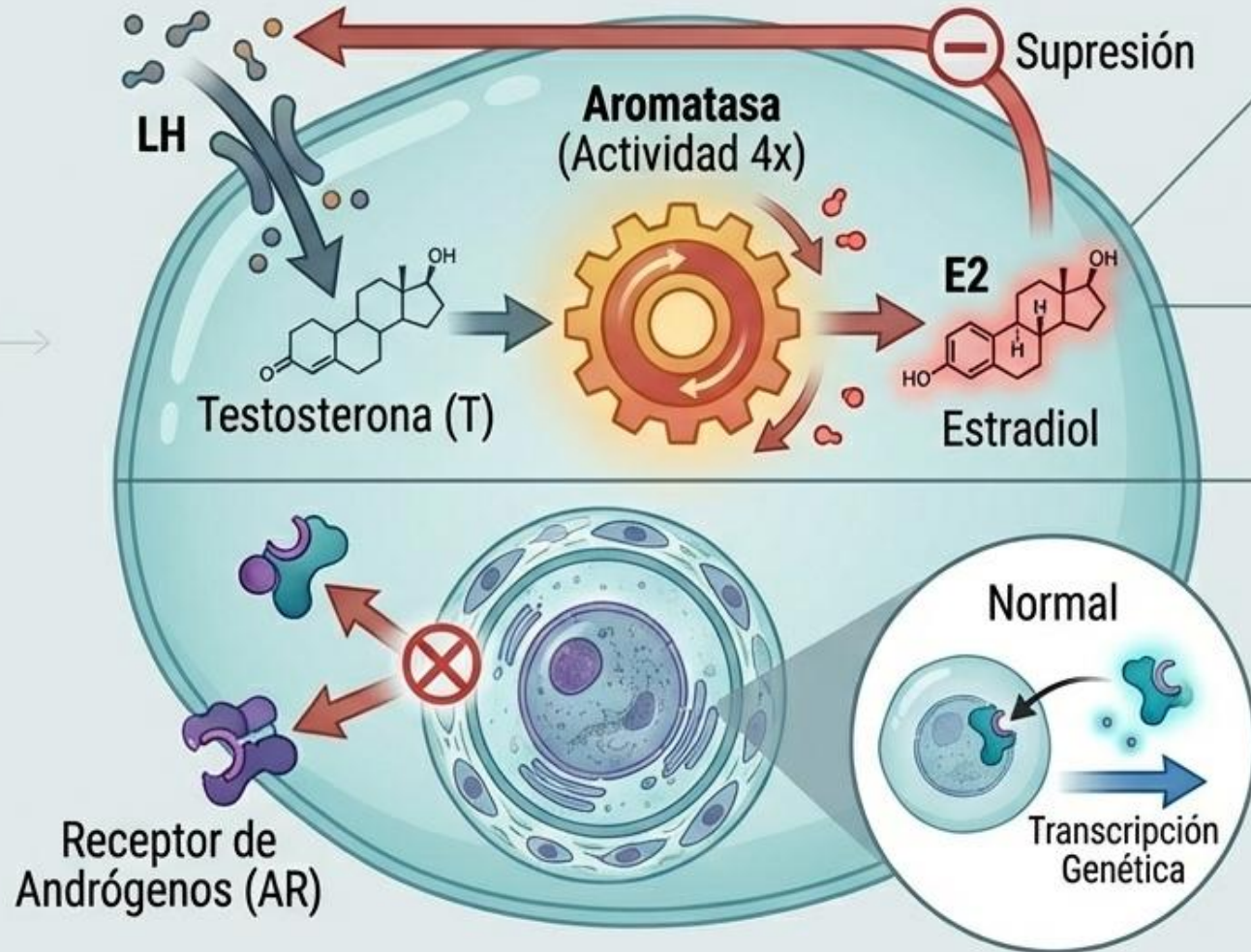


Análisis FISH en micro-TESE: En los túbulos con presencia de espermatozoides se encuentran espermatogonias mosaico 46, XY. Los túbulos colapsados carecen por completo de células 46, XY.

