

# Las Hormonas y Yo Síndrome de Klinefelter



Australasian Paediatric Endocrine Group





# Las Hormonas y Yo

## Síndrome de Klinefelter



Australasian Paediatric Endocrine Group







# Tabla de Contenidos

Acerca de este libro	1
Introducción	2
¿Qué es el síndrome de Klinefelter?	3
¿Cómo se diagnostica el síndrome de Klinefelter?	5
Problemas con la coordinación física y desempeño escolar	7
Problemas que pueden aparecer desde la infancia hasta la vida adulta	8
Desarrollo sexual	10
Problemas del comportamiento psicológico en la adolescencia y la vida adulta	14
Condiciones médicas asociadas	15
Manejo médico en la infancia y adolescencia	16
Adulthood y fertilidad	19
Otros problemas médicos	21
Preguntas y respuestas	22
Glosario	28
Asociaciones Latinoamericanas	32
Organizaciones de ayuda	33
Referencias	34
La serie de libros Las hormonas y Yo	36





## Acerca de este libro

Este libro *síndrome de Klinefelter* permite conocer una condición genética que afecta a algunos varones, y cómo se manifiesta desde la infancia hasta la vida adulta. Es también una guía para conocer qué tratamientos se encuentran disponibles para algunos de sus problemas. Está escrito para ser de utilidad para padres y cuidadores de niños con síndrome de Klinefelter, pero también puede ser útil para adolescentes que presentan esta condición y que se encuentran interesados en conocer más sobre su padecimiento.

Le recomendamos que discuta cualquier pregunta adicional o áreas de preocupación con su médico, después de leer este libro.

Merck Serono Australia está orgulloso de entregarle este libro de la serie educativa *Las hormonas y Yo*, y esperamos que lo considere un recurso valioso de ayuda.

Este libro fue escrito por la Profesora Margaret Zacharin (Royal Children's Hospital, VIC, Australia) una Endocrinóloga Pediátrica especializada en niños y adultos con trastornos hormonales, y miembro del Grupo Australiano de Endocrinología Pediátrica (APEG). Fue revisado por la Profesora Zacharin en 2011.

La información contenida en este libro es responsabilidad de la autora, una reconocida experta en este campo, pero no necesariamente representa la opinión ni recomendación de Merck Serono Australia.

Las Endocrinólogas Pediátricas, Profesora Margaret Zacharin y Dra. Ann Maguire (The Children's Hospital at Westmead, NSW Australia) han revisado la serie *Las hormonas y Yo* en representación del Grupo Australiano de Endocrinología (APEG).

Traducción y adaptación para Latino-América en 2015 por el Dr. Raúl Calzada León, Jefe del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México. ExPresidente de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, Ex Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica. Representante de Latinoamérica ante GPED (Global Paediatric Endocrinology and Diabetes).



# Introducción

El síndrome de Klinefelter se caracteriza porque cada una de las células del cuerpo posee dos o más cromosomas X, en lugar de un sólo cromosoma X. Debido a que el cromosoma Y está siempre presente, todos los afectados son varones. Casi todos presentan testículos pequeños con disminución de la función. Si bien pueden estar presentes otras características, estas varían de un sujeto a otro, por lo que el aspecto y las características físicas pueden variar o incluso no estar presentes.

"El síndrome de Klinefelter es una alteración cromosómica descrita en 1942 por el Dr. Harry Klinefelter de Boston, Massachusetts."

El síndrome de Klinefelter puede ser diagnosticado desde los primeros años de la vida, pero no es infrecuente que sea identificado hasta la vida adulta cuando se busca asistencia médica por infertilidad. Sin embargo existe una gran cantidad de manifestaciones y problemas que se presentan a lo largo de la vida y que deben hacer sospechar esta entidad.

Todas ellas se discutirán en este libro.





## ¿Qué es el síndrome de Klinefelter?

El síndrome de Klinefelter es muy común, y lo presenta uno de cada 580 varones nacidos vivos.

Se caracteriza por hipogonadismo de severidad variable (disminución en la función de los testículos), por lo que la mayoría de los afectados son infértiles, aunque algunos pueden producir una cantidad baja de hormonas sexuales y presentar un desarrollo sexual lento e incompleto. Aunque los testículos suelen ser de tamaño reducido y tener una función baja, el aspecto general de la mayoría es de un varón.

Los niños con síndrome de Klinefelter suelen tener una mayor estatura de la esperada. Algunos presentan problemas de aprendizaje, particularmente en el área de comunicación y lenguaje. La ayuda de un Psicólogo puede ser necesaria para determinar el grado de dificultad del aprendizaje y establecer un programa de estrategias que permitan su resolución. Cuando se inicia la pubertad es frecuente encontrar que la longitud de los brazos y de las piernas en relación al tronco es excesiva, existe un desarrollo muscular escaso y es frecuente que las caderas sean más anchas de lo normal, aunque el resto de la apariencia es la de un joven normal. Los testículos son pequeños desde el nacimiento y su crecimiento durante la pubertad es escaso, aún cuando se presentan algunas características sexuales secundarias.

Durante el desarrollo de la pubertad el volumen de los genitales avanza de manera lenta y las características sexuales pueden estar ausentes, de tal manera que el vello facial y corporal es escaso (incluso evita la necesidad de rasurarse), y no es infrecuente que se presenta aumento progresivo y persistente del volumen de las glándulas mamarias. La lista completa de manifestaciones se puede encontrar en la sección "Condiciones médicas asociadas"

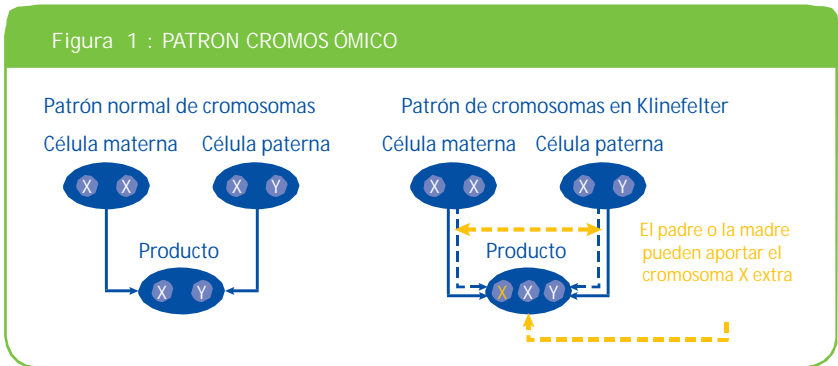
La anomalía cromosómica se debe a la presencia de uno o más cromosomas X extra.

La mayoría de los humanos tienen 46 cromosomas en cada célula, que determina el mensaje genético requerido para el desarrollo normal. Estos cromosomas se encuentran en pares (uno proveniente de la madre y el otro del padre), de tal manera que la constitución genética habitual está representada por 44 cromosomas (22 pares) tanto en varones como en mujeres. Sólo un par

es diferente, y en las mujeres existen 2 cromosomas X (46,XX), en tanto que en los varones un cromosoma es X y el otro Y (46,XY).

