

# Manejo Integral del Síndrome de Klinefelter (47,XXY)






Dr Martín Cuesta  
Endocrinología y Nutrición

# Agenda de la Sesión

- 1 Fundamentos, Genética y Epidemiología.
- 2 Desarrollo: De la Mini-pubertad a la Adolescencia.
- 3 El Adulto: Metabolismo, Cardiovascular y Salud Ósea.
- 4 Fertilidad y Recuperación Espermática (Micro-TESE).
- 5 Neurocognición, Salud Mental y QoL.
- 6 Modelos de Transición y Medicina del Futuro.



# European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome: Endorsing Organization: European Society of Endocrinology

Michael Zitzmann<sup>1</sup>  | Lise Aksglaede<sup>2</sup>  | Giovanni Corona<sup>3</sup> | Andrea M. Isidori<sup>4</sup>  | Anders Juul<sup>2</sup> | Guy T'Sjoen<sup>5</sup> | Sabine Kliesch<sup>1</sup> | Kathleen D'Hauwers<sup>6</sup> | Jorma Toppari<sup>7</sup> | Jolanta Słowikowska-Hilczer<sup>8</sup> | Frank Tüttelmann<sup>9</sup>  | Alberto Ferlin<sup>10</sup> 

<sup>1</sup>Center for Reproductive Medicine and Andrology/Clinical and Surgical Andrology, University Hospital of Münster, Münster, Germany

<sup>2</sup>Rigshospitalet, Department of Growth and Reproduction, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>3</sup>Medical Department, Endocrinology Unit, Maggiore Bellaria Hospital, Azienda Usl, Bologna, Italy






<sup>4</sup>Department of Experimental Medicine, Advanced Endocrine Diagnostics Unit, Policlinico Umberto I Hospital, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

<sup>5</sup>Department of Endocrinology and Center for Sexology and Gender, Ghent University and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

<sup>6</sup>Department of Urology, Radboud University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands

<sup>7</sup>Department of Pediatrics, Institute of Biomedicine, Research Centre for Integrated Physiology and Pharmacology and Centre for Population Health Research,

# European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome: Endorsing Organization: European Society of Endocrinology

Michael Zitzmann<sup>1</sup>  | Lise Aksglaede<sup>2</sup>  | Giovanni Corona<sup>3</sup> | Andrea M. Isidori<sup>4</sup>  | Anders Juul<sup>2</sup> | Guy T'Sjoen<sup>5</sup> | Sabine Kliesch<sup>1</sup> | Kathleen D'Hauwers<sup>6</sup> | Jorma Toppari<sup>7</sup> | Jolanta Słowikowska-Hilczer<sup>8</sup> | Frank Tüttelmann<sup>9</sup>  | Alberto Ferlin<sup>10</sup> 

<sup>1</sup>Center for Reproductive Medicine and Andrology/Clinical and Surgical Andrology, University Hospital of Münster, Münster, Germany

<sup>2</sup>Rigshospitalet, Department of Growth and Reproduction, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>3</sup>Medical Department, Endocrinology Unit, Maggiore Bellaria Hospital, Azienda Usl, Bologna, Italy

<sup>4</sup>Department of Experimental Medicine, Advanced Endocrine Diagnostics Unit, Policlinico Umberto I Hospital, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

<sup>5</sup>Department of Endocrinology and Center for Sexology and Gender, Ghent University and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

<sup>6</sup>Department of Urology, Radboud University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands

<sup>7</sup>Department of Pediatrics, Institute of Biomedicine, Research Centre for Integrated Physiology and Pharmacology and Centre for Population Health Research,

47. We recommend improving knowledge about KS among doctors and society, especially by structured graduate and postgraduate education (1, ⊕⊕⊕○).

# Definición y Evolución Clínica



## Genotipo

Presencia de uno o más cromosomas X adicionales en varones. 47,XXY representa el 80-90% de los casos.



## Clínica Clásica

Testículos pequeños y firmes, azoospermia, hipogonadismo hipergonadotrópico y talla alta.



## Condición Sistémica

Más allá de la fertilidad: impacto metabólico, óseo, cardiovascular y neurocognitivo.

# Epidemiología: Infradiagnóstico

**1:600**  
Prevalencia Estimada

## El Gran Infradiagnóstico

- ! 75% de los casos: Permanecen sin diagnóstico durante toda su vida.
- 📅 Retraso Diagnóstico: La edad media al diagnóstico es de 27.5 años.
- 🔍 Causa de Detección: El 51% se diagnostica durante evaluaciones de infertilidad en la edad adulta.

Este infradiagnóstico probablemente se deba a la **falta de conocimiento de los facultativos** sobre la variabilidad de las manifestaciones clínicas del síndrome de Klinefelter, así como a la inexperiencia en la evaluación del volumen testicular.

# Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study

Anders Bojesen <sup>1</sup>, Svend Juul, Claus Højbjerg Gravholt

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 12574191 DOI: [10.1210/jc.2002-021491](#) [↗](#)

## Abstract

The objective of this study was to describe the prevalence of Klinefelter syndrome (KS) prenatally and postnatally in Denmark and determine the influence of maternal age. All chromosomal examinations in Denmark are registered in the Danish Cytogenetic Central Registry. Individuals with KS diagnosed prenatally or postnatally were extracted from the registry with information about age at the time of diagnosis and mother's age. In the period 1970-2000, 76,526 prenatal examinations on male fetuses resulted in the diagnosis of 163 fetuses with KS karyotype, corresponding to a prevalence of 213 per 100,000 male fetuses. Standardization according to maternal age resulted in a prevalence of 153 per 100,000 males. Postnatally, 696 males of 2,480,858 live born were diagnosed with KS, corresponding to a prevalence among adult men of approximately 40 per 100,000. Less than 10% of the expected number was diagnosed before puberty. Advanced maternal age had a significant impact on the prevalence. KS is severely underdiagnosed in Denmark. Only approximately one fourth of adult males with KS are diagnosed. There is a marked delay in diagnosis of the syndrome. A delay in treatment with testosterone may lead to decreased muscle and bone mass with subsequent risk of osteoporosis.

[PubMed Disclaimer](#)

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

“ Cite

📖 Collections

↪ Permalink

PAGE NAVIGATION

◀ Title & authors

Abstract

Similar articles

Cited by

Publication types

MeSH terms

Related information

## | Importancia de un diagnóstico precoz

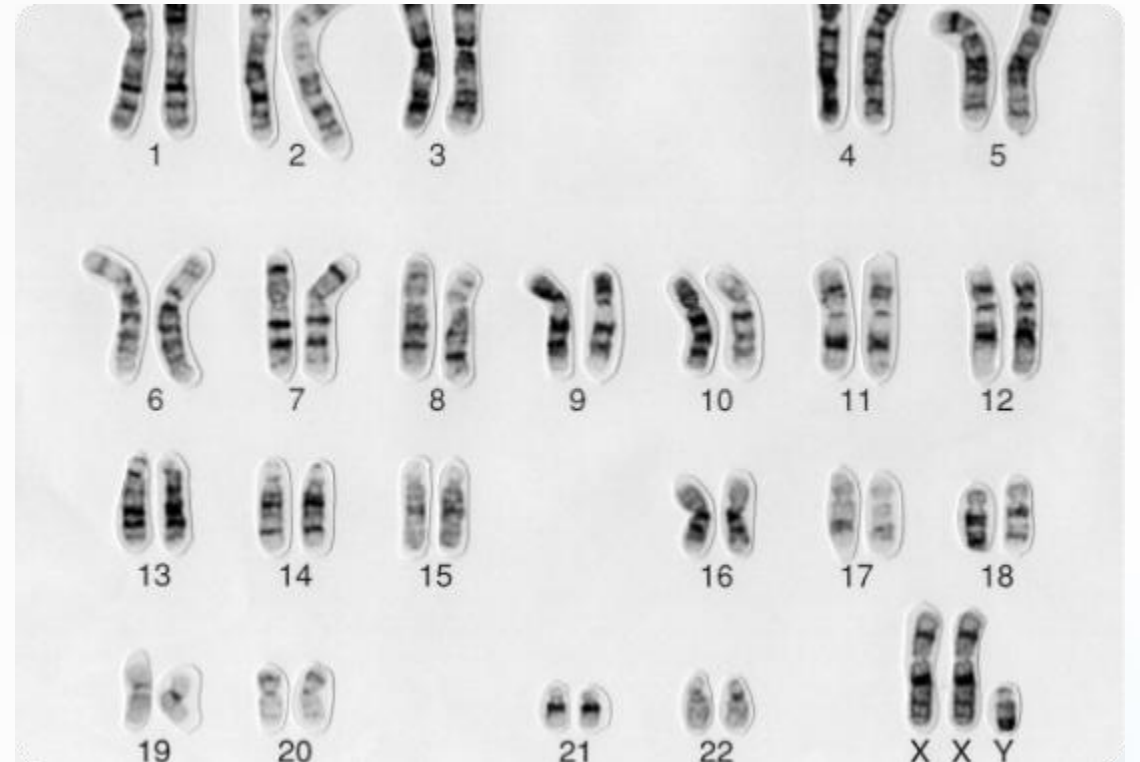
- Para una prevención o tratamiento de sus consecuencias, como las dificultades de aprendizaje, pubertad incompleta, cansancio, infertilidad, síndrome metabólico u osteoporosis.
- Es probable que esta falta de diagnóstico en muchos casos se deba a la falta de conciencia de los médicos y que muchos pacientes no presentan signos típicos o son muy sutiles.

# Arquitectura Genética: 47,XXY

## No-disyunción Meiótica

Error en la segregación cromosómica durante la meiosis I (50% paterna) o meiosis I/II (50% materna).

**Escape de Inactivación:** Genes en el cromosoma X extra que no se silencian (ej. SHOX), alterando el desarrollo óseo y estatura.



- Es una condición genética producida por el azar. No evitable, no hereditaria.