El Resultado Paradojal: A pesar de tener un genoma mayoritariamente 47, XXY, la tasa de aneuploidía en los espermatozoides recuperados es solo de hasta el 6% (marginalmente superior a la población normal).

Conclusión: Se necesita una célula progenitora 46, XY funcional localizada en el testículo para completar la espermatogénesis.

Disfunción Somática I: El Bloqueo Hormonal de las Células de Leydig

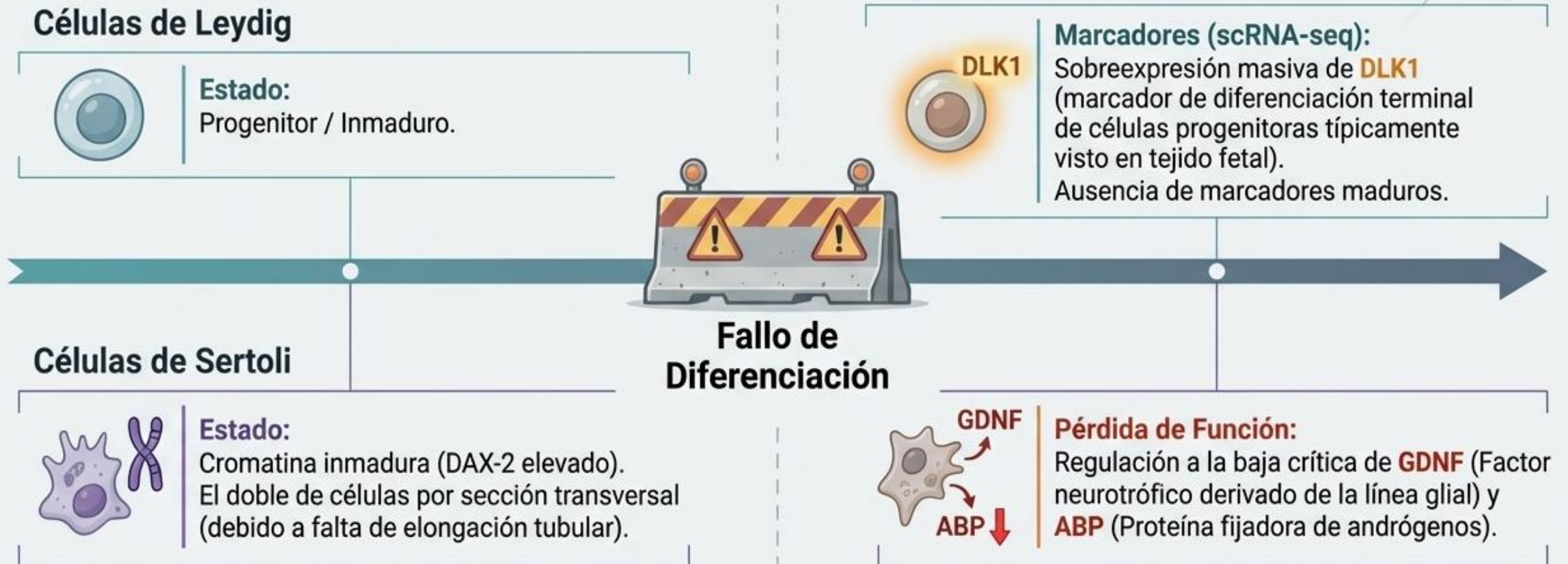


- **Hiperplasia de Células de Leydig:** Típicamente descritas con alta proliferación en el intersticio, pero metabólicamente ineficientes.

- **Sobreexpresión de Aromatasa:** La tinción y los ensayos in vitro revelan una regulación al alza del cuádruple (4x) en la actividad de la aromatasa. Promueve la ginecomastia y suprime la testosterona intra-testicular.

- **Fallo del Receptor de Andrógenos:** Carencia de localización nuclear de AR en las células de Leydig en KS, impidiendo la transcripción genética dependiente de andrógenos.