Los afectados por el síndrome de Klinefelter presentan uno o más cromosomas X, por lo que fórmula cromosómica es 47,XXY, 48,XXXY, etc.

Ocasionalmente existe un "Patrón en mosaico", en el que algunas células contienen un número normal de cromosomas (46,XY) y otras uno o más cromosomas X (46,XY/47,XXY).



Se desconoce cuál es la causa del cromosomas X extra.



## ¿Cómo se diagnostica el síndrome de Klinefelter?

Estudios específicos en recién nacidos han demostrado que uno de cada 580 nacidos vivos tienen *síndrome de Klinefelter*, pero sólo una pequeña fracción de estos son diagnosticados mediante exploración física o utilizando métodos convencionales de diagnóstico.

### Infancia

La confirmación diagnóstica se basa en el resultado del análisis de los cromosomas mediante un cariotipo en sangre periférica, ya que en la mayoría de los casos no hay signos ni síntomas que permitan diferenciar a un infante normal de uno con síndrome de Klinefelter; si bien en estos últimos es más frecuente encontrar falta de descenso de uno o ambos testículos, este evento puede presentarse en otros niños y no es patognomónico.

### Niñez


Algunos, pero no todos, presentan retraso en el desarrollo general, particularmente en las áreas de actividad física y lenguaje. Pueden existir además algunas dificultades para el aprendizaje debido a problemas con la memoria a corto plazo y con el desarrollo del lenguaje. Si se diagnostica el síndrome de Klinefelter, se deben de planear las estrategias necesarias para resolver estas dificultades, en conjunto con el Pediatra del niño.

Algunos niños, pero no todos, pueden expresar una estatura mayor a la esperada para la familia, frecuentemente con estatura por arriba de la media de la población y superior a la de otros varones de la familia.

Por ello, si un niño presenta trastornos del desarrollo o del aprendizaje y es más alto de lo esperado para la familia, debe buscarse intencionalmente el síndrome de Klinefelter.

### Pubertad

Algunas veces los testículos son muy pequeños y pobremente desarrollados por lo que no pueden producir suficiente cantidad de hormonas



masculinas (testosterona) para iniciar la pubertad a una edad normal, o bien esta puede iniciar pero progresa muy lentamente y finalmente se detiene antes de alcanzar el grado de virilización y el volumen genital de un varón adulto normal, lo que motiva una consulta con el Pediatra o con el Endocrinólogo Pediátrico.

### Adultos

Aunque el síndrome de Klinefelter se puede diagnosticar antes de que se alcance la vida adulta, la causa que orienta al diagnóstico es la consulta por dificultades en fertilidad en adultos, particularmente cuando al encontrar falta total de producción de espermatozoides se solicita un cariotipo.

"En algunos casos el diagnóstico se establece de forma fortuita, al realizar un análisis cromosómico por razones no relacionadas con la entidad, como por ejemplo donación de órganos para trasplante."

Dentro de los estudios realizados para valorar la posibilidad de donar cualquier tejido humano, es indispensable realizar un análisis cromosómico. Otra forma de encontrarse sorpresivamente con la alteración cromosómica es cuando un individuo presenta un tumor benigno o maligno que se asocia con alteraciones cromosómicas.

### Diagnóstico incidental

En ocasiones un niño con síndrome de Klinefelter puede crecer y desarrollarse de manera normal, presentar una pubertad a edad normal y ésta progresar sin alteraciones hasta lograr un desarrollo sexual normal. Sólo la existencia de alteraciones en el comportamiento durante la adolescencia tardía o en la vida adulta (trastornos del humor y/o de la conducta, particularmente depresión, irritabilidad o agresión), asociadas a un volumen pequeño de los testículos orienta al médico sobre la necesidad de realizar un cariotipo y confirmar el diagnóstico.



# Problemas con la coordinación física y desempeño escolar

Durante la adolescencia, conforme la cantidad de información que se tiene que memorizar y aprender aumenta progresivamente a partir de la educación secundaria, puede hacerse evidente, aparentemente de manera súbita, la existencia de dificultades de aprendizaje. Sin embargo un análisis cuidadoso permite frecuentemente demostrar que ya en la escuela primaria existían problemas menores, como lento aprendizaje o dificultades para la lectura y comprensión. La falla de aprendizaje en la adolescencia suele asociarse con problemas del comportamiento, como aumento en la agresividad e irritabilidad, dificultades para la socialización y tendencia a conductas y actividades solitarias.

Si el diagnóstico se hace desde la niñez, se deben establecer medidas preventivas para poder superar los trastornos del aprendizaje y la conducta.

# Problemas que pueden aparecer desde la infancia hasta la vida adulta

## Problemas durante la infancia

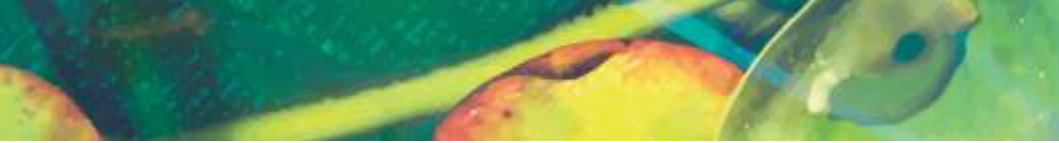
Los niños con síndrome de Klinefelter son físicamente normales y sólo algunos presentan uno o ambos testículos no descendidos. Como esto se puede observar en muchos niños, frecuentemente no da paso a establecer la sospecha diagnóstica a menos que el Pediatra considere la existencia de la entidad y ordene realizar un cariotipo, lo cual sucede en sólo un porcentaje bajo de los pacientes y sólo se procede a realizar el descenso quirúrgico del o de los testículos (orquidopexia).

Es por ello que muchos niños y adultos con síndrome de Klinefelter tienen el antecedente de haber sido sometidos a orquidopexia sin que se haya realizado un estudio cromosómico previo.

Algunos niños y jóvenes pueden ser más quietos y pasivos y presentar retraso en el desarrollo de actividades físicas como caminar. La adquisición del lenguaje puede ser lenta y difícil y tampoco es infrecuente que existan problemas para la incorporación social y participación en actividades grupales incluso desde la educación preescolar o al ingresar a educación primaria.

## Problemas en la niñez

Si bien es cierto que una disminución leve en la capacidad de aprendizaje o de expresión verbal que reduzca la participación en actividades grupales y dificulte hacer amigos, se puede presentar en muchos niños, aparece con mucha frecuencia en los niños con síndrome de Klinefelter, asociado a trastornos de la atención. Pueden ser objeto constante de burla o incluso sufrir bullying en respuesta a lo cual pueden adoptar conductas agresivas. Si el diagnóstico se establece a tiempo se pueden implementar medidas para mejorar su socialización, su capacidad de aprendizaje y su participación en actividades deportivas.



Aunque la capacidad intelectual suele ser sólo ligeramente inferior al promedio y pueden tener habilidades por encima del promedio en algunas áreas, las dificultades en el lenguaje y socialización pueden dificultar el aprendizaje y ocasionar un rendimiento escolar deficiente. Pueden cursar con pocos problemas la educación primaria, y con dificultad la educación secundaria, pero la mayoría no pueden con las exigencias de la educación terciaria o preparatoria. Entre mayor cantidad de cromosomas X extras existan (XXXY, XXXXY, etc.), mayores son los problemas de aprendizaje y más severa la limitación intelectual.