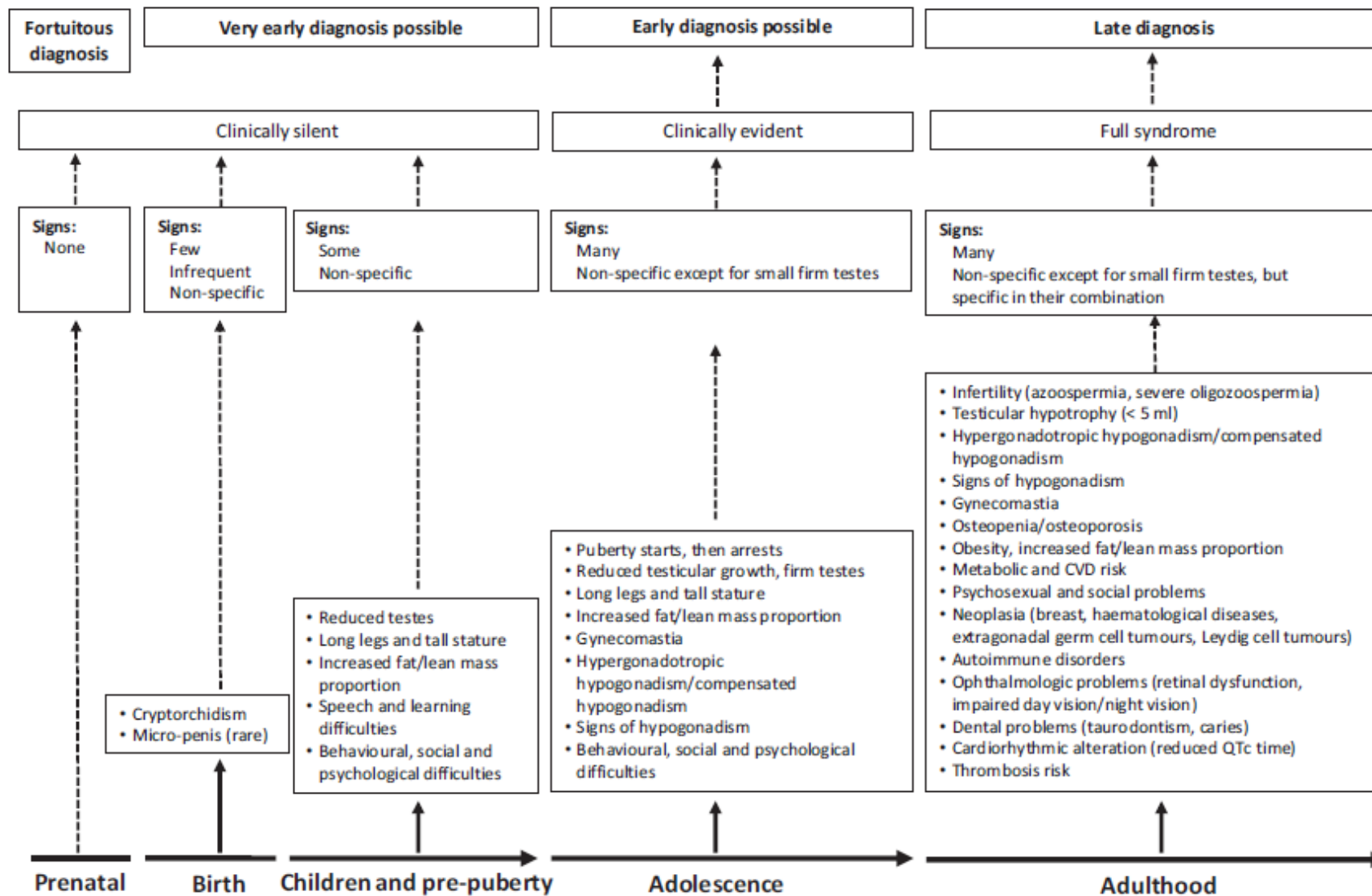
# Sensibilidad: Polimorfismo CAG

$$\text{Sensibilidad AR} \propto \frac{1}{\text{CAG}_n}$$

*A mayor número de repeticiones CAG, menor sensibilidad al andrógeno.*

## Relevancia Clínica

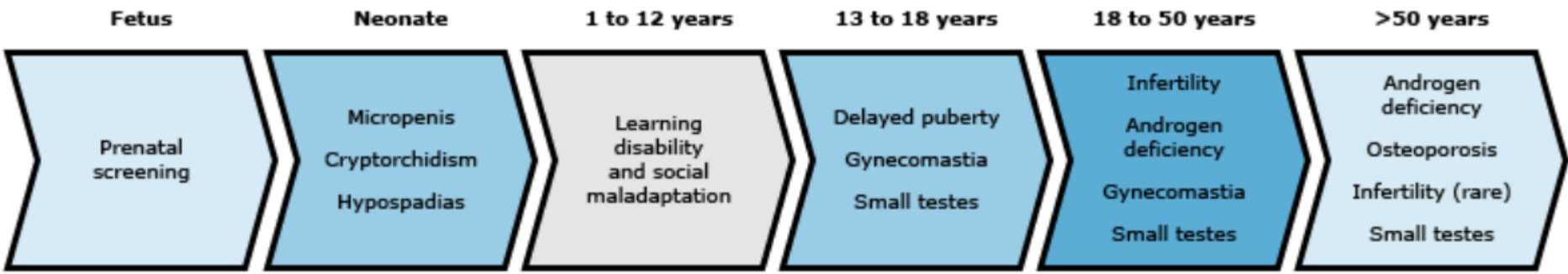
- Explica por qué pacientes con testosterona normal pueden presentar síntomas de hipogonadismo.
- **Guía EAA:** Si CAG > 24, existe una resistencia relativa; se pueden requerir dosis más altas de TRT para obtener respuesta clínica.



**FIGURE 1** Signs and symptoms of Klinefelter syndrome (KS) at various stages in life. It is indicated that these symptoms may be seen in some or many patients with KS, depending on their age. Most of these symptoms are not inherent to KS and are, therefore, not specific. Small firm testes can, however, be considered quite specific. Also, the combination of symptoms in adults can be considered specific and promote the diagnosis of KS

# Developmental stages and most common clinical presentation(s) at time of diagnosis

+  
100%  
-

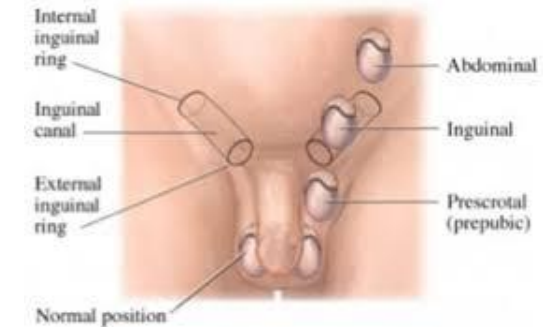
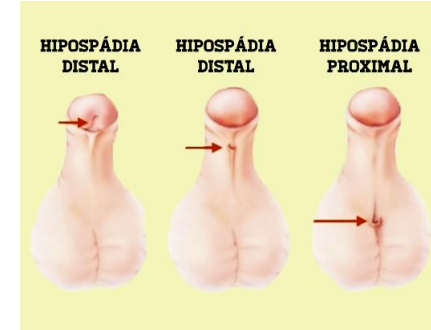


Darker shades of blue correspond to greater likelihood of diagnosis during that time band. The most common period is between ages 20 to 40 years when males with Klinefelter syndrome typically present with infertility (or androgen deficiency). The mean age of diagnosis of Klinefelter syndrome is approximately 30 years. Prepubertal, peripubertal, and adult males with Klinefelter syndrome often have behavioral abnormalities and learning disabilities.

*Courtesy of Bradley D Anawalt, MD and Alvin M Matsumoto, MD.*

# Sospecha Clínica del Síndrome de Klinefelter (SK)

- Pene más pequeño de lo habitual al nacimiento < 1.9 cm
- Hipospadias (uretra desemboca en zona inferior del pen)
- Criptorquidia uni o bilateral (testículo no descendido en escroto)



- ## Infancia
- **Trastornos del lenguaje y del comportamiento.**
  - **Dificultad de aprendizaje**
  - **Crecimiento excesivo:** Talla superior a la "talla diana" (estatura predicha según la altura de los padres).
  - **Proporciones corporales anormales:** Generalmente extremidades inferiores más largas en relación al tronco.

# Infancia: La Ventana de la Mini-pubertad

## Periodo Crítico (0-6 meses)

Activación postnatal del eje HPT. En XXY, se observa una FSH ya elevada y testosterona en el límite inferior.

**Micropene:** Se define como longitud  $< -2.5$  SD. Es la única indicación clara de TRT a corto plazo en esta etapa.



# Pubertad y Adolescencia

- **Pubertad retrasada:** Inicio tardío de los cambios madurativos.
- **Hipoplasia testicular:** Escaso desarrollo o tamaño reducido de los testículos.
- **Ginecomastia:** Desarrollo del tejido mamario en varones.
- **Dificultades de aprendizaje:** Especialmente en áreas de lectoescritura o lenguaje.
- **Problemas psicosociales:** Dificultades en la interacción o bienestar emocional.