Disfunción Somática II: Células de Soporte Atrapadas en un Estado Inmaduro

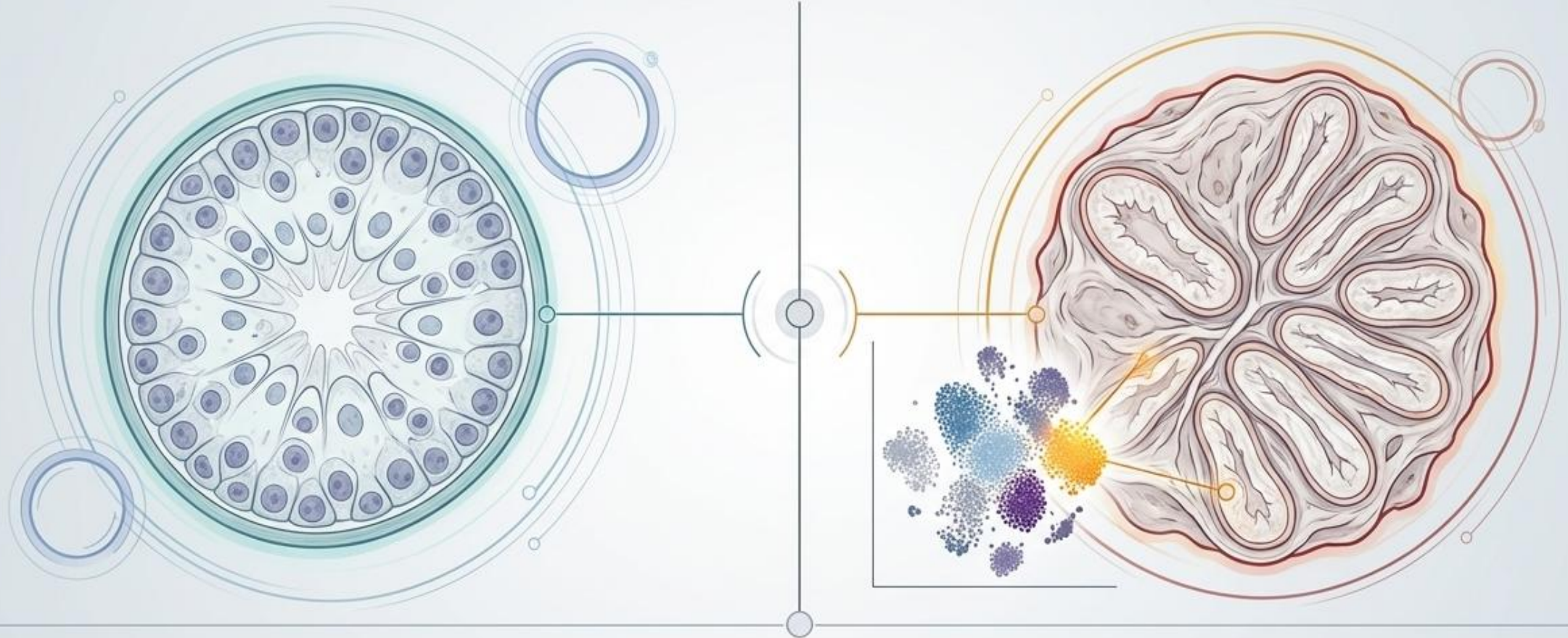


Las células somáticas no logran madurar, privando a la línea germinal del soporte químico y estructural necesario (GDNF/ABP) para la espermatogénesis temprana.

Colapso Microambiental: La Heterogeneidad Tubular

El Objetivo Quirúrgico: Túbulos Dilatados (Preservados)

La Patología Dominante: Túbulos Colapsados (Fibróticos)



El Descubrimiento del scRNA-seq:

El análisis diferencial de expresión (81 genes) entre estos dos tipos de túbulos revela un culpable principal en el tejido colapsado: IGFBP5.