### Problemas durante la adolescencia

La pubertad inicia en niños normales entre los 11 y los 14 años de edad, con un promedio de 13 años, y el progreso hasta alcanzar la maduración completa lleva aproximadamente 3 años. El primer signo de pubertad es el aumento de volumen de los testículos, seguido del aumento de longitud y circunferencia del pene y de la aparición de vello púbico. Hacia la mitad de la pubertad se produce una aceleración en la velocidad de crecimiento (estirón de la pubertad).

Algunos niños con síndrome de Klinefelter pueden iniciar la pubertad a una edad normal, pero la progresión puede variar desde normal hasta extremadamente lenta y no logran un desarrollo sexual completo. Otros no inician de manera espontánea la pubertad y requieren la ayuda de un médico para hacerlo. Entre aquellos que inician espontáneamente la pubertad, es frecuente que se observe crecimiento de tejido mamario (ginecomastia).

Es frecuente que se observe que los testículos son pequeños y las concentraciones de testosterona en sangre sean bajas.

# Desarrollo sexual

Además de las dificultades en el aprendizaje y comportamiento que se pueden evidenciar durante la infancia, la causa más frecuente por la que los pacientes solicitan atención es la incapacidad de los testículos para funcionar adecuadamente que ocasiona falla para el desarrollo de la pubertad.

Normalmente los testículos tienen dos funciones diferentes. Por un lado producen testosterona que es la responsable del desarrollo de los genitales masculinos, su crecimiento durante la infancia y la pubertad, y la función sexual en la vida adulta, y por otro la producción de espermatozoides para asegurar la fertilidad en la vida adulta. La testosterona también es necesaria para construir y mantener la estructura y la resistencia de los huesos, así como para mantener un perfil adecuado de colesterol y otras grasas en la sangre.







Algunos niños con síndrome de Klinefelter tienen testículos de tamaño normal durante la infancia, aunque suelen ser de consistencia más firme o dura. La falta de crecimiento de los testículos está relacionada con la falla para producir espermatozoides, por lo que testículos pequeños en adultos reflejan la falla para la producción de espermatozoides.


El tamaño de los testículos puede ocasionalmente aumentar hasta alcanzar cerca de la mitad del volumen normal durante la pubertad, y es poco frecuente que mantengan el volumen infantil en la vida adulta, cuando el pene y el vello púbico progresan normalmente.

Si la pubertad no inicia espontáneamente o detiene su progresión en un paciente con diagnóstico establecido de síndrome de Klinefelter, es necesario iniciar un tratamiento de reemplazo hormonal.

Cuando la producción de testosterona es baja o bien la dosis de reemplazo es inadecuada, el crecimiento del vello corporal y facial es escaso y regresa al patrón normal cuando los niveles de testosterona se normalizan. (ver la sección "Manejo médico in niños y adolescentes").

El interés sexual (libido) y la potencia sexual son normales en muchos jóvenes con síndrome de Klinefelter, aún si tienen niveles bajos de testosterona, pero conforme pasa el tiempo y aumenta la edad es más frecuente observar que cuando las concentraciones en sangre permanecen bajas, disminuye la libido. A veces sorprende la falta de correlación entre los niveles de testosterona en sangre y la función sexual entre los doce y los veinte años, ya que aún con niveles muy bajos de testosterona muestran una función sexual completamente normal. Por lo tanto en estas edades la potencia no es un buen indicador de las concentraciones de testosterona. Por otro lado, cuando se necesita tratamiento de reemplazo hormonal a largo plazo, mantener niveles normales de testosterona asegura la potencia y la función sexual.

La eyaculación se produce normalmente aún en ausencia de espermatozoides, ya que el volumen del eyaculado depende más de la producción del líquido producido en la próstata y las vesículas seminales que



de la cantidad de espermatozoides. Por ello, y aunque el volumen es discretamente menor que el de una persona que produzca una cantidad normal de espermatozoides, no es fácil que el propio varón o su pareja perciban la diferencia.

"La producción espontánea de espermatozoides en un varón con síndrome de Klinefelter es generalmente de cero"

Aunque ocasionalmente se pueden encontrar espermatozoides escasos dentro del testículo, no son suficientes para garantizar la fertilidad. Si el cariotipo muestra un mosaico (mezcla de 46XY y 47XXY), es más frecuente que pueda existir fertilidad espontánea a pesar de que el número de espermatozoides se encuentre reducido (ver la sección "Adulthood y fertilidad").

Aunque el desarrollo de tejido mamario en varones se observa hasta en el 60% durante la pubertad (ginecomastia), generalmente es escaso y desaparece en el lapso de dos años. En los pacientes con síndrome de Klinefelter la ginecomastia es más frecuente, más severa, no desaparece y generalmente está relacionada con la falta de testosterona.

Los niños con síndrome de Klinefelter que producen cantidades normales de testosterona no desarrollan ginecomastia durante la pubertad, y en aquellos que necesitaron tratamiento de reemplazo hormonal la ginecomastia suele desaparecer en 6-12 meses. La colocación de un depósito subcutáneo de testosterona, y el uso de testosterona de larga acción son más eficaces que la inyección intramuscular para resolver la ginecomastia.

### Adulthood

Aún en aquellos cuya producción de testosterona fue suficiente para mantener una progresión normal de la pubertad y un grado de virilización completo, la capacidad para producir testosterona disminuye con la edad, por lo que en casi todos los adultos se requiere al tratamiento de reemplazo hormonal para mantener una libido y potencia sexual normales y preservar la salud del hueso.



Es muy importante tener una buena calidad de hueso en la vida adulta y en la vejez, para evitar el riesgo de fracturas por osteoporosis.

En la actualidad existen técnicas especiales que permiten estimular la producción de espermatozoides y lograr que un paciente con síndrome de Klinefelter engendre a sus propios hijos.

En los padres, y a veces en los propios pacientes, existe el temor de que al existir dos cromosomas X puedan generarse algunos aspectos femeninos y homosexual en la personalidad, por lo que se debe platicar al respecto, garantizando que si bien una cantidad extra de cromosomas X puede afectar el desarrollo testicular, no está relacionada con la identificación, orientación y preferencia sexuales, por lo que la orientación sexual es similar a la del resto de la comunidad, y está determinada por otros factores no relacionados con la fórmula cromosómica.



# Problemas de comportamiento en la adolescencia y la vida adulta

Problemas moderados de conducta son frecuentes en niños y adolescentes, particularmente cuando se perciben como diferentes a sus compañeros. Aunque no se puede ser concluyente al respecto, muchos pacientes presentan una conducta agresiva asociada a pobre capacidad de decisión para establecer juicios correctos.

Muchos jóvenes son particularmente vulnerables a presentar falta de análisis de sus circunstancias, y a sacar conclusiones positivas de experiencias adversas, lo que puede producir repetición de conductas delictivas y conflictos con la Ley.