# Adultos SK

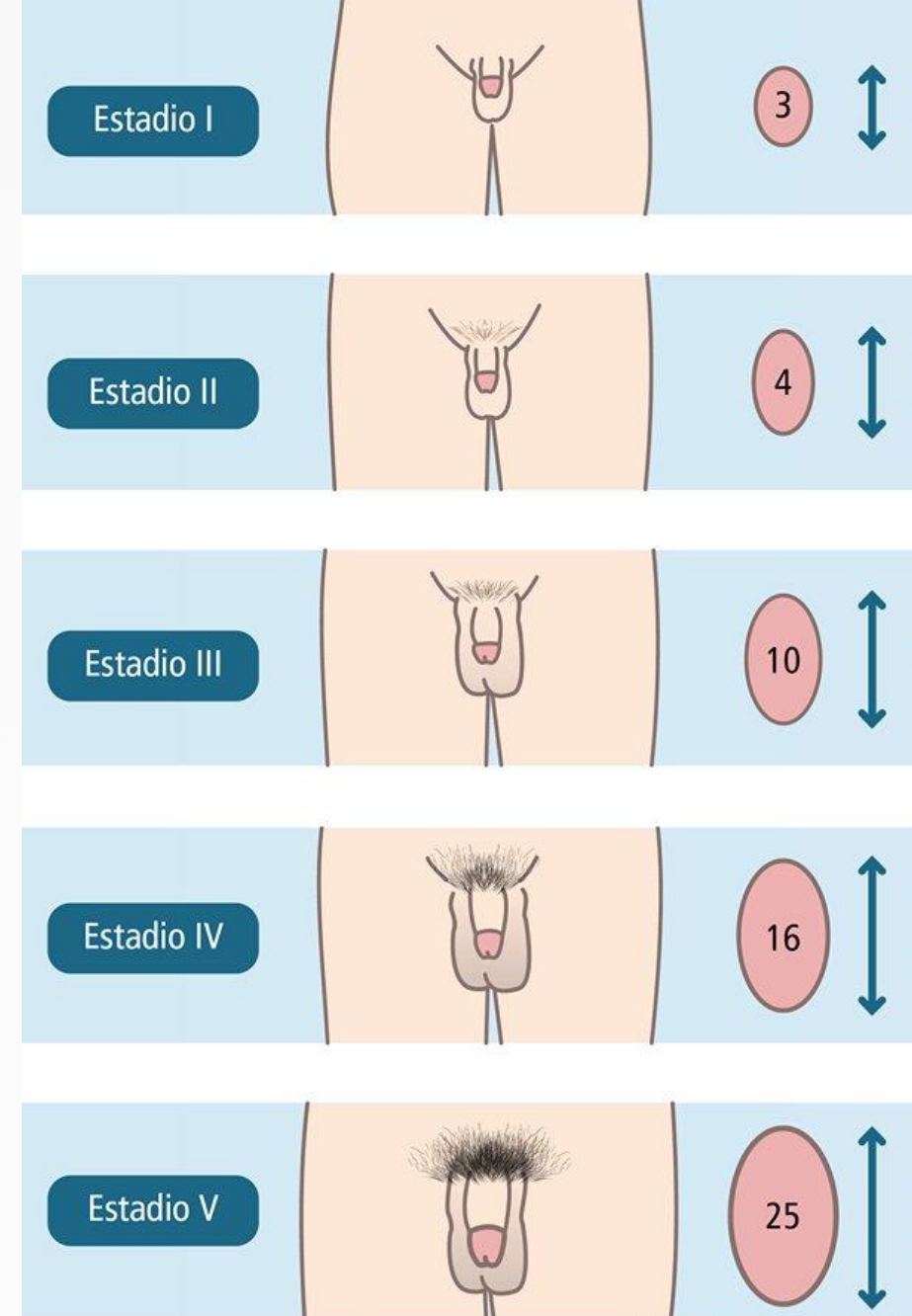


- Durante estudio de infertilidad debido a azospermia
- Síntomas de falta de testosterona
  - Disfunción sexual (baja libido, disfunción eréctil o infertilidad)
  - Ginecomastia
  - Osteoporosis
  - Falta de energía, cansancio, baja vitalidad
- Testículos duros y de menor tamaño (< 4 cc cada uno)
  - Fibrosis progresiva y destrucción de las células reproductoras y que producen testosterona.

# Adolescencia: El Arresto Puberal

## Dinámica de la Pubertad

- ✓ El inicio de la pubertad suele ser a la edad normal.
- **Arresto en Tanner 4:** El crecimiento testicular se detiene o regresa.
- ↑↑ Aceleración de la estatura debido al retraso en el cierre de epífisis.



Estadios de Tanner de desarrollo sexual en el varón

# El Cambio Hormonal Patológico



*Este perfil refleja el fallo progresivo de las células de Leydig y la fibrosis del túbulo seminífero.*

# ¿Cuándo empezar con testosterona?

**TABLE 1** Summary of the most important parameters to be tested and/or related to therapeutical approaches from childhood to adolescence in patients with KS

Parameter to be tested and/or treated	Infancy and childhood	Puberty and adolescence
Assessment of LH and testosterone	Only in the presence of micro-penis	<i>deficiency</i> In all patients
Testosterone therapy	Selected cases with micropenis	In the presence of hypogonadism

Received: 20 August 2020 | Accepted: 13 September 2020  
DOI: 10.1111/andr.12909

REVIEW ARTICLE

ANDROLOGY  WILEY

## European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome: Endorsing Organization: European Society of Endocrinology

Michael Zitzmann<sup>1</sup>  | Lise Aksglaede<sup>2</sup>  | Giovanni Corona<sup>3</sup> | Andrea M. Isidori<sup>4</sup>  | Anders Juul<sup>2</sup> | Guy T'Sjoen<sup>5</sup> | Sabine Kliesch<sup>1</sup> | Kathleen D'Hauwers<sup>6</sup> | Jorma Toppari<sup>7</sup> | Jolanta Stowikowska-Hilczar<sup>8</sup> | Frank Tüttelmann<sup>9</sup>  | Alberto Ferlin<sup>10</sup> 

<sup>1</sup>Center for Reproductive Medicine and Andrology/Clinical and Surgical Andrology, University Hospital of Münster, Münster, Germany

<sup>2</sup>Rigshospitalet, Department of Growth and Reproduction, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>3</sup>Medical Department, Endocrinology Unit, Maggiore Bellaria Hospital, Azienda Usl, Bologna, Italy

<sup>4</sup>Department of Experimental Medicine, Advanced Endocrine Diagnostics Unit, Policlinico Umberto I Hospital, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

<sup>5</sup>Department of Endocrinology and Center for Sexology and Gender, Ghent University and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

<sup>6</sup>Department of Urology, Radboud University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands

<sup>7</sup>Department of Pediatrics, Institute of Biomedicine, Research Centre for Integrated Physiology and Pharmacology and Centre for Population Health Research,

## Guía europea

23. We recommend testosterone supplementation in case of delayed puberty and/or symptoms of hypogonadism associated with low-normal testosterone and supra-normal LH serum concentrations ( $LH > 2\text{ SD}$  according to age-related references), after the fertility issues have been addressed (see above) (1, ⊕⊕⊕○).
24. We suggest against testosterone therapy in adolescents with KS and with compensated hypergonadotropic hypogonadism (2, ⊕⊕⊕○).

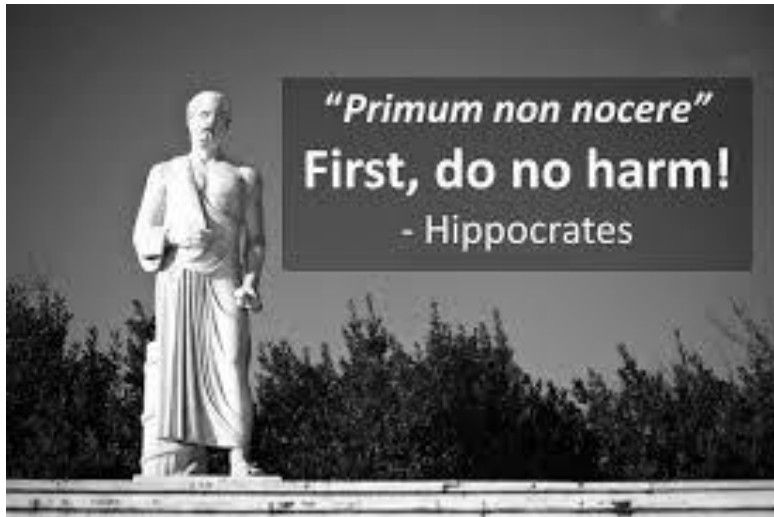
# Terapia de Reemplazo con Testosterona (TRT)

## Indicaciones para la Suplementación

- **Pubertad retrasada.**
- **Síntomas de hipogonadismo** asociados a:
  - Niveles de testosterona en el rango **bajo-normal**.
  - Concentraciones séricas de **LH elevadas** (> 2 DE según las referencias para la edad).
- **Condición previa:** El tratamiento debe iniciarse solo **después** de haber abordado los problemas de fertilidad. (*Grado de recomendación: 1, ⊕⊕⊕○*)

# Cuando NO suplementar con TRT

## Consideraciones en Adolescentes/Adultos



### •Hipogonadismo compensado:

- Se sugiere **no realizar** terapia con testosterona en adolescentes con SK que presenten hipogonadismo hipergonadotrópico compensado. (*Grado de recomendación: 2, ⊕⊕⊕○*)

## Recomendación 1

No iniciar tratamiento sustitutivo con testosterona en adolescentes o adultos jóvenes con síndrome de Klinefelter (SK) e hipogonadismo compensado asintomático.

*Fuente de la evidencia.* Guías clínicas que han empleado la metodología GRADE, metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados<sup>46-50</sup>.

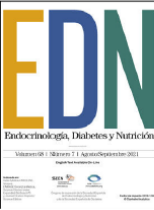
*Justificación.* El 60% de los hombres con SK presentan hipogonadismo compensado asintomático (testosterona total normal con elevación de hormona luteinizante en ausencia de signos o síntomas de hipogonadismo) y la mayoría completa la pubertad espontáneamente. Actualmente no existe evidencia que justifique el inicio de tratamiento sustitutivo con testosterona en este contexto por lo que la Academia

Europea de Andrología en su guía clínica de manejo del SK de 2020 recomienda no iniciar este tratamiento en adolescentes o adultos jóvenes en situación de hipogonadismo compensado asintomático.