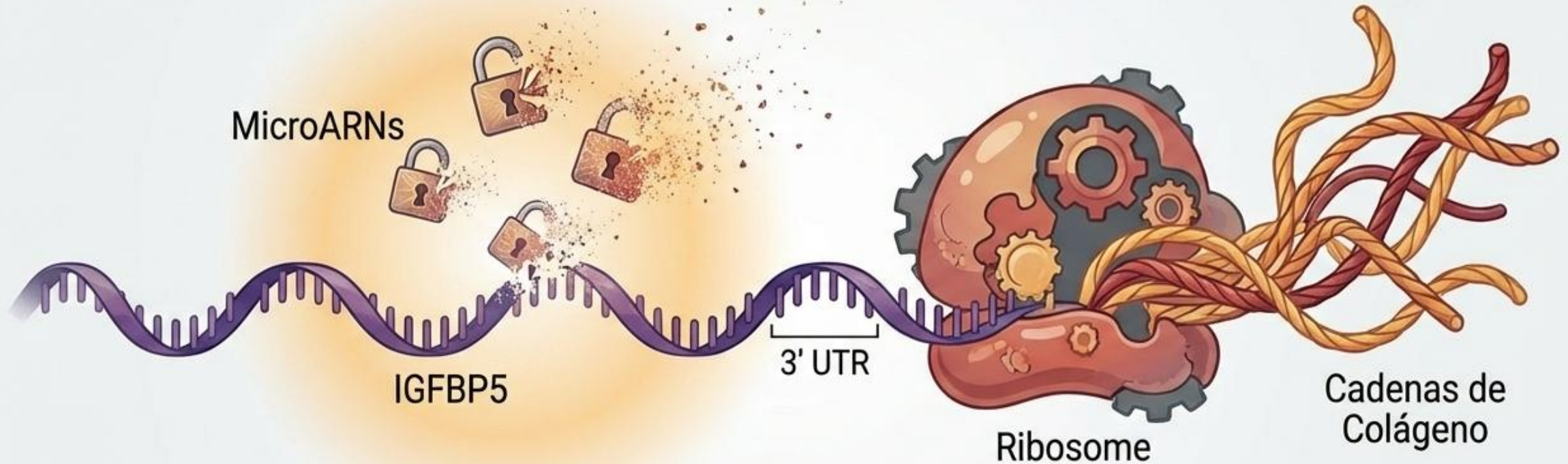
El Papel de IGFBP5:

Un factor pro-fibrótico hiper-expresado secretado por fibroblastos intersticiales.

Mecanismo:

Induce la producción masiva de matriz extracelular (Colágeno tipo 1, Fibronectina), cimentando la hialinización y fibrosis del testículo.

Desregulación Epigenética: El Acelerador de la Fibrosis



El Fallo del Freno Molecular

Los microARNs (pequeñas secuencias de ~21 pares de bases) normalmente se unen al 3' UTR del ARN transcrito, señalizándolo para su degradación.

El Hallazgo

Tres microARNs específicos están significativamente regulados a la baja en los testículos KS.

La Consecuencia

Sin la inhibición de los microARNs, IGFBP5 se traduce libremente, desatando cascadas fibrogénicas similares a la fibrosis pulmonar, hepática o cutánea.