Aunque algunos han tratado de asociar la tendencia agresiva con el uso de testosterona, cuando la producción de testosterona o el tratamiento de reemplazo es insuficiente, es más frecuente encontrar sensación de incapacidad, falta de autoestima y depresión, así como menor motivación, capacidad de aprendizaje y memoria

El reemplazo adecuado y balanceado de testosteron,  
disminuye y mejora todos los problemas

Los problemas psicológicos que se derivan de las dificultades para alcanzar metas o la sensación de ser diferente frecuentemente se deben a una mala planeación, decisión y análisis. Esto puede ser reconocido y resuelto adecuadamente mediante un programa de apoyo Psicológico o Psiquiátrico para mejorar su proceso de pensamiento y evitar así la recurrencia de conductas inadecuadas.



## Condiciones médicas asociadas

El síndrome de Klinefelter se asocia con un aumento en el riesgo de presentar diferentes alteraciones a través de la vida, que si bien puede ser bajo, siempre es mayor al de la población general.

Por ello a cualquier edad se deben realizar visitas médicas regulares, cada 1 a 2 años, para descartar la ocurrencia de cualquiera de las alteraciones de mayor riesgo.

En los adultos existe mayor riesgo para desarrollar diabetes e hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto.

Hay a cualquier edad un mayor riesgo para desarrollar leucemia (un cáncer de los glóbulos blancos), así como tumores y cáncer de testículo, particularmente seminoma y teratoma.

Por ello es particularmente importante que si se detecta un aumento de volumen o un bulto o bola en los testículos, no se deje pasar tiempo y se acuda al médico.

Los tumores originados en el saco vitelino son raros, aparecen en la línea media del cuerpo y pueden presentarse en la infancia y la adolescencia.

La calidad del hueso depende de que exista una cantidad adecuada de hormonas sexuales, por lo que si las concentraciones de testosterona son bajas durante varios años, la densidad del hueso disminuye paulatinamente hasta causar osteoporosis. Es por ello importante que se confirme mediante estudios de laboratorio que las concentraciones de testosterona en sangre se encuentran dentro de límites normales (ya sea por producción espontánea o mediante tratamiento de reemplazo hormonal), y que se realice una densitometría ósea cada 2 a 5 años.

En la infancia y niñez el desarrollo de un hueso de buena calidad no depende de la producción de testosterona, por lo que no es necesario verificar la densidad mineral del hueso ni realizar densitometrías.

El cáncer de mama es muy poco frecuente en varones, sin embargo se ha reportado una mayor incidencia en sujetos con síndrome de Klinefelter, y fundamentalmente se ha observado en aquellos que no producen suficiente testosterona y/o no reciben un tratamiento de reemplazo hormonal adecuado. Sin embargo, si aparece ginecomastia persistente que no responde al uso de testosterona, debe evaluarse la extirpación quirúrgica.

# Manejo médico en niños y adolescentes

## Testículos no descendidos

Si uno o ambos testículos no ha descendido al año de edad, se debe intentar tratamiento hormonal o quirúrgico antes de que el niño cumpla dos años de edad y nunca después de los seis años de edad, para evitar daño funcional.

A pesar de que el testículo pueda tener una función baja, el descenso farmacológico o quirúrgico disminuye el riesgo de cáncer, y por otro lado permite que el o los testículos estén accesibles a la exploración física, lo que facilita la detección oportuna de tumoraciones o aumentos de volumen. Si bien la posibilidad de fertilidad espontánea es muy baja, el tratamiento farmacológico para aumentar la producción de espermatozoides en un sujeto con síndrome de Klinefelter requiere que los testículos no tengan un daño adicional condicionado por su permanencia en la cavidad abdominal.


Los problemas de conducta deben ser resueltos lo más tempranamente posible a través de la intervención de un Psicólogo o Psiquiatra especializados en niños, para evitar que existan antecedentes de éstos en su medio social, así como ayudarlos en la toma de decisiones. Cuando existen dificultades de aprendizaje, la ayuda planificada en horario extra escolar se debe organizar y coordinar para lograr el mayor beneficio.

## Tratamiento de reemplazo hormonal con testosterona en adolescentes

Si se demuestra que la producción de testosterona es normal al final de la niñez, la posibilidad de que la pubertad inicie de manera espontánea entre los 11 y 14 años es similar a la del resto de la población.

Si la pubertad se retrasa más allá de los 14 o 15 años se debe considerar el tratamiento de reemplazo hormonal con testosterona.

Mediciones del cuerpo, determinando si la estatura se encuentra dentro de lo esperado para las estaturas familiares, y exámenes en sangre para



cuantificar la concentración de testosterona ayudan a determinar el momento en que este tratamiento debe iniciarse.


Cuando se requiere el uso de testosterona para iniciar la pubertad, la dosis debe diseñarse para simular las concentraciones que se observan en sujetos con desarrollo espontáneo de la pubertad, con aumentos periódicos. Se puede iniciar por vía oral o parenteral, para terminar siempre con testosterona parenteral

Para el tratamiento a largo plazo y para las dosis altas de testosterona que se requieren en los estadios finales del desarrollo de la pubertad, se pueden utilizar inyecciones intramusculares con testosterona de depósito de vida media corta cada quince días a un mes o bien testosterona de depósito con vida media larga que se aplica hasta cada 12 semanas. La testosterona siempre debe inyectarse lentamente (durante 1 a 2 minutos) para evitar o disminuir la sensación de dolor.

Con la testosterona de depósito de vida media corta, se logran niveles altos en sangre después de 7 a 10 días de la aplicación para luego disminuir en los siguientes 10 a 14 días, por lo que en la vida adulta se puede requerir una aplicación cada 2 semanas.

De preferencia la periodicidad de aplicación debe evitar que existan elevaciones y disminuciones extremas en las concentraciones séricas de testosterona, y por ello puede ser benéfico el uso de testosterona de depósito de vida media larga.

Existen pellets subcutáneos de liberación sostenida de testosterona, que deben insertarse a nivel de abdomen o cadera, y que debido a que los gránulos que contienen la hormona se disuelven poco a poco por la temperatura corporal, liberan y mantienen una cantidad constante de testosterona en sangre similar a la necesaria en adultos durante aproximadamente 24 semanas, con la ventaja de evitar fluctuaciones en las concentraciones hormonales y espaciar las visitas al médico.



Los parches de testosterona se aplican en forma diaria, con la desventaja para los adolescentes de tener un tamaño grande, ser fácilmente identificados si se observa la región y requerirse por lo menos dos parches cada día. Se ha reportado irritación e incluso alergia a nivel del sitio de aplicación.

El gel de testosterona se aplica todos los días sobre la piel en la cantidad necesaria para simular las concentraciones de testosterona durante los diversos estadios de la pubertad o durante la vida adulta. Tiene la desventaja de que si el gel se ensucia puede ser visible a simple vista, y de que se requiere de aplicación diaria forzosamente, lo que dificulta la adherencia durante la adolescencia.

