

Hipogonadismo: diagnóstico y tratamiento

P. Martul

Jefe de Sección. Sección de Endocrinología Pediátrica. Profesor Asociado. Universidad del País Vasco. Hospital de Cruces. Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 59-62)

Sigue siendo práctica y eficaz la diferenciación de los hipogonadismos en hipergonadotrópicos (con fallo de función en la gónada) e hipogonadotrópicos (con fallo en hipotálamo y/o hipófisis). La deficiencia puede ser total o parcial y afectar a una o ambas funciones gonadales (producción de esteroides y germinal). Las causas son muy variadas. En la tabla 1 se han recopilado las principales de origen hipogonadotrópico, aunque algunas de ellas raramente se observan durante la infancia (p. ej., hiperprolactinemia) y en la tabla 2 las de origen hipergonadotrópico.

Dentro del apartado de "idiopático" poco a poco se van dilucidando las causas y, así, con la ayuda de la biología molecular se encuentran mutaciones del gen del receptor de GnRH, de β LH o alteraciones del gen DAX 1.

Por otra parte debe tenerse en cuenta que en diferentes síndromes puede aparecer un hipogonadismo hipogonadotrópico (tabla 3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La ausencia de datos clínicos de hipogonadismo durante la infancia es la regla. Tan sólo la presencia de micropene o criptorquidia en algún varón puede hacer sospechar de la existencia de un hipogonadismo, pero ni es patognomónica (se da también en el déficit de GH y en otras situaciones no hormonalmente deficitarias), ni su ausencia excluye la deficiencia gonadal. Por lo tanto, y si se descarta la sospecha del hipogonadismo por otras características asociadas (p. ej., diversos síndromes, alteraciones evidentes: tumoraciones o radioterapia hipotálamo-hipofisaria), sólo el retraso de aparición de la pubertad será la primera indicación de una deficiencia de estas características. Sin embargo, aquí se produce el principal problema para alcanzar un diagnóstico temprano al resultar muy difícil distinguirlo de una variante normal del desarrollo: el retraso constitucional del crecimiento y adolescencia.

Respecto al hipogonadismo hipogonadotrópico los estudios hormonales son escasamente discriminitorios en la época previa a la pubertad por lo que el momento en que se realiza el diagnóstico, y por lo tanto el inicio del trata-

TABLA 1. Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico

Panhipopituitarismo
Idiopático
Tumoración hipofisaria o hipotalámica
Misceláneo
Enfermedad granulomatosa
Traumatismo
Vasculitis
Infarto
Hemocromatosis
Deficiencia aislada de gonadotrofinas
Síndrome de Kallman y variantes
Hipogonadismo hipotalámico idiopático
Deficiencia aislada de LH
Deficiencia aislada de FSH
Hipoplasia adrenal congénita ligada al cromosoma X
Defectos de desarrollo de la línea media
Síndromes con diversas malformaciones (tabla 2)
Prader-Willi
Laurence-Moon-Bardet-Biedl
Alteraciones sistémicas
Deficiencias nutritivas
Enfermedades crónicas
Ponderales: desnutrición severa y obesidad mórbida
Yatrogenia
Farmacológica
Radioterápica
Quirúrgica
Hiperprolactinemia
Ejercicio físico de alta competición
Retraso constitucional de la pubertad (?)

miento, suele ser tardío. La ausencia de caracteres sexuales secundarios, junto con un tamaño infantil de las gónadas (por palpación testicular o ecografía ovárica), es suficiente para valorar una situación prepuberal. En todo caso, la confirmación, según el sexo, de bajos niveles de testosterona circulante, o de estrógenos (directamente o por citología vaginal/vesical), permiten una sencilla, fácil y rápida comprobación. No debe olvidarse que en relación a la causa del hipogonadismo (p. ej., una tumoración hipofisa-

Correspondencia: Dr. P. Martul. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo (Vizcaya).