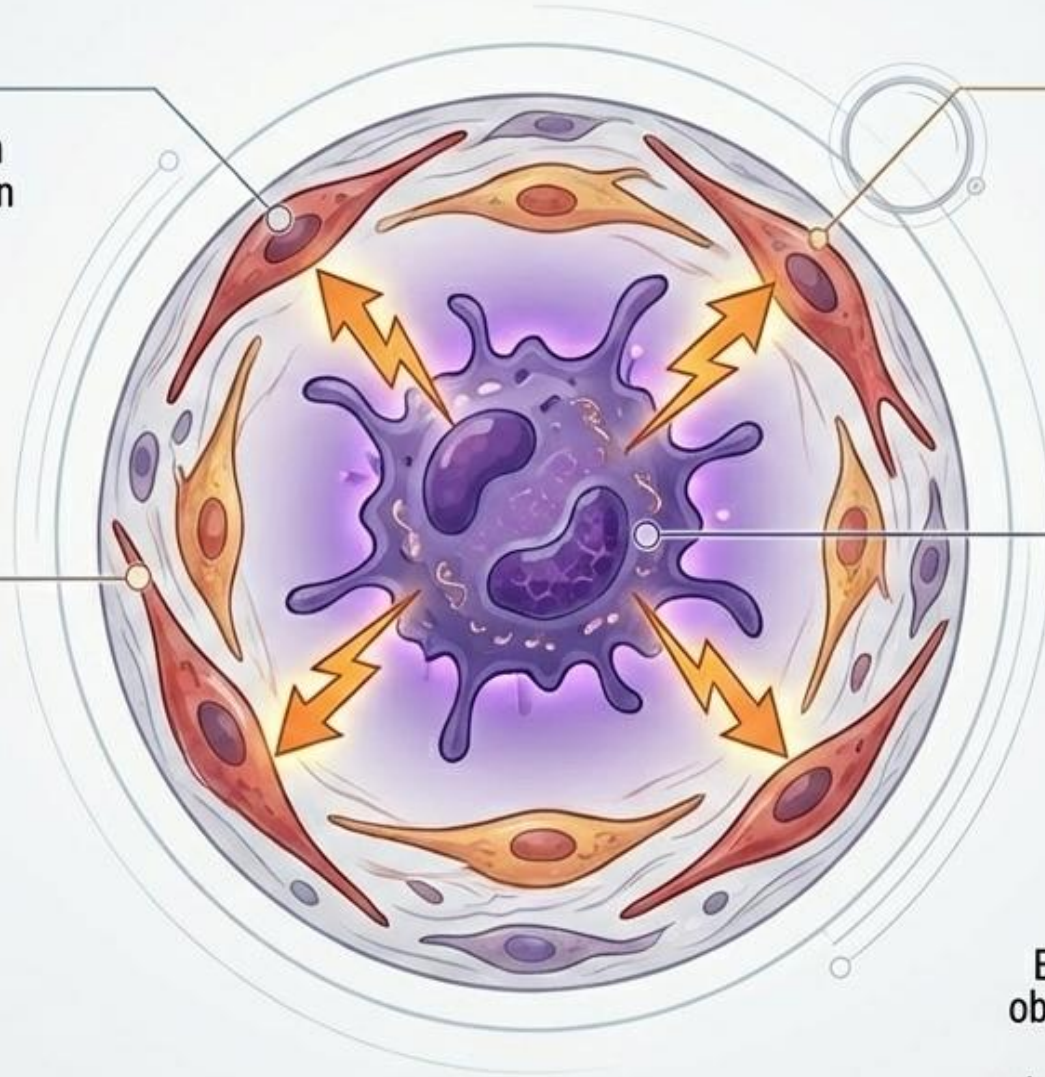
El Componente Inmune: Comunicación Bidireccional Patológica

Inflamación Activa:

La secuenciación revela una regulación al alza masiva en las vías de inflamación y proliferación del tejido conectivo en los túbulos colapsados.

Crosstalk Celular:

Existe una comunicación bidireccional anómala entre los macrófagos nativos (M2) y las células de Leydig inmaduras del intersticio.