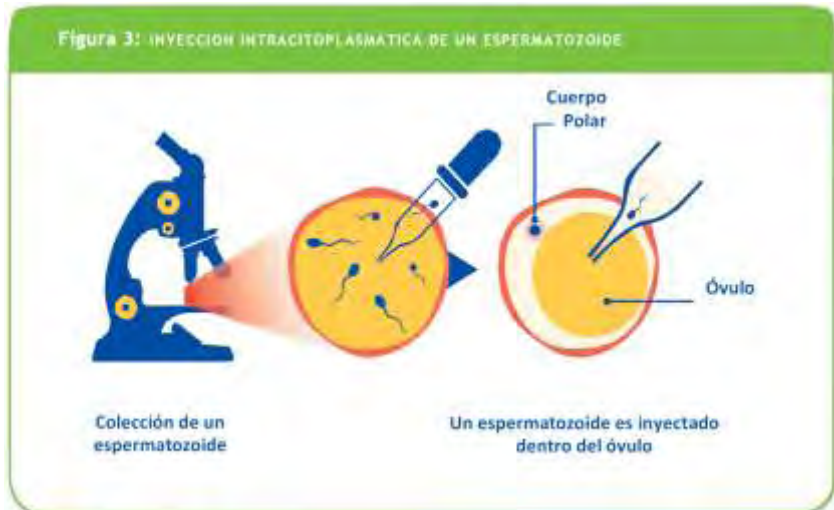
Verifique cual o cuales opciones para tratamiento hormonal de reemplazo existen en su País.



# Adulthood and fertility

In addition to the need to maintain an adequate replacement of testosterone in adult life, adults frequently have doubts about the possibility of having children, as in the past this was practically null except for those with a chromosomal mosaic who despite having a reduced number of spermatozoa are occasionally fertile.

In the present, the intracytoplasmic injection of spermatozoa into the egg (ICSI for its acronym in English "Intra-Cytoplasmic Sperm Injection") allows the fertilization of an egg with a single spermatozoa of the subject. The first step consists in collecting at least one spermatozoa from the ejaculate with the help of a microscope. Subsequently, using a very thin tube and with the help of the microscope, this spermatozoa is used to fertilize in vitro the egg, which is deposited in the Fallopian tube through the transfer of the gamete into the Fallopian tube (GIFT for its acronym in English "Gamete Intra-Fallopian transfer").



De esta manera se han logrado embarazos y nacimientos exitosos. Además, en todos los casos el cariotipo de los productos ha sido completamente normal (46XY para varones y 46XX para mujeres) y el riesgo de que existan alteraciones cromosómicas es menor que el observado en otras parejas que utilizan la misma técnica.



Aunque la experiencia es aun escasa, esta técnica debe ser informada y considerada en todos los afectados por el síndrome de Klinefelter.

"La posibilidad de que se logre un número suficiente de espermatozoides para que la técnica sea exitosa, es aún cuestionable."



## Otros problemas médicos

El riesgo de enfermedades autoinmunes, osteoporosis y cáncer es relativamente bajo, pero es importante que el Endocrinólogo Pediátrico encargado del niño esté consciente de todos ellos, para que evalúe si cada 2 años o menos se deben realizar estudios de laboratorio para determinar la concentración de azúcar en sangre, el funcionamiento de la glándula tiroides, el número de glóbulos blancos en la sangre y los niveles de marcadores tumorales. La consulta con el médico se recomienda cada 6 a 12 meses hasta la pubertad y cada año durante la vida adulta.

Cuando el niño con síndrome de Klinefelter es transferido a la atención de un Endocrinólogo de adultos, es muy importante dialogar con éste para informarle del estado del paciente, del tratamiento utilizado hasta ese momento, de las necesidades a futuro y acordar la periodicidad de la consulta médica y de los estudios de laboratorio, ya que no todos los médicos de adultos están conscientes o actualizados sobre los problemas que se pueden presentar en el adulto.

# Preguntas y respuestas

## ¿Un niño con síndrome de Klinefelter es realmente un varón?

Sí. El cromosoma X extra no produce una apariencia femenina y por lo tanto el aspecto de los niños es desde el nacimiento similar al de varones con cariotipo XY, aunque algunos pueden tener uno o ambos testículos no descendidos. El pene es normal y por las características físicas es imposible diferenciarlo de otros varones no afectados.

## ¿El cromosoma X extra produce una apariencia femenina?

No. El cromosoma X extra produce daño en la función de los testículos, y la falta de producción de testosterona durante la pubertad es responsable de que exista menor desarrollo de masa muscular (particularmente en la mitad superior del cuerpo), que la anchura de los hombros sea discretamente menor y la de la cadera mayor, y que la acumulación de grasa en abdomen sea mayor. También puede ser responsable del desarrollo de tejido mamario durante la pubertad y la vida adulta (ginecomastia). Todas estas características se pueden evitar si se administra testosterona a dosis adecuada durante y después de la pubertad, por lo que la conformación corporal es casi idéntica a la de un varón no afectado.

## ¿Un niño con síndrome de Klinefelter tiene una inteligencia normal?

Aunque no existe retraso mental, es frecuente que tengan problemas para cursar la preparatoria o educación terciaria, debido a que presentan problemas de aprendizaje en algunas áreas, que pueden agravarse cuando existen trastornos de la conducta y del talante emocional. Si estos problemas se identifican oportunamente y se recibe tratamiento y ayuda permanente, mejora mucho el desempeño escolar, es probable que superen la preparatoria o educación terciaria e incluso puedan cursar estudios superiores.

Muchos tienen talentos diferentes, por lo que es importante buscarlos, encontrarlos y aconsejar como desarrollarlos, ya que esto puede definir las áreas de oportunidad y la preparación para desarrollar un trabajo remunerado en la vida adulta.



### ¿La pubertad se desarrolla normalmente?

Existen muchas variaciones, desde pacientes que desarrollan la pubertad de manera espontánea, aquellos que la inician pero que requieren terapia hormonal de reemplazo para terminarla, hasta aquellos que no la inician y requieren terapia hormonal de reemplazo para iniciarla, mantener su progresión y lograr un desarrollo sexual completo.

### ¿Es normal la función sexual en el síndrome de Klinefelter?


La función sexual no siempre correlaciona con los niveles de testosterona en sangre en los jóvenes, por lo que no es raro que no requieran reemplazo hormonal en esta etapa de la vida para mantener una función sexual normal. Sin embargo, conforme progresa la edad es mayor la posibilidad de que se necesite aplicación periódica de testosterona para mantener una función sexual normal. Si no se inició tratamiento, éste es insuficiente o se suspendió, y la función sexual se deteriora, la aplicación de testosterona en dosis y con una periodicidad adecuada restaura totalmente la función sexual. Debe considerarse que la testosterona no mejorará la formación de espermatozoides a ninguna edad.

### ¿Los niños con síndrome de Klinefelter son altos?

Sí, la mayoría tienen una estatura mayor a la esperada para la edad de acuerdo a las estaturas de los padres, y no es raro que su talla se encuentre por arriba de la media o promedio de la población, pero es poco frecuente que sean extremadamente altos.

### ¿Cuándo se le debe explicar a un niño que tiene síndrome de Klinefelter?

A los niños se les deben dar explicaciones acordes con su capacidad de comprensión, pero no se debe tener miedo de explicarles que es lo que les pasa, sobre todo cuando preguntan porque tienen que acudir de manera periódica con el Endocrinólogo Pediátrico o al Psicólogo o Psiquiatra cuando requieren ayuda para mejorar los trastornos del carácter o las dificultades de aprendizaje.