TABLA 2. **Causas de hipogonadismo hipergonadotrópico**

Anomalías de los cromosomas sexuales
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
Disgenesias gonadales
Alteraciones de la síntesis de los esteroides sexuales y de los receptores
Alteraciones enzimáticas
Deficiencia de 5 alfa reductasa
Insensibilidad parcial a los andrógenos
Anorquia
Castración quirúrgica, traumática o yatrogénica
Orquitis y torsión bilaterales
Testículos rudimentarios
Ooforitis autoinmune o infecciosa
Ausencia de ovarios por: castración quirúrgica, traumática, o yatrogénica
Galactosemia
Síndromes polimalformativos

TABLA 3. **Hipogonadismo hipogonadotrópico en diversos síndromes**

Anemia de Fanconi	Displasia ósea, talla baja, pancitopenia, alteraciones cromosómicas
Ataxia cerebelosa familiar	Ataxia de Friedrich, pecho excavado, pies cavos, bloqueo incompleto de rama derecha
Biemond	Obesidad, retraso mental, coloboma de iris, polidactilia
Borjesson	Obesidad, talla baja, retraso mental, convulsiones
Carpenter	Obesidad, retraso mental, polidactilia y sindactilia, acrocefalia, facies peculiar
Disqueratosis congénita	Hiperpigmentación, atrofia de piel, distrofia ungueal, anemia aplásica, trombocitopenia
Kraus-Rupert	Retraso mental, microcefalia, sindactilia en pies
Laurence-Moon-Bardet-Biedl	Retinitis pigmentosa, obesidad, sindactilia y polidactilia.
Prader-Willi	Hipotonía, retraso mental y obesidad
Richard-Rundle	Retraso mental, ataxia troncal, cifosis progresiva, cetoaciduria
Rothmund-Thomson	Retraso mental, cataratas, alopecia

ria) una pubertad incipiente o media puede detenerse y la apariencia clínica resultar equívoca si no se valora su falta de progresión.

Entre las pruebas de diagnóstico más eficaces se encuentran la estimulación de gonadotrofinas por medio de GnRH y la valoración de la secreción espontánea de LH. Es fundamental realizarlas adecuadamente así como establecer una adecuada interpretación. Mucho más difícil, a

cualquier edad, es objetivar una anosmia (síndrome de Kallmann), más aún si es parcial.

En los casos de hipogonadismo hipergonadotrópico puede encontrarse en ciertos periodos a lo largo de la infancia niveles elevados de gonadotrofinas basales y que tras estímulo con GnRH muestran una respuesta más elevada de lo normal. Sin embargo, lo más habitual es encontrarse con niveles propios de la infancia al realizar las determinaciones basales. Recientemente se ha demostrado por medio de una técnica muy sensible que no era cierta la pretendida ausencia de estradiol en las niñas, por lo que si se consigue generalizar su empleo será un arma valiosa de diagnóstico durante la infancia.

TRATAMIENTO

Va encaminado a producir el desarrollo y después el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, el crecimiento estatural puberal, alcanzar el máximo posible de masa ósea, conseguir una libido y relaciones sexuales adecuadas e incluso conseguir la fertilidad.

En varones se puede empezar empleando HCG y pasar posteriormente a testosterona o desde un principio emplear este último preparado. Con el empleo de HCG se consigue un aumento del tamaño testicular (junto con secreción de testosterona y leve maduración seminífera). Si se emplea testosterona desde un principio por supuesto el tamaño testicular no aumentará. Ha de tenerse en cuenta la trascendencia psicológica que puede representar el aumento del tamaño testicular durante la adolescencia. Existen diversas pautas igualmente eficaces aunque es recomendable emplear siempre la misma para conocer sus limitaciones, problemas y evolución. Cuando el diagnóstico se realiza en la infancia se iniciará el tratamiento cuando la edad ósea sea aquella en la que habitualmente se inicia la maduración gonadal: hacia los 11 o 12 años. Puede también utilizarse FSH para aumentar aún más el tamaño testicular aunque la relación coste/eficacia está por evaluar (una vez que ya se ha alcanzado un apropiado tamaño testicular con medios más sencillos y económicos).