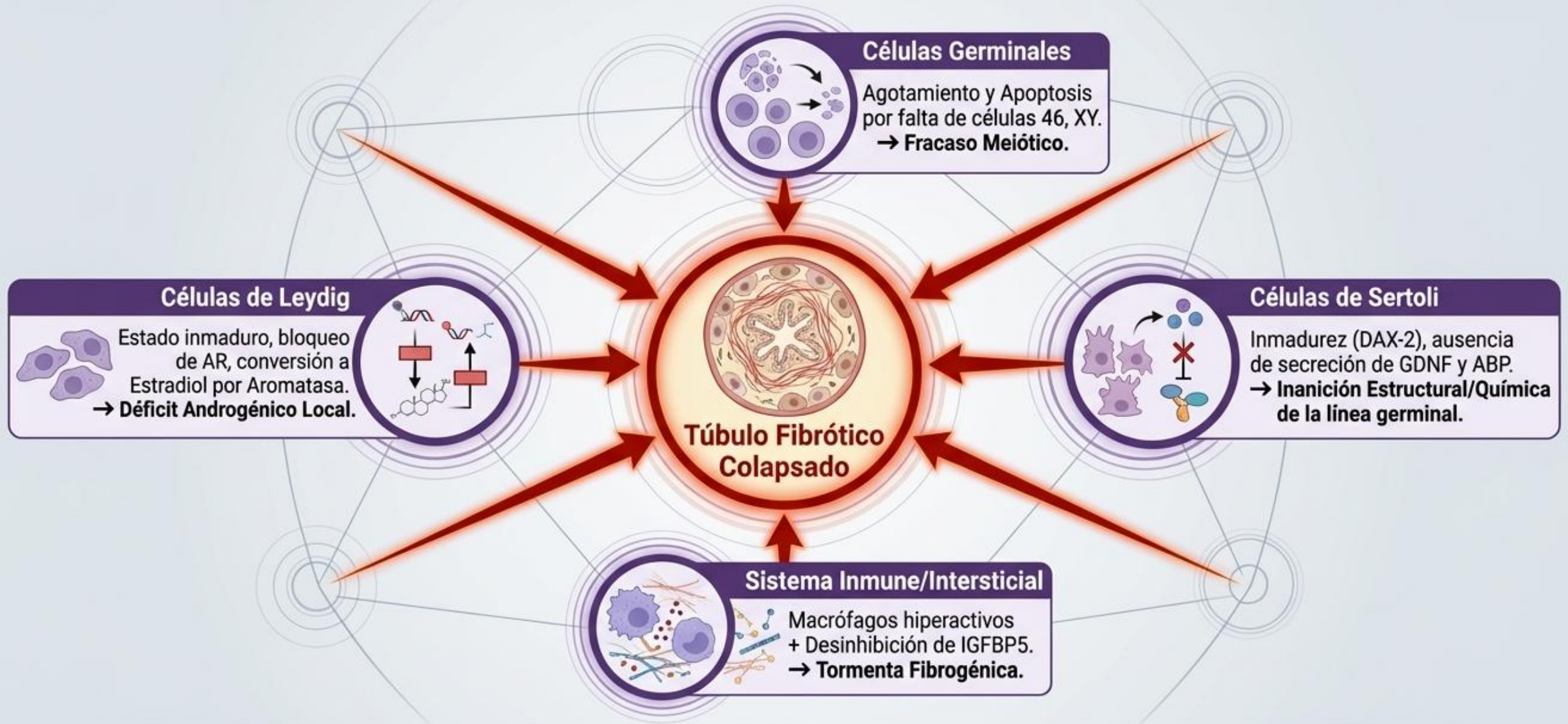
El sistema inmune local

activa los fibroblastos, exacerbando la cascada del colágeno tipo 1.

Conexión Sistémica:

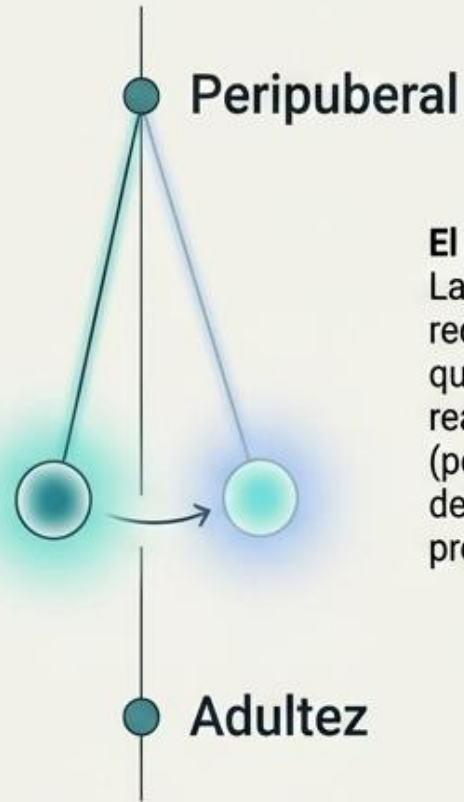
Esto valida los vínculos epidemiológicos observados entre el Síndrome de Klinefelter y un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 1 e hipotiroidismo.