En condiciones ideales, la explicación no debe retardarse más allá del momento en el que se inicia el tratamiento hormonal de reemplazo para inducir, mantener y/o completar el desarrollo de la pubertad. Ocultar la enfermedad puede producir ansiedad tanto en el niño como en sus padres, además de que la falta de información o cuando ésta es incompleta o errónea, permite que se produzcan ideas equivocadas y/o problemas imaginarios que dificultan la comprensión posterior de su problema.

Muchos de los problemas que se asocian con el síndrome de Klinefelter pueden resolverse con tratamiento adecuado, y el conocer los riesgos a los que están expuestos facilita la cooperación del paciente para la vigilancia y la detección oportuna.

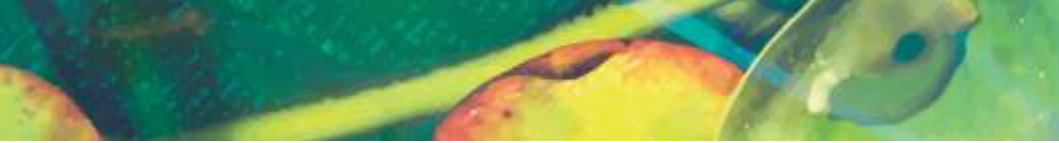
Mucha gente e incluso muchos médicos no están enterados de la existencia de técnicas que posibilitan la fertilidad en sujetos con síndrome de Klinefelter. Platicar al respecto disminuye de manera muy notable la ansiedad y las preocupaciones sobre su futuro, y mejora notablemente la autoimagen.

### ¿A quién se le debe informar sobre el diagnóstico?

El propio afectado, sus padres y los médicos que lo tratan por cualquier condición, deben ser informados sobre el diagnóstico. La decisión de platicar con familiares o amigos debe ser tomada por el propio paciente y sus padres.

Para alguna gente es difícil comprender las implicaciones y diferencias relacionadas con los cromosoma sexuales, y pueden erróneamente pensar que la identidad de género y las preferencias sexuales se encuentran afectadas, por lo que cuando se platica sobre ello es recomendable hacerlo en privado y con el tiempo suficiente para aclarar las ideas y evitar que se estigmatice de manera innecesaria a un niño, adolescente o adulto.

Cuando por las dificultades de aprendizaje o los trastornos de conducta se necesita informar sobre el diagnóstico a profesores, entrenadores deportivos, o a otras personas relacionadas con actividades frecuentes y/o prolongadas del niño, lo más conveniente es que se reúna la familia con el Endocrinólogo Pediátrico para suministrar una información breve, concisa, precisa y correcta. Los problemas sobre fertilidad probablemente sólo deben



ser comentados con la pareja permanente y nunca es conveniente hablar de ello a amigos o parejas ocasionales.

### ¿Porqué aumenta el riesgo de osteoporosis?

La testosterona, a partir de la pubertad, es indispensable para mantener la calidad del hueso al regular el depósito de calcio y otros minerales en su interior y mantener el grosor de la capa externa. Por ello si los niveles de testosterona se mantienen por debajo de los requerimientos corporales, se puede desarrollar osteoporosis, lo que aumenta el riesgo de fracturas, particularmente de las vértebras, y se asocia a incapacidad y dolor crónico. Es por ello indispensable vigilar la densidad mineral ósea en la vida adulta.

### ¿Es normal la expectativa de vida?

No hay ninguna evidencia que sugiera que la expectativa de vida se encuentra reducida, aunque el desarrollo de diabetes mellitus, leucemia o linfoma, pueden comprometer la sobrevida.

### ¿Qué especialista debe de atender a un adulto con síndrome de Klinefelter?

Idealmente lo debe hacer un Endocrinólogo de adultos, el cual debe recibir toda la información necesaria tanto verbal como por escrito por parte del Pediatra y del Endocrinólogo Pediátrico, para garantizar así que el plan de tratamiento y de vigilancia se continúen de manera adecuada. No todos los especialistas en Medicina Interna de Adultos están informados y por lo tanto capacitados para manejar esta condición, y entre los Médicos de primer contacto es frecuente que la información sea francamente escasa, si no es que incompleta o incluso equivocada.

### ¿Los padres de edad avanzada tienen más riesgo de gestar a un niño con síndrome de Klinefelter?

No existe ninguna asociación con la edad del padre ni de la madre al momento de iniciar la gestación.







# Glosario

## Adolescencia

Período de desarrollo entre el inicio de la pubertad y la adultez

## Cromosoma

Estructura en forma de hilo en que se organizan los genes que contienen el material genético (DNA). En los humanos cada célula contiene 23 pares de cromosomas, uno de los cuales corresponde a los cromosomas sexuales. Los genes contienen la información responsable del desarrollo así como de la estructura y función del cuerpo y del aspecto externo de cada individuo

## Cromosoma "X"

Cromosoma sexual de las mujeres

## Cromosoma "Y"

Cromosoma sexual de los varones

## Crónico

Condición o enfermedad que persiste por un período largo de tiempo, a veces durante el resto de la vida de un individuo

## Diabetes

Cualquier alteración del metabolismo que se manifiesta por sed intensa con ingesta de grandes cantidades de líquidos y orina abundante.

## Endocrinólogo

Médico especializado en trastornos de las glándulas endócrinas y de las hormonas

## Enfermedad autoinmune

Patología causada por el desarrollo de una respuesta inmune normal pero dirigida equivocadamente contra tejidos normales del cuerpo



## Eyaculado

Líquidos de origen testicular, prostático y seminal eyectado a través de la uretra.

## Fertilización in Vitro (IVF)

Técnica para fertilizar un óvulo fuera del cuerpo de una mujer, asegurar su sobrevivida y crecimiento, y después depositarlo en el útero.

## Glucosa

Azúcar que circula normalmente en la sangre de los humanos, y que puede encontrarse en concentraciones normales, altas o bajas.

## Hipogonadismo

Disminución en la producción de hormonas sexuales por las gónadas causado por daño estructural del testículo o del ovario, o por falta del mensaje proveniente del hipotálamo o de la glándula hipófisis o pituitaria.

## Hipotiroidismo

Disminución de la función de la glándula tiroides, frecuentemente causado en adultos por un proceso inflamatorio crónico.

## Hormonas

Substancias químicas producidas y liberadas por las glándulas endócrinas, que se encuentran en la sangre para llevar mensajes de una célula a otra, que estimulan el crecimiento y el desarrollo sexual y que ayudan a regular el metabolismo del cuerpo. Normalmente el cuerpo controla muy cuidadosamente la producción y la liberación de las hormonas, ya que cualquier déficit o exceso puede alterar el delicado balance funcional del cuerpo.