Endocrinología, Diabetes y Nutrición

[www.elsevier.es/endo](http://www.elsevier.es/endo)



ARTÍCULO ESPECIAL

## Segunda edición de las recomendaciones para «no hacer» de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)



Juan José Díez<sup>a,\*</sup>, Manuel Gargallo Fernández<sup>b</sup>, José Antonio Gimeno Orna<sup>c</sup>, Elena González Arnaiz<sup>d</sup>, Isabel Huguet Moreno<sup>e</sup>, Sílvia Martínez Couselo<sup>f</sup>, María Miguélez González<sup>g</sup>, María Julia Ocón<sup>c</sup>, Gilberto Pérez López<sup>h</sup>, Francisco Pita Gutiérrez<sup>i</sup>, Jordi Luis Reverter Calatayud<sup>j</sup>, Cristina Tejera Pérez<sup>k</sup>, Eulàlia Urgell Rull<sup>l</sup> y Alberto Fernández<sup>m</sup>

# Comunicación y Fertilidad en el SK

## Derecho a la Información

- **Transparencia total:** Todos los pacientes con SK deben ser plenamente informados sobre su estado de fertilidad y las opciones de preservación disponibles.
- **Evaluación de la madurez:** Se debe reconocer que no todos los pacientes adolescentes tienen la madurez suficiente para abordar este tema de inmediato.

## Estrategias de Comunicación

- **Adaptación del mensaje:** La información debe proporcionarse a un nivel apropiado para la **edad** y el **nivel cognitivo** del paciente.
- **Enfoque personalizado:** Es fundamental ajustar el lenguaje y la profundidad de la explicación según las capacidades individuales para asegurar la comprensión.

## Preservación de la Fertilidad

- **Opciones y posibilidades:** El asesoramiento debe incluir de forma proactiva las técnicas vigentes para la futura paternidad.

# Espectro Clínico del Adulto

## Morbilidad Elevada

Los pacientes XXY tienen una esperanza de vida reducida en 2-3 años debido a complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

## Alteraciones endocrinas

Hipogonadismo persistente que afecta la masa muscular, libido y funciones cognitivas superiores.

# Manifestaciones Clínicas de la Deficiencia de Testosterona

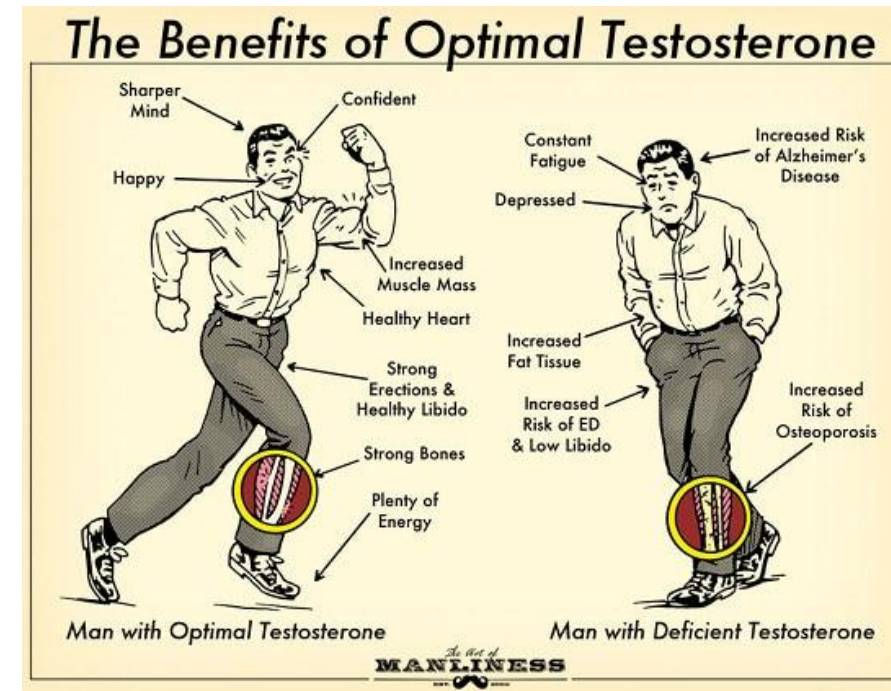
Categoría	Signos y Síntomas
<b>Específicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>* Desarrollo sexual incompleto o retrasado.</li> <li>* Pérdida de vello corporal (axilar y púbico).</li> <li>* Testículos muy pequeños (&lt; 6 mL).</li></ul>

# Manifestaciones Clínicas de la Deficiencia de Testosterona

Categoría	Signos y Síntomas
<b>Inespecíficos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>* Menor energía, motivación, iniciativa y autoconfianza.</li><li>* Ánimo deprimido, tristeza o trastorno depresivo leve persistente.</li><li>* Dificultad de concentración y fallos de memoria.</li><li>* Trastornos del sueño o aumento de la somnolencia.</li><li>* Anemia leve de causa desconocida (normocrómica, normocítica).</li><li>* Reducción de masa y fuerza muscular.</li><li>* Aumento de la grasa corporal y del índice de masa corporal (IMC).</li></ul>

# Testosterona durante la vida adulta

- Inducir la aparición de los caracteres sexuales secundarios.
  - Autoestima
  - Concentración, energía
- Optimizar el crecimiento y proporciones corporales.
  - Alcanzar una adecuada masa ósea.
  - Reducir el riesgo cardiovascular.
- Inducir una maduración psicosocial normal.



# Impacto de la TRT



# -44%

## Mortalidad con Tratamiento

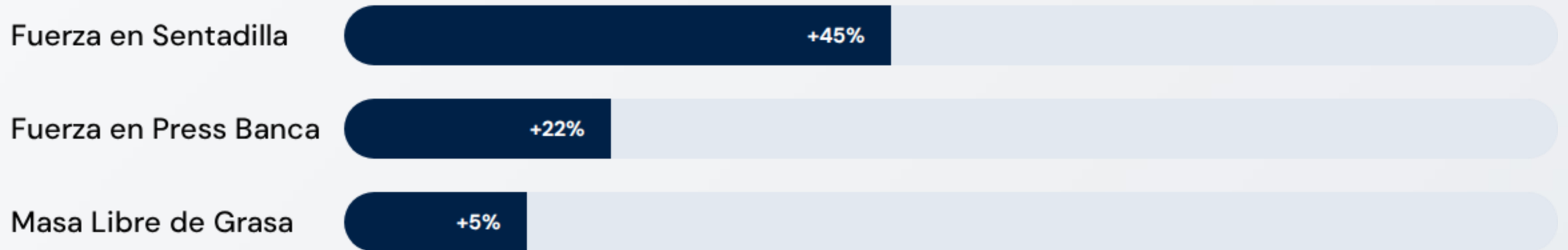
Estudios recientes (2022) demuestran que el reemplazo de testosterona normaliza el riesgo de mortalidad general.

- ✓ Mejora masa magra.
- ✓ Protege salud ósea.



# Impacto en Fuerza y Masa Magra

---



*Datos tras 10 semanas de administración de 100 mg de enantato de testosterona/semana.*

# Viviendo con XXY (livingwithxxy.org)

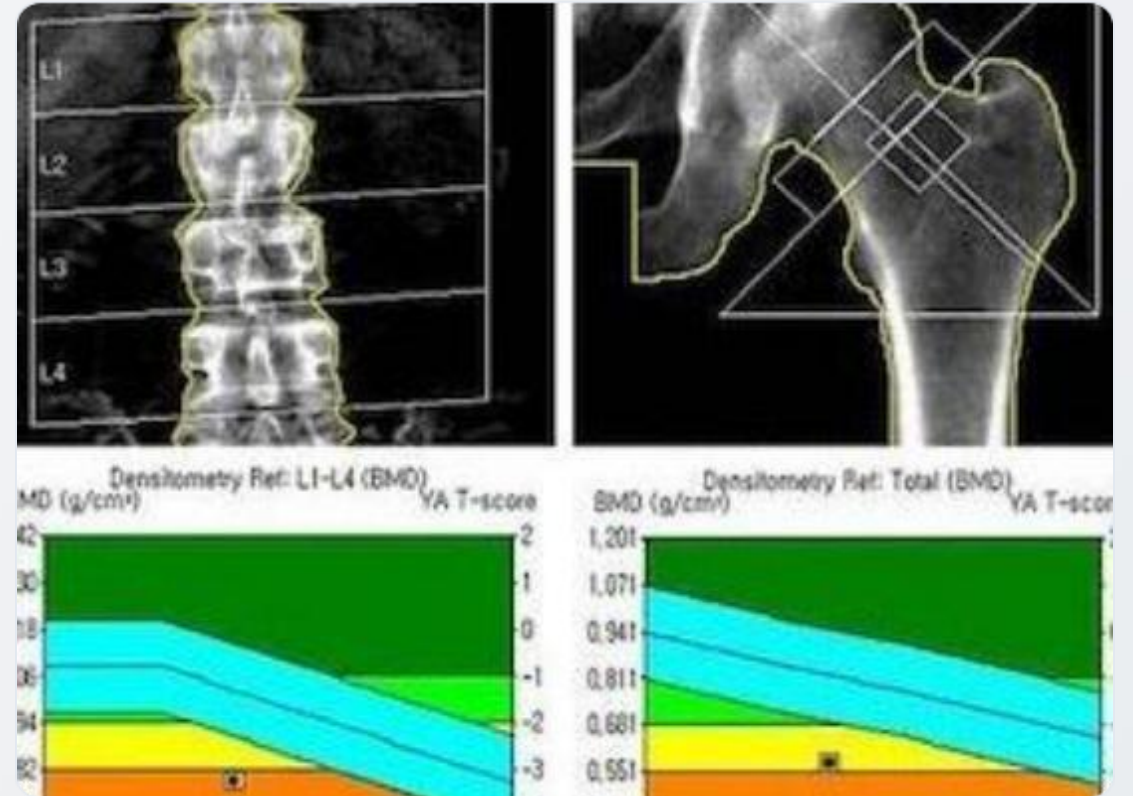
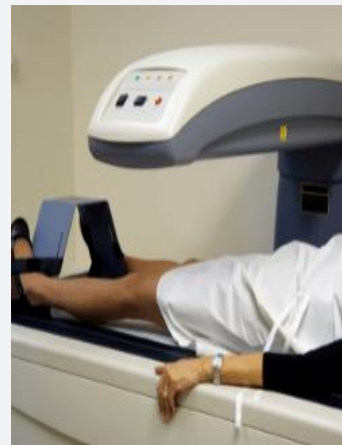




# Salud Ósea y Densidad Mineral

## Mejoras en DMO

- 🦴 Mejora significativa en la densidad mineral ósea (DMO).
- 📈 Mayor respuesta en pacientes no tratados previamente con DMO basal baja.
- 🛡️ Efecto fundamental en la prevención de osteopenia secundaria al hipogonadismo.