Síntesis: El Ecosistema Patológico del Síndrome de Klinefelter



La insuficiencia testicular en KS no es un defecto aislado; es un colapso microambiental multifactorial impulsado por la interrupción de la comunicación cruzada celular.

Implicaciones Clínicas y el Papel del Micro-TESE



El Debate del Momento Óptimo: La literatura médica debate si la recuperación espermática quirúrgica (micro-TESE) debe realizarse tempranamente (peripuberal) o en la adultez, debido a la naturaleza progresiva del síndrome.

40% a 70%

Tasa de Éxito micro-TESE

Los pacientes sometidos a cirugía logran recuperación de espermatozoides.

15%

Presencia en Eyaculado: Solo el 15% de los pacientes presentan espermatozoides espontáneos.

6%

Riesgo Genético: La tasa de aneuploidía espermática es de un máximo del 6%, resultando en probabilidades de descendencia sana casi idénticas a la población general.

Identificar las bases moleculares de los túbulos dilatados frente a los colapsados ofrece nuevas vías terapéuticas para preservar el tejido funcional antes del colapso fibrótico irreversible.



Asociación Española del
Síndrome de Klinefelter
www.asociacionxxy.es

REVISION DE LITERATURA CIENTIFICA 2021-2026

Momento Optimo para la Recuperacion de Espermatozoides en el Síndrome de Klinefelter

Evidencia reciente sobre estrategias de recuperacion quirurgica y preservacion de fertilidad

TIPO

Revision Sistemática de Literatura

PERIODO

2021 - 2026

FUENTE

SciSpace Deep Search | 96 estudios

Tasas de Recuperación de Espermatozoides por Grupo de Edad



Asociación Española del
Síndrome de Klinefelter
www.asociacionxxy.es

Adultos jóvenes 20-29 años

71% — Kang et al., 2023

Adolescentes 15-22 años

49% — Renault et al., 2022

Adolescentes <20 años

53% — Kang et al., 2023

General (todos los grupos)

45% — Renault et al., 2022

Adultos 23-43 años

41% — Renault et al., 2022

El grupo de 20-29 años presenta la mayor tasa de éxito. No se observa superioridad estadística significativa de la recuperación adolescente sobre la adulta.

Marcadores Hormonales como Predictores del Exito en mTESE

87.5%

**TRE con 2 predictores
favorables**

Testosterona ≥ 2.34 ng/ml Y FSH ≤ 33.2
mIU/ml

31.6%

**TRE con 1 predictor
favorable**

Solo uno de los dos criterios cumplido

10%

**TRE con 0 predictores
favorables**

Ningun criterio hormonal favorable cumplido

Testosterona total

Umbral: ≥ 2.34 ng/ml —
predictor independiente favorable
para exito en mTESE (Plotton et
al., 2022)

FSH serica

Umbral: ≤ 33.2 mIU/ml — menor
FSH indica mayor reserva
espermatogenica residual

AMH e Inhibina B

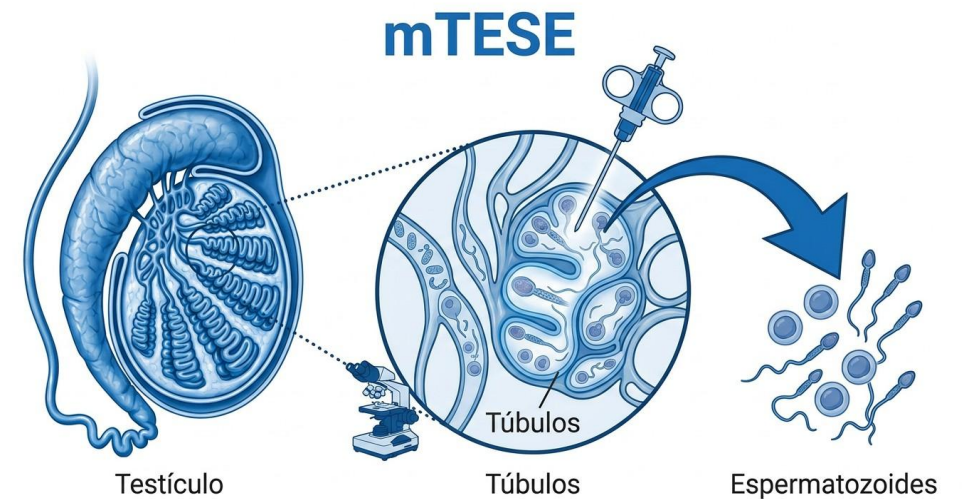
Niveles significativamente mayores
en pacientes TESE-positivos; AMH
muestra mejor valor predictivo que
Inhibina B