## Infertilidad

Incapacidad para engendrar hijos en varones o en mujeres

## Inyección intra-citoplasmática de un espermatozoide (ICSI)

Método que inyecta un espermatozoide en el citoplasma de un óvulo para resolver problemas de fertilidad



### Intramuscular

Inyección depositada en el tejido muscular

### Leucemia

Enfermedad maligna en la que se produce un exceso de glóbulos blancos (leucocitos)

### Linfoma

Tumor maligno de los ganglios linfáticos

### Mosaico cromosómico

Cuando algunas células del organismo contienen los 46 cromosomas normales (46,XX o 46,XY), pero en otras falta o sobra un cromosoma (46,XY/47,XXY)

### Osteoporosis

Condición caracterizada por huesos frágiles por tener poco contenido de calcio

### Pediatra

Médico especializado en enfermedades de los niños

### Próstata

Glándula pequeña de forma cónica que se localiza en la base de la vejiga de los varones y rodea la primera parte de la uretra

### Pubertad

Etapa entre la niñez y la vida adulta en la que se producen cambios funcionales y estructurales que permiten el desarrollo final de la capacidad reproductiva

### Seminoma

Tumor maligno de los testículos

### Subcutáneo

Bajo la piel



## Teratoma

Tumor (generalmente maligno) que se origina en el tejido embrionario y que se localiza muy frecuentemente en los testículos o los ovarios.

## Testículos

Glándulas reproductivas de los varones en las que se produce testosterona y espermatozoides (las células reproductivas masculinas)

## Testículos no descendidos (criptorquidia)

Condición en la que uno o ambos testículos no descienden dentro del escroto y permanecen en el interior del abdomen o en el canal inguinal

## Testosterona

La hormona sexual masculina más potente, producida en los testículos y que controla el desarrollo y la función sexual de los varones

## Tiroides

Glándula que rodea la tráquea y que produce a la hormona tiroxina, que regula la velocidad del metabolismo

## Transferencia de gametos dentro de las trompas de Falopio (GIFT)

Técnica mediante la cual el óvulo y el esperma son transferidos a una de las trompas de Falopio para permitir que la fertilización se lleve a cabo en ese sitio, simulando lo que sucede de manera natural

## Tratamiento de reemplazo hormonal

Uso de una hormona natural o sintética para simular sus efectos en el cuerpo

## Tumor del saco vitelino

Forma rara de cáncer que se localiza en la línea media del cuerpo

## Virilización

Cambios que se producen de la niñez a la vida adulta en el aspecto físico, y que se deben al efecto de hormonas masculinas



# Asociaciones Latinoamericanas

Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica

[www.slep.com.br](http://www.slep.com.br)

Asociación Argentina de Endocrinología Pediátrica

[www.adepargentina.org.ar](http://www.adepargentina.org.ar)

Sociedad Boliviana de Endocrinología y Metabolismo

[www.sbemn.org](http://www.sbemn.org)

Sociedad Brasileña de Endocrinología Pediátrica

[www.endocrino.org.br/endocrinologia-pediatria](http://www.endocrino.org.br/endocrinologia-pediatria)

Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo

[www.soched.cl](http://www.soched.cl)

Sociedad Colombiana de Endocrinología Pediátrica

[www.asoendopediatria.com](http://www.asoendopediatria.com)

Sociedad Cubana de Endocrinología

[www.ecured.cu](http://www.ecured.cu)

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

[www.sodenn.org.do](http://www.sodenn.org.do)

Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología Pediátrica

[www.bago.com.ec](http://www.bago.com.ec)

Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica

[www.smep.org.mx](http://www.smep.org.mx)

Sociedad Peruana de Endocrinología

[www.endocrinoperu.org](http://www.endocrinoperu.org)

Sociedad Uruguaya de Endocrinología y Metabolismo

[www.endosuem.org.uy](http://www.endosuem.org.uy)

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

[www.svemonline.org](http://www.svemonline.org)



# Organizaciones de ayuda

## Andrology Australia

c/o Monash Institute of Medical Research

PO Box 5418, Clayton, VIC 3168

Australia

[www.andrologyaustralia.org](http://www.andrologyaustralia.org)

## Australian Klinefelter Syndrome Support Groups

[www.klinefeltersyndrome.org/australia.htm](http://www.klinefeltersyndrome.org/australia.htm)

## The American Association for Klinefelter Syndrome

[www.aaksis.org](http://www.aaksis.org)

## Klinefelter's Syndrome Association UK

[www.klinefelter.org.uk](http://www.klinefelter.org.uk)

# Referencias

Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG), <http://www.apeg.org.au>

Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, Volume 1, McGraw Hill, New York, pages 2215-16.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlage, Lancet, 2004, Vol 364, pages 273-83.

Abramsky L, Chapple J, 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XXY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling, abstract Pub Med, Prenat Diagn, 1998 Mar, 18(3), pages 303-4, accessed July 2005.

Kamichke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlage, Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome, abstract Pub Med, J Androl 2003, Jan-Feb;24 (1), pages 41-8, accessed July 2005.

Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, et al, Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions, abstract Pub Med, Genet Med 2003, Nov-Dec; 5(6), pages 460-8, accessed July 2005.

[www.aaa.dk/Turner/engelsk/kline.htm](http://www.aaa.dk/Turner/engelsk/kline.htm), Klinefelter's syndrome an orientation, pages 1-12, accessed July 2005. Website no longer exists


Muller J, Skakkebaek NE, Ratcliffe SG, Quantified testicular histology in boys with sex chromosome abnormalities, abstract Pub Med, J Journal Androl, 1995, April 18(2), pages 57-62, accessed July 2005.

Salbenblatt , Blender B, Puck M, Robinson A, Faiman C, Winter J, Pituitary-Gonadal Function in Klinefelter Syndrome before and during Puberty, Paediatric Research, 1985, Vol 19, No 1, pages 82-86.

Raboch J, Pietrucha S, Raboch J, Serum testosterone levels and coital activity in men with somatosexual disorders, abstract Pub Med, Neuro Endocrinol Lett, 2003, Oct; 24(5), pages 321-4.

Arce B, Padron S, Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome, abstract Pub Med, Reproduction, 1980, Apr-Jun, 4(2), pages 177-84.





Grabski J, Pusch H, Schirren C, et al, Clinical, endocrinological, histological and chromosomal investigations on Klinefelter's syndrome, abstract Pub med, *Andrologia*, 1979 May-Jun, 11(3), pages 182-96.

Govender D, Pillay SV, Mediastinal immature teratoma with yolk sac tumour and myelomonocytic leukemia associated with Klinefelter's syndrome, abstract Pub Med, *Int J Surg Pathol*, 2002, Apr, 10(2), pages 157-62.

Christiansen P, Anderson AM, Skakkebaek NE, Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome, abstract Pub Med, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, Feb, 88(2), pages 888-91.


Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C, Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome; a critical review, *Fertility and Sterility*, Vol 82, 4, Oct 2004, pages 775-79.

Sher E, Migeon C, Berkovitz G, Evaluation of Boys with Marked Breast Development at Puberty, *Clinical Paediatrics*, 1998, pages 367-71.

Bojesen A, Juul S, Gravholt C, Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88(2), pages 622-26.

MIMS Australia 2010, Testosterone Implants (eMIMS accessed 21 Feb 2010).  
MIMS Australia 2010, Sustanon 100 and 250 (eMIMS accessed 21 Feb 2010).