# Cronología de la Respuesta Terapéutica

---

<b>Tiempo de Seguimiento</b>	<b>Efectos Clínicos Observados</b>
<b>3 a 6 meses</b>	Aumento de masa magra, volumen prostático, eritropoyesis, energía y función sexual.
<b>Hasta 24 meses</b>	Se requiere este periodo para alcanzar el efecto máximo en la densidad mineral ósea (DMO).
<b>Observaciones</b>	La variabilidad interindividual es alta y requiere monitorización continua de parámetros.

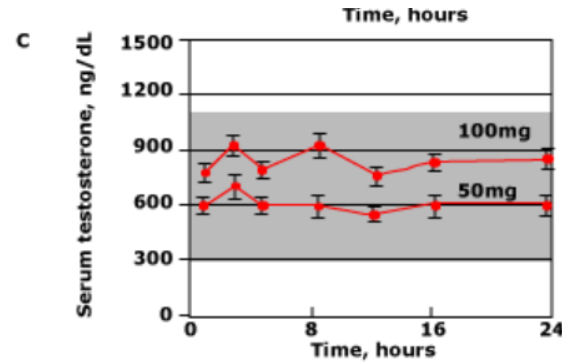
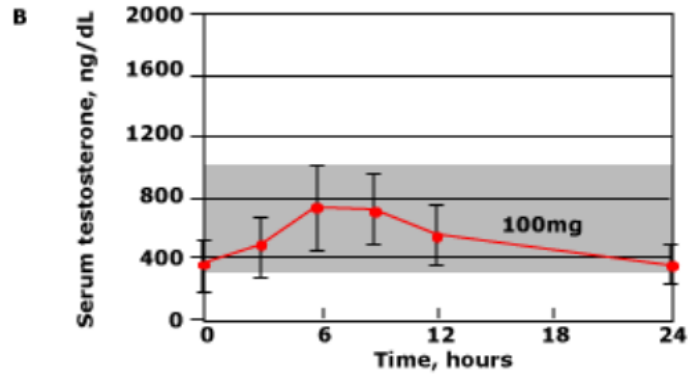
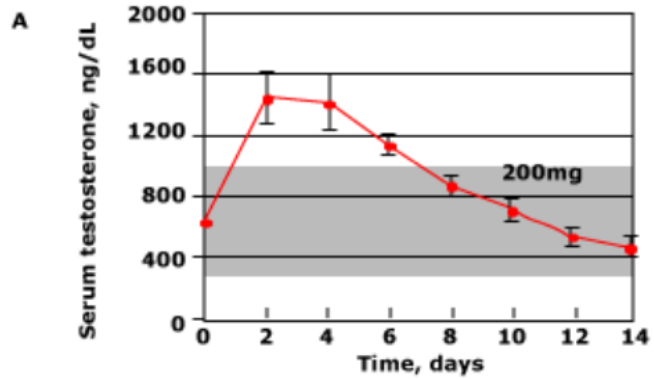


# Serum testosterone concentrations during the course of chronic administration of three different testosterone preparations to hypogonadal men

+

100%

-



- (A) During the 14 days following the injection of 200 mg of testosterone enanthate.  
 (B) During the 24 hours after application of one or two testosterone patches that deliver approximately 5 mg of testosterone each.  
 (C) During the 24 hours after application of a testosterone gel containing 50 or 100 mg of testosterone.

Data from:

1. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1335.
2. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3469.
3. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 200

# Niveles de normalidad de testosterona total

Edad	Rango en ng/dL	Rango en nmol/L
<b>20 – 29 años</b>	413 – 1000	14.3 – 34.7
<b>30 – 39 años</b>	352 – 916	12.2 – 31.8
<b>40 – 49 años</b>	252 – 859	8.7 – 29.8
<b>50 – 59 años</b>	215 – 827	7.5 – 28.7
<b>60 – 69 años</b>	196 – 788	6.8 – 27.3
<b>70+ años</b>	156 – 710	5.4 – 24.6

Harmonized Reference Ranges for Total Testosterone in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe.  
JCEM

# Seguimiento de hombres en tratamiento con testosterona (TRT)

	Recomendación de Seguimiento
<b>Evaluación Clínica</b>	Evaluar al paciente a los 3–12 meses de iniciar el tratamiento y, posteriormente, de forma anual para valorar la respuesta de los síntomas y la presencia de efectos adversos.
<b>Niveles de Testosterona (T)</b>	Monitorizar las concentraciones de T sérica a los 3–6 meses de iniciar la terapia. El objetivo es alcanzar el <b>rango medio-normal</b> .
<b>T Inyectable (Enantato/Cipionato)</b>	Medir la T sérica en el punto medio entre inyecciones. Si la T es > 600 ng/dL o < 350 ng/dL, ajustar la dosis o la frecuencia.
<b>Geles Transdérmicos</b>	Evaluar concentraciones 2–8 h tras la aplicación (tras al menos 1 semana de tratamiento). Ajustar dosis para el <b>rango medio-normal</b> .
<b>Parches Transdérmicos</b>	Evaluar concentraciones 3–12 h tras la aplicación. Ajustar para el rango medio-normal.
<b>Undecanoato de T Inyectable</b>	Medir niveles al final del intervalo (justo antes de la siguiente inyección) para alcanzar niveles valle en el rango bajo-medio.

# Seguimiento de hombres en tratamiento con testosterona (TRT)

<b>Hematocrito</b>	Controlar al inicio, a los 3–6 meses y anualmente. <b>Si es &gt; 54%</b> , suspender hasta que baje a niveles seguros evaluar hipoxia/apnea y reiniciar con dosis reducida.
<b>Densidad Ósea (DMO)</b>	Medir DMO de columna lumbar y/o cuello femoral tras 2 años de TRT en hombres con osteoporosis.
<b>Vigilancia de Próstata</b>	En hombres de 55–69 años (o 40–69 con riesgo elevado) Tacto rectal y PSA antes de iniciar; repetir a los 3–12 meses y luego según guías de cribado.
<b>Consulta con Urología</b>	Solicitar si: PSA sube > 1.4 ng/mL en 12 meses; PSA > 4 ng/mL confirmado; anomalía en tacto rectal o empeoramiento de síntomas urinarios (STUI).

# Riesgos exceso de testosterona

## *Riesgos Cardiovasculares y Trombosis*

- **Ictus (Infarto Cerebral).**
- **Infarto de Miocardio.**
- **Trombosis Venosa Profunda (TVP):** Formación de coágulos en las venas de las piernas, que pueden desprenderse y causar una **tromboembolia pulmonar.**
- **Hipertensión Arterial**

## *Síntomas de Hiperviscosidad*

- **Cefaleas (dolores de cabeza) intensos.**
- **Mareos o vértigos.**
- **Acúfenos:** Zumbidos en los oídos.
- **Enrojecimiento facial:** Un tono de piel muy rojizo o purpúreo (especialmente en cara y manos).
- **Fatiga extrema:** Aunque parezca contradictorio tener muchos glóbulos rojos, la sangre circula tan lento que el transporte de oxígeno se vuelve ineficiente.

# ¿Qué se hacer en estos casos?

Si Hematocrito  $> 54\%$

- 1. Donación de sangre o flebotomía terapéutica:** Extraer una unidad de sangre para reducir mecánicamente la concentración de glóbulos rojos.
- 2. Ajuste de dosis:** Reducir la cantidad de testosterona o alargar los intervalos entre inyecciones.
- 3. Hidratación:** Mantenerse muy bien hidratado, ya que la deshidratación concentra aún más la sangre.

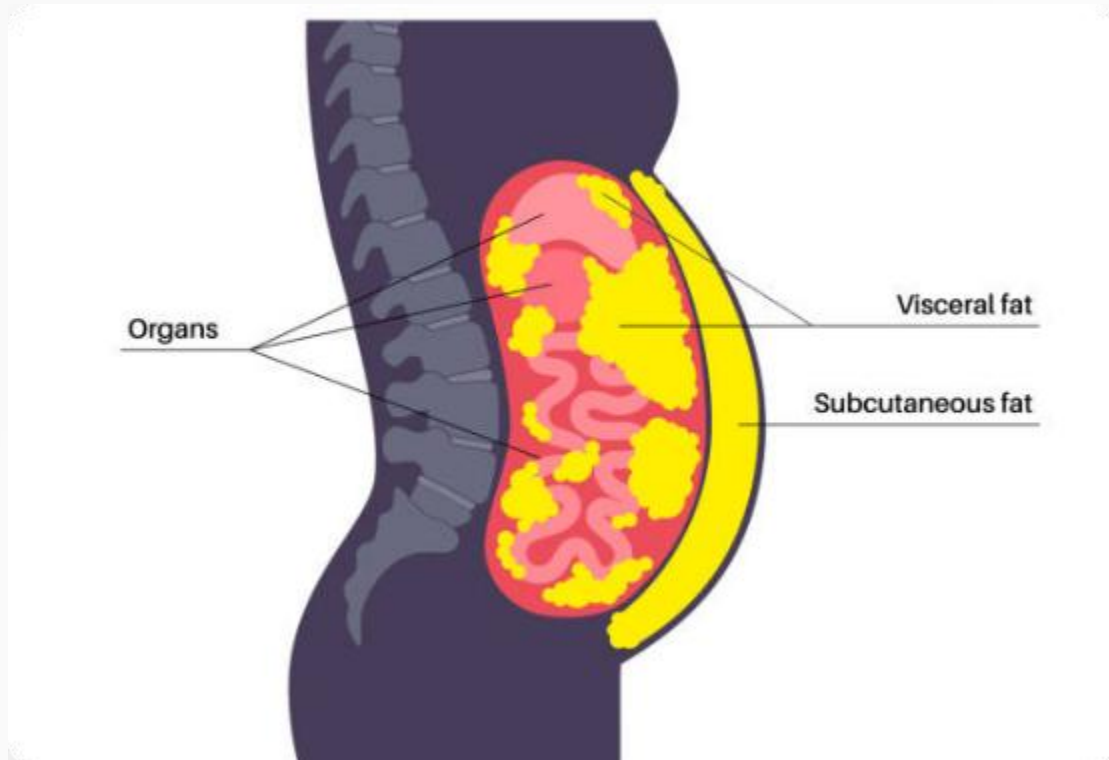


# Contraindicaciones para iniciar TRT

Condición	Estado de Contraindicación
Cáncer de Próstata / Mama	<b>Absoluta</b> (con raras excepciones en supervivientes)
Hematocrito >50%	<b>Relativa</b> (debe tratarse la causa antes de iniciar)
Apnea del Sueño Severa	<b>Relativa</b> (puede empeorar; requiere CPAP estable)
Insuficiencia Cardíaca Descontrolada	<b>Absoluta</b> (riesgo por retención de sodio)
LUTS Severo (IPSS >19)	<b>Relativa</b> (tratar obstrucción antes que TRT)