Técnicas Quirúrgicas: mTESE vs TESE Convencional



Asociación Española del
Síndrome de Klinefelter
www.asociacionxxy.es

- ◆ **mTESE (micro-TESE):** Técnica preferida — permite identificar focos de espermatogenesis bajo magnificación microscópica
- ◆ **c-TESE:** Tasas de recuperación comparables en algunos estudios; menor precisión en localización focal
- ◆ **Rango de éxito:** mTESE reporta 30–71% según centro, técnica y perfil del paciente
- ◆ **Factores clave:** Experiencia del cirujano, histología testicular (hipoespermatogenesis), volumen Testicular



Cuando se obtienen espermatozoides mediante mTESE, los resultados de ICSI son favorables con tasas de embarazo clínico aceptables en pacientes con SK

Evidencia a Favor

- + Datos multicéntricos: tratamiento médico previo asociado a **mayores tasas de recuperación y embarazo**
- + Suspender testosterona exógena ≥ 6 **meses antes** de TESE no perjudica la tasa de recuperación (datos prospectivos)
- + Optimización endocrina individualizada puede mejorar el perfil hormonal preoperatorio del paciente

Limitaciones y Consideraciones

- Sin ensayos aleatorizados que respalden FSH, hCG o clomifeno de forma **rutinaria** en
 - SK no mosaico
 - No existe protocolo estandarizado basado en evidencia para estimulación preoperatoria
- Los agentes y regímenes utilizados varían entre centros; se requiere optimización **individualizada**

La mayoría de los grupos NO recomienda cirugía peripuberal de rutina

- ◆ Algunos adolescentes tienen espermatozoides recuperables por eyaculación o TESE, pero son casos seleccionados
- ◆ **Sin pérdida demostrada** al diferir la recuperación hasta la adultez joven (datos prospectivos)
- ◆ La preservación adolescente debe reservarse para **programas especializados** con consentimiento informado completo
- ◆ El asesoramiento psicosocial es componente esencial del proceso de decisión en adolescentes
- ◆ Mosaicismo y circunstancias individuales pueden justificar una evaluación más temprana

- 1 Asesoramiento en el momento del diagnóstico**
Informar al paciente y su familia sobre opciones de fertilidad y la naturaleza progresiva del deterioro espermatogénico
- 2 Evaluación hormonal completa**
Testosterona total, FSH, LH, AMH, Inhibina B y volumen testicular — valorar conjunto, no marcadores aislados
- 3 Suspensión de terapia de testosterona**
Si el paciente recibe TRT, suspender al menos 6 meses antes de intentar la recuperación quirúrgica
- 4 Preferir mTESE en adultez joven (20-29 años)**
En SK no mosaico, diferir a adultez joven no implica pérdida de oportunidad; este grupo muestra las mejores tasas
- 5 Preservación adolescente: casos seleccionados**
Reservar para centros especializados; decisión compartida con consentimiento informado y apoyo psicosocial



Asociación Española del
Síndrome de Klinefelter
www.asociacionxxy.es

Fertilidad y momentos óptimos para saber si somos fértiles.

Gracias

Tratamientos para potenciar la fertilidad en el adulto.

Dr. Carlos Balmori Boticario

Urólogo. Especialista en Medicina Sexual y Reproductiva

Máster en Medicina Estética, Regenerativa y Antienvjecimiento