Oxford Textbook of Medicine, 1996, Third Edition, Volume 3, pages 1687 and 3067.



Merck Serono se siente orgulloso de hacerle llegar este libro de la serie educativa *Las Hormonas y Yo*. Es nuestra intención proveer a los lectores con material que permita mejorar la comprensión de temas relacionados con trastornos endócrinos en niños. Esperamos que ustedes encuentren de valor este recurso de ayuda.

Por favor pregúntele a su médico o enfermera sobre información adicional que pueda estar accesible para usted.

## La serie *Las hormonas y Yo* incluye:

1. Problemas de crecimiento en niños
2. Síndrome de Turner
3. Craniofaringioma
4. Diabetes Insípida
5. Pubertad y sus problemas
6. Pubertad retrasada
7. Deficiencia hormonal múltiple de la hipófisis
8. Hiperplasia adrenal congénita
9. Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos
10. Manejo de situaciones de emergencia o situaciones de estrés en las que existe hipoglucemia o deficiencia de cortisol
11. Retraso de crecimiento intrauterino
12. Hipotiroidismo congénito
13. Síndrome de Klinefelter

©2011MerckSeronoAustralia

Ninguna parte de este libro puede ser reproducido en ninguna forma sin el consentimiento previo por escrito.

# ACLARACION

Se debe dialogar con un profesional de la salud adecuado

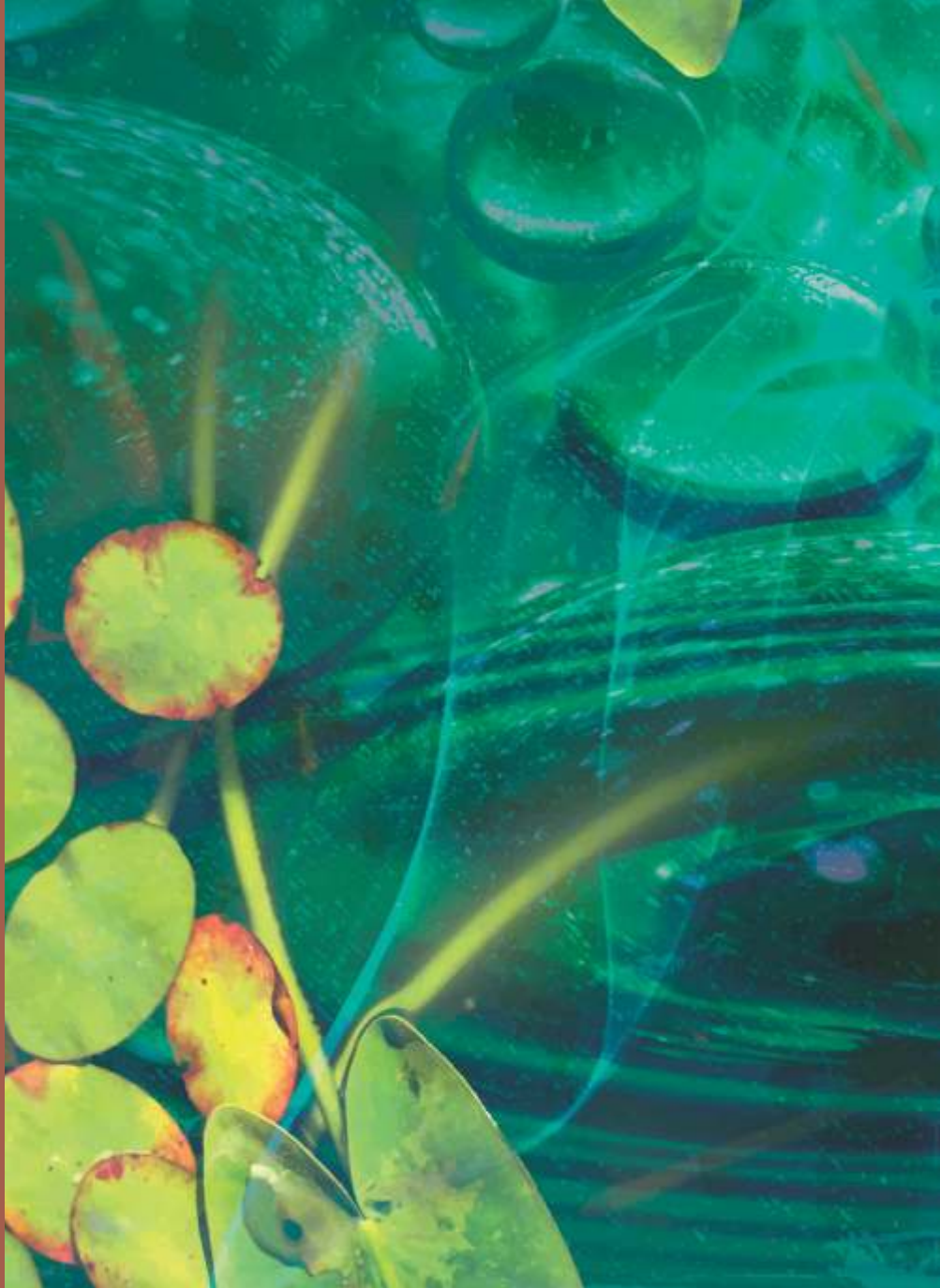
La información contenida en este libro es solo una guía general y no debe usarse en sustitución de cualquier información ni explicación del médico.

Cualquier información médica contenida en este libro no intenta ser un sustituto del informe del médico. Usted debe consultar con el profesional adecuado encargado de su salud sobre (1) cualquier problema específico o problema que requiere dicha información antes de tomar ninguna decisión; o (2) obtener mayor información o dialogar con el profesional de la salud adecuado sobre sus dudas y preocupaciones.

A pesar de que hemos tomado un número razonable de etapas para asegurar que el contenido de este libro contenga términos entendibles de acuerdo a las normas de Serono Symposia Internacional, Serono Australia Pty y Serono S. A. (y sus respectivos directivos y empleados), así como la opinión de todas las personas involucradas en el texto, desarrollo, publicación y distribución, patrocinio y apoyo en representación de diversas Asociaciones Médicas, no podemos hacernos responsables de (1) cualquier error u omisión contenido en este libro; (2) garantizar ni comprometernos a que cualquier otra persona exprese una opinión diferente a la contenida en el libro (sin limitación de oportunidad, soporte económico, precisión, corrección, complemento o actualización con cualquier propósito en particular, del libro o su contenido); (3) los resultados de cualquier acción de comisión u omisión tomada en base al contenido de este libro; (4) prometer que la interpretación de ningún médico, profesional u otros servicios o consejeros concuerde con el contenido del libro; (5) que se expresen de manera personal o institucional opiniones, aclaraciones o responsabilidades diferentes a las expresadas en cualquier parte del libro o en todo su contenido

Merck Serono Australia Pty Ltd  
ABN 72 006 900 830  
Unit 3-4, 25 Frenchs Forest Road East  
Frenchs Forest NSW 2086 AUSTRALIA  
MET-JUN-12-ANZ-22





**Merck Serono**  
Living science, transforming lives

Merck Serono is a  
division of Merck