# Composición y Adiposidad Central

## Riesgo de Obesidad sarcopénica



### El Rol del Cromosoma X

La acumulación de grasa visceral se detecta incluso con niveles de testosterona normales.

**Consecuencia:** Aumento de citoquinas pro-inflamatorias y resistencia a la insulina temprana (desde los 4 años).

# Salud metabólica

Peso

Perímetro cintura

Tensión arterial

Glucosa en ayunas

HbA1c

Lípidos

## 3.4.3 | Metabolic disorders, body composition, cardiovascular risk and thrombosis

### *Recommendations*

32. We recommend education on lifestyle and yearly assessment of weight, waist circumference, blood pressure, fasting glucose, HbA1c and lipid profile and adequate treatment in all patients with KS(1, ⊕⊕⊕○).

# Diabetes Tipo 2: Un Perfil de Riesgo 4x



## Hipogonadismo

La baja T reduce la captación de glucosa mediada por GLUT4 en el músculo.



## Cromosoma X




Alteración directa en la expresión de genes metabólicos clave.



## Manejo

Cribado anual obligatorio de glucosa y HbA1c para intervención temprana.

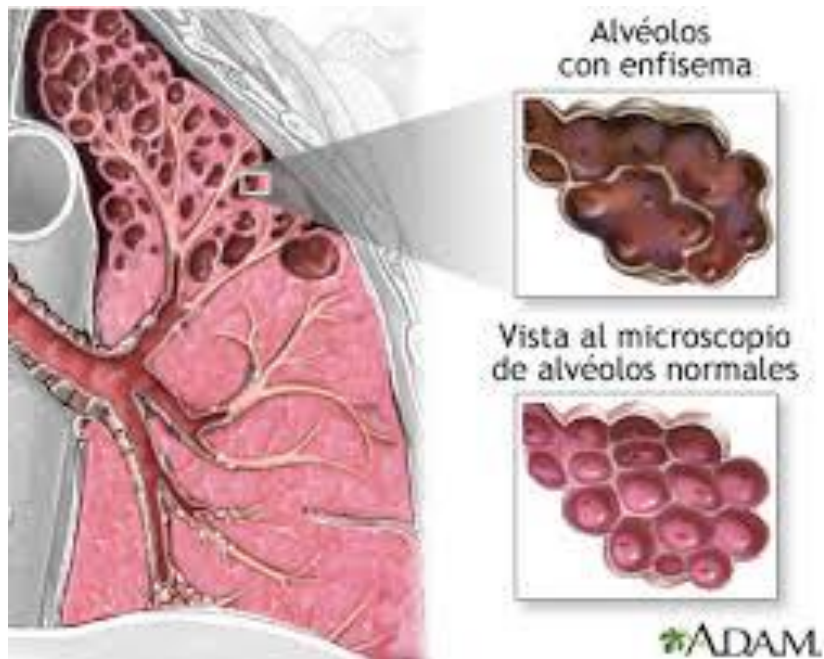
# Salud Cardiovascular y Trombosis

-  **Riesgo Tromboembólico:** TVP y embolia pulmonar hasta 6 veces más frecuente (Factor PAI-1 elevado).
-  **Grasa Epicárdica:** Aumento de grasa peri-cardiaca independientemente del IMC.
-  **ECG:** Riesgo de intervalo QTc reducido; evaluación basal recomendada.

**Recomendación: Profilaxis antitrombótica obligatoria en vuelos de larga distancia y cirugías.**

33. We suggest thrombosis prophylaxis prior to long-term flights or exposure to other risks in patients with KS to attenuate the increased risk for deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism (2, ⊕⊕⊕○).

# Mayor riesgo de EPOC y neumonía

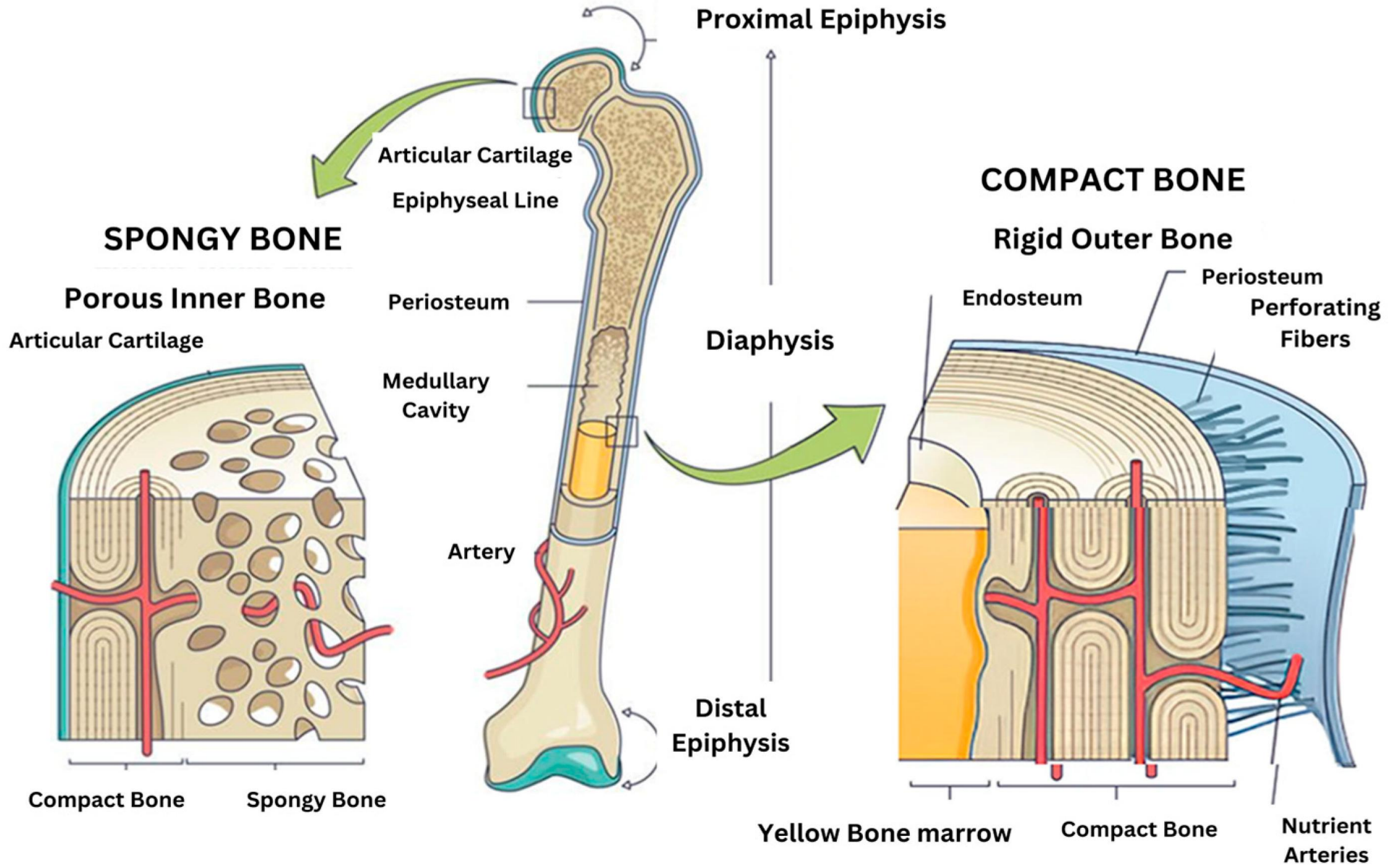


# Salud Ósea: Osteoporosis en el 20-40%

## Estrategia

- DXA lumbar y femoral basal obligatoria al diagnóstico.
- Evaluación regular de Vitamina D y Calcio.
- Uso de **TBS (Trabecular Bone Score)** para evaluar calidad micro-arquitectónica.



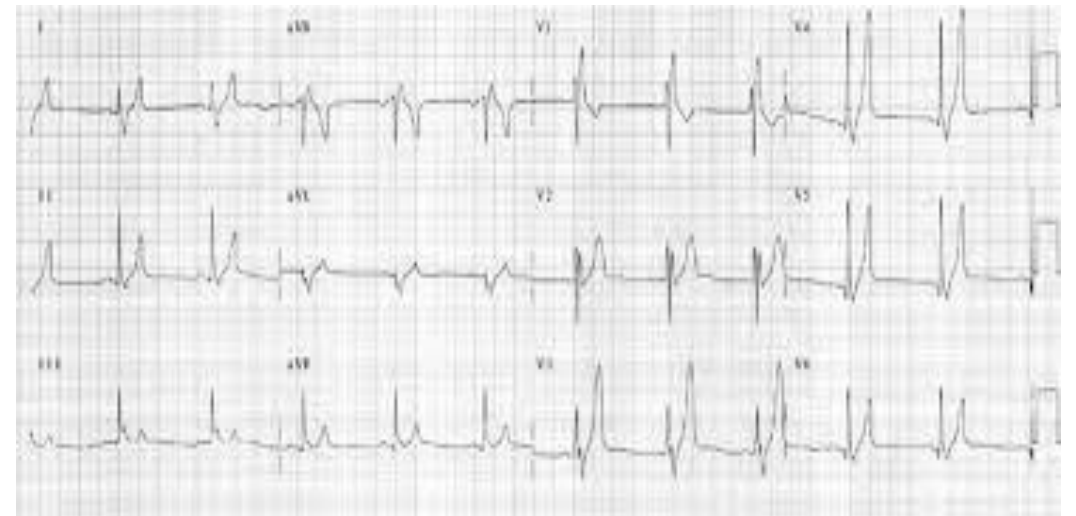


# ECG al menos una vez en el momento diagnóstico

There is some evidence that the cardiarrhythmic integrity of patients with KS is impaired, resulting in a reduced QTc time

This impairment is most likely caused by gene over-dosage effects related to the additional X chromosome.

As this pathology may result in a life-threatening condition, **we make suggestion No 33, although data are still based on smaller numbers of patients with KS 4,143.**



# ROL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSL3 TESTICULAR EN LA MASA MUSCULAR DE VARONES

## TESTÍCULO

CÉLULAS DE LEYDIG

INSL3

## INSL3 EN EL TORRENTE SANGUÍNEO

INSL3

RECEPTORES RXFP2

INSL3

RECEPTORES RXFP2

INSL3

INTERACCIÓN SINÉRGICA CON TESTOSTERONA

CIRCULACIÓN SANGUÍNEA

SECRECIÓN DE TESTOSTERONA (andrógenos)

## MÚSCULO ESQUELÉTICO

Proteín

### ANABOLISMO MUSCULAR

Síntesis de Proteínas  
Hipertrofia

### FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Producción de Energía (ATP)  
Capacidad Oxidativa

### CAPACIDAD REGENERATIVA

Mantenimiento de Células Satélite  
Reparación Muscular

### RESISTENCIA A LA FATIGA

Mejora del Rendimiento Muscular

### CONSECUENCIAS EN VARONES

Aumento de Fuerza y Potencia  
Mejor Composición Corporal  
Salud Metabólica

### POTENCIAL TERAPÉUTICO (futuro)

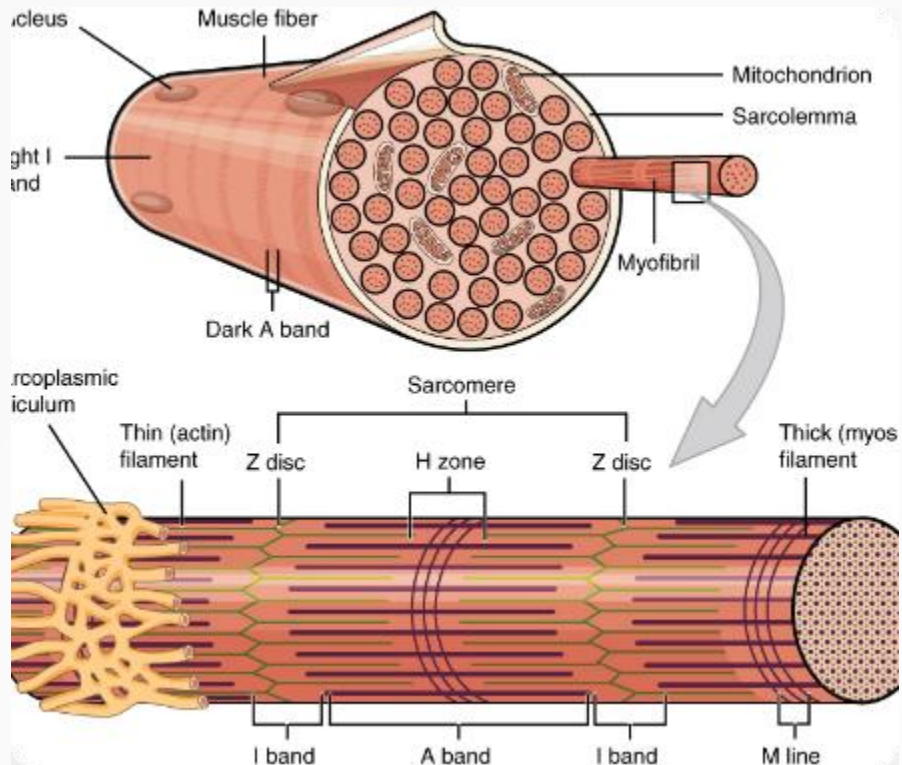


Sarcopenia



Menopausia

# La Unidad Músculo-Hueso: El Rol del INSL3



## Mecanismo de Hipertrofia (Akt/mTOR/S6)

El INSL3 actúa sobre el receptor **RXFP2** en las miofibras, no sobre la diferenciación de mioblastos.

- + Promueve la síntesis de cadena pesada de miosina.
- Inhibe el sistema ubiquitina-proteasoma (catabolismo).
- ⚡ Protege contra la sarcopenia y caídas, estabilizando el sistema óseo.

# Ginecomastia

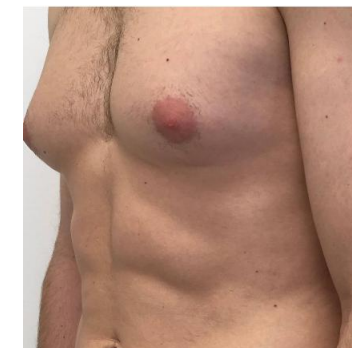
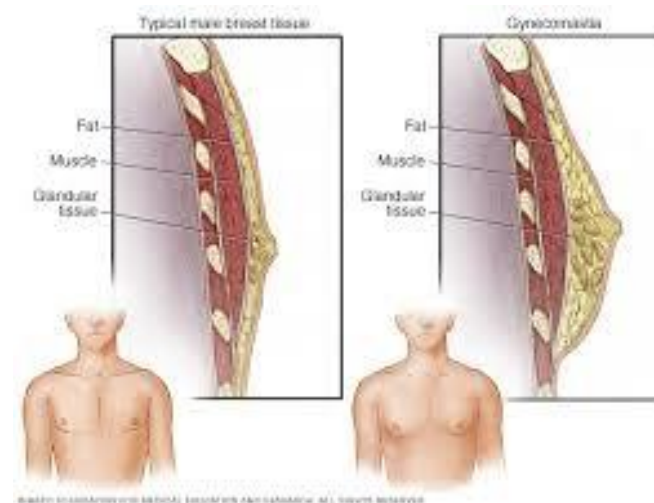
Presente en 1/3 de los adultos con XXY

• **Varones adultos con hipogonadismo:** La reposición con testosterona suele mejorar la ginecomastia en este grupo.

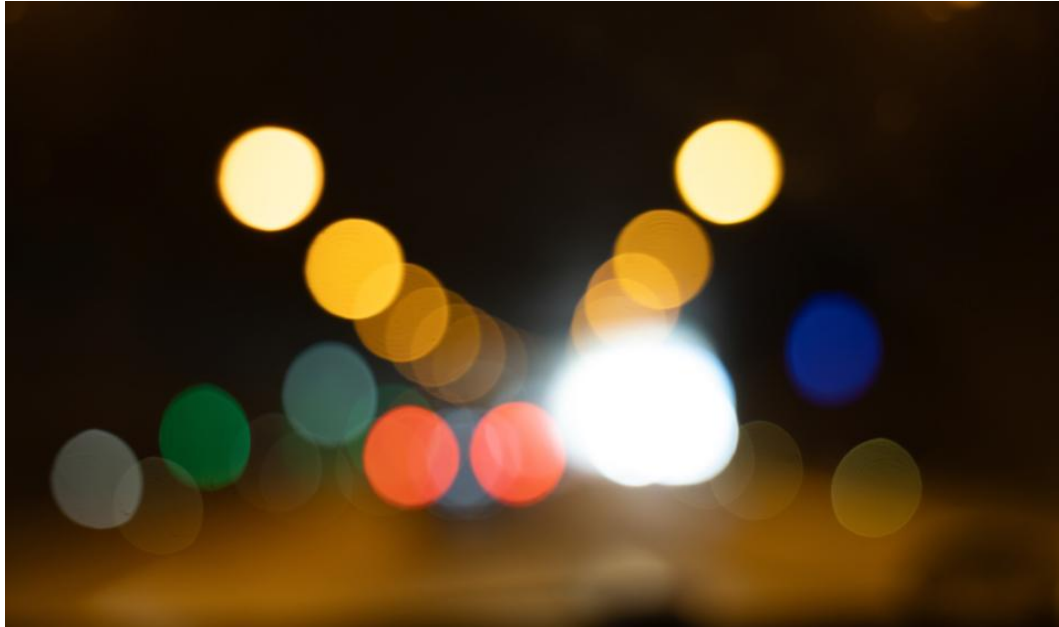
## Indicaciones Quirúrgicas

### Criterio de Persistencia

Considerar cirugía en ginecomastia con **más de 12 meses** de evolución, en etapa fibrosa y que genere distrés psicológico significativo.



## Otros a considerar



Alteración en la visión nocturna -->  
Oftalmología



Taurodontismo / caries

# Temblor en personas SK

Suele ser un temblor de acción bilateral y simétrico que afecta principalmente a las manos.  
Descartar causas secundarias (hipertiroidismo, exceso de cafeína, fármacos pro-tremorigénicos).

El tratamiento farmacológico **solo se recomienda** si el temblor interfiere con las actividades de la vida diaria o causa distrés social significativo.

## Tratamiento Farmacológico (Primera Línea)

- **Propranolol:** Es el fármaco más utilizado. Actúa bloqueando los receptores beta-adrenérgicos periféricos.
  - *Dosis:* Iniciar con **10-20 mg** dos o tres veces al día, titulando según respuesta y tolerancia hasta **120-240 mg/día**.
  - *Precaución:* Contraindicado en asma bronquial, bloqueo cardiaco de segundo/tercer grado o bradicardia severa.
- **Primidona:** Un antiepiléptico que se metaboliza en fenobarbital y feniletilmalonamida..

# Vigilancia de Neoplasias



## Cáncer de Mama

Riesgo 20-50 veces superior.  
**Exploración física clínica cada 2 años.**

Mamografía o eco mamaria de rutina no recomendada

Riesgo a los 75 años del 1%



## Mediastino

Tumores de células germinales extragonadales; riesgo mayor en adolescencia.

En niños pubertad adelantada

En adolescentes/adultos síntomas torácicos



## Próstata

Paradójicamente, menor riesgo debido a niveles de T más bajos.

# Fertilidad: Un Cambio de Paradigma

*"La azoospermia no es sinónimo de esterilidad absoluta. Existe una ventana de oportunidad crítica para la preservación biológica."*

Es obligatorio informar al adolescente sobre criopreservación antes de iniciar TRT.

# Recuperación Espermática (Micro-TESE)

## Tasas de Éxito (SRR)

- **Adolescentes (15-19a):** 50% de recuperación.
- **Adultos:** 44% de recuperación.
- El éxito declina drásticamente con la edad debido a la fibrosis hialina.



# TDAH y Desafíos Educativos

**43%**  
Prevalencia de TDAH

## 3.2.5 | Psychological aspects

### *Recommendations*

17. We recommend speech therapist control and therapy, monitoring learning disabilities, social training and psychological support, in pre-pubertal children with KS if needed (1,⊕⊕⊕○).

## Subtipo Inatento

A diferencia del TDAH clásico, en el SK predomina la inatención y desorganización sobre la hiperactividad motora.

Intervención recomendada: Entrenamiento en funciones ejecutivas y apoyo psicológico.

# Calidad de Vida y Salud Mental

**26%**

Prevalencia Ansiedad

**Baja**

Autoestima Social

La TRT mejora el estado de ánimo, pero el apoyo psicológico es indispensable para manejar el estigma de la condición.

# El Puente: Medicina de Transición

## El Punto de Riesgo Crítico

Es el momento donde más pacientes abandonan el tratamiento (entre los 18 y 25 años).

**Objetivo: Evitar la interrupción de la TRT para proteger la densidad ósea y prevenir el síndrome metabólico temprano.**

# Centros de Atención Multidisciplinar en el SK



## 4 | GENERAL DEMANDS

### 4.1 | Recommendations

45. We recommend the set-up of multidisciplinary centres or structures to care for patients with KS (1,⊕⊕⊕○).

Recomendación Clave: Alta prioridad en el establecimiento de centros multidisciplinarios para el cuidado integral de los pacientes.

Genetistas.

Pediatras y Endocrinólogos pediátricos.

Psicólogos y Psiquiatras.

Logopedas (Terapeutas del habla).

Endocrinólogos de adultos y Andrólogos.

Urólogos y Ginecólogos reproductivos.

Sexólogos.

# Investigaciones en Curso (2025+)

## Agonistas GLP-1

Ensayos para manejar el alto riesgo metabólico y de diabetes en pacientes XXY.

## Cribado Neonatal

Propuestas para detección universal que permitan actuar antes de los déficits de lenguaje.

## Medicina Genómica

Personalización de dosis de TRT basadas en la longitud del CAG del paciente.



**The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.**

Read our full [disclaimer](#) for details.

**Recruiting** ⓘ

## Klinefelter Syndrome and Testosterone Treatment in Puberty (TiPY)

**ClinicalTrials.gov ID** ⓘ NCT06294990

**Sponsor** ⓘ Lise Aksglæde

**Information provided by** ⓘ Lise Aksglæde, Rigshospitalet, Denmark (Responsible Party)

**Last Update Posted** ⓘ 2025-02-19

Download

Save

+ Expand all content

- Collapse all content

**Study Details**

Researcher View

No Results Posted

Record History

# Study Overview

## Brief Summary

---

The goal of this randomized clinical trial is to study the effect of testosterone replacement therapy during puberty in boys with Klinefelter syndrome (KS, 47,XXY).

The main questions to answer are how treatment with testosterone will affect body fat mass, lipid and glucose metabolism, growth and body proportions, bone mineralization as well as effects on neurocognitive development and emotional and social difficulties.

Participants will be randomized to two years treatment with testosterone or placebo.

Asociación Declarada de Utilidad Pública desde  
2024

☎ +34 692 859 333 (Sólo WhatsApp)

☎ +34 614 708 890 (Sólo WhatsApp)

✉ hola@asociacionxxy.es



NOSOTROS ▼

SÍNDROME KLINEFELTER ▼  
EQUIPO MULTIDISCIPLINAR ▼

ASÓCIATE ▼

EMPLEO

OCIO ▼

BLOG CONTACTO

# Asociación Española Del Síndrome Klinefelter

# Muchas gracias por la invitación

**Diagnóstico Temprano + Manejo Multidisciplinar = Potencial máximo**

La intervención oportuna transforma la esperanza y calidad de vida del paciente XXY.

**Correo: [tuendocrinoencasa@gmail.com](mailto:tuendocrinoencasa@gmail.com)**

**¡Gracias por su atención!**

**Espacio para Preguntas y Discusión**

# Baja Tasa de Diagnóstico en el Síndrome de Klinefelter (SK)

Variabilidad fenotípica: El "fenotipo típico" descrito en la literatura clásica solo está presente en una minoría de los pacientes.

Presentaciones leves: La existencia de síntomas clínicos sutiles o leves es la causa principal del retraso diagnóstico o de que este nunca se produzca.

## Cronología del Diagnóstico

Infancia y Adolescencia: Solo representan el 10% de los casos detectados, debido a que los signos prepuberales no son específicos.

Edad Adulta: La gran mayoría de los varones son diagnosticados durante las evaluaciones por infertilidad.

# Protocolo de Monitoreo Post-Inicio

## A los 3 meses

Evaluación de síntomas,  
Hematocrito y niveles de PSA (en  
>50 años o >40 con riesgo).

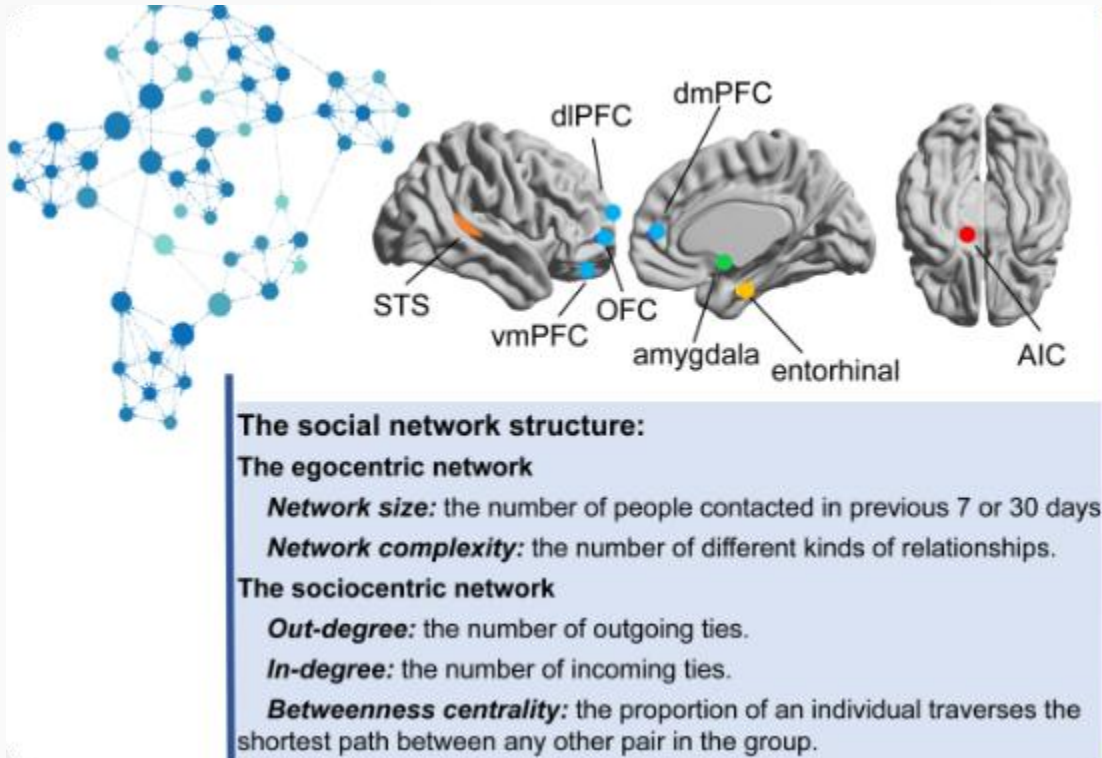
## Al año

Seguimiento anual de PSA y tacto  
rectal (DRE). Evaluación de síntomas  
obstructivos IPSS.

## Criterios de Derivación

Derivar a urología si PSA sube >1.4  
ng/mL/año o PSA total >4 ng/mL.

# Neurocognición Social: "Lectura Mental"



## Déficits en Procesamiento Social

Problemas para reconocer emociones faciales y captar dobles sentidos o sarcasmo.

**Eye-tracking:** Los pacientes XXY miran menos a los ojos, perdiendo claves sociales vitales.

Soporte sugerido: Terapia de habilidades sociales y grupos de apoyo.

# Hitos del Neurodesarrollo



## Lenguaje

Retraso en la adquisición de hitos verbales. Dificultad en lenguaje expresivo y pragmático.



## Motricidad

Hipotonía y retraso en motricidad fina. Requiere apoyo de terapia ocupacional temprano.



## Apoyo Escolar

Riesgo de brecha académica sin intervención multidisciplinaria.