El empleo de una preparación de testosterona de larga duración disminuye las molestias y mejora el cumplimiento del tratamiento, lo que resulta de gran importancia cuando, como en esta situación, se trata de realizarlo de forma continua durante toda la vida. Cipionato (ciclopentilpropionato) o más aún el enantato (heptanoato) de testosterona, en inyección intramuscular cada 2-3 semanas son ampliamente usados. Comenzando con 25-50 mg cada 3 semanas, a continuación cada 2 semanas, para posteriormente (en unos 6-12 meses) elevar la dosis a 100 mg cada 2-3 semanas durante otros 6-12 meses, y pasar a 250 mg cada 2-3 semanas de forma definitiva. Esta última dosis parece la más eficaz para mantener unas concentraciones plasmáticas de testosterona si se extrapolan los resultados obtenidos en el hipogonadismo hipergonadotró-

pico en el cual la disminución de los niveles circulantes de LH sirven para valorar el efecto biológico.

Los efectos colaterales secundarios cuando se inicia esta terapia en un adulto no aparecen en este momento de la vida: alteraciones vesicales secundarias a hipertrofia de la próstata, alteraciones hepáticas, etc. La aparición de una leve ginecomastia no debe ser preocupante dado que también tiene lugar en la pubertad espontánea, pero si es intensa es recomendable disminuir la dosis de testosterona y elevarla de forma más lenta. Se advertirá la aparición o aumento de frecuencia de erecciones penéneas pero de nuevo sólo se disminuirá la dosis si se hacen muy incómodas. Si el paciente ha sido tratado previamente con HCG, o la aparición del hipogonadismo es reciente, y tuvo lugar durante o al final de la época de virilización, la dosis y pauta de tratamiento se iniciará en relación al grado de desarrollo ya alcanzado.

Otra forma de administración de testosterona, la transdérmica, hasta el momento no ha demostrado ser útil para producir la pubertad pues los parches que se emplean requieren colocarse en el escroto, donde se logra el máximo de absorción, pero precisan una amplia superficie de contacto (que todavía no existe en el periodo prepuberal) para conseguir un aceptable grado de eficacia. La aparición muy reciente de parches con adecuada absorción en cualquier zona de la piel representa una nueva posibilidad a tener en cuenta. El empleo de testosterona no impide una adecuada respuesta de HCG, de HMG o de GnRH si en algún momento se precisa utilizarlas. Así, para inducir la espermatogénesis se recomienda una pauta de 2.500 a 3.000 U.I. de HCG por semana durante unos 6 meses a la que se añade HMG (75 U.I. 3 veces por semana) de 6 a 12 meses más. Aunque los túbulos seminíferos pueden madurar adecuadamente por la acción local de la testosterona segregada por acción de la HCG, en la mayoría de los casos sólo se logra la fertilidad al sumarse la acción FSH (o la similar de HMG).

Se ha empleado GnRH en los hipogonadismos de origen hipotalámico consiguiendo una respuesta adecuada en cuanto a virilización y espermatogénesis, pero la escasa experiencia, más la compleja administración y el precio más elevado junto con los buenos resultados obtenidos con el tratamiento antes indicado (HCG + HMG o FSH) hacen que su utilización sea poco habitual.

En las mujeres no está indicado el tratamiento con HCG de forma permanente ni para iniciar la pubertad, porque una excesiva estimulación puede provocar la aparición de serios problemas: ascitis, oliguria, hemoconcentración, insuficiencia renal, hipercoagulabilidad, aumento del tamaño ovárico con quistes e incluso rotura ovárica con cuadro de abdomen agudo. El tratamiento de elección para iniciar la pubertad recae en los estrógenos. Tal y como se señaló para los varones, es recomendable que la pauta de tratamiento se inicie con dosis bajas para elevarlas gradualmente, imitando en tiempo y concentraciones hormonales a la

evolución puberal fisiológica. Se pueden emplear estrógenos conjugados o estradiol por vía intramuscular, con inyecciones mensuales, pero resulta práctico, eficaz y con un previsible buen cumplimiento, el empleo de una solución de etinil-estradiol por vía oral en dosis diaria de 50 nanogramos por kilo de peso corporal, para elevarla en 3-6 meses a 100 nanogramos. Dosis iniciales más altas suelen producir molestias en mamas (aunque moderadas y pasajeras) y un aumento inadecuado de la maduración ósea que puede provocar un deterioro de la talla final. Si se ha llegado al diagnóstico a tiempo puede comenzarse el tratamiento a los 11-12 años de edad con valoración diferente en ciertas situaciones como el síndrome de Turner. Tras un tratamiento de 2-3 años con las dosis citadas se aconseja duplicar la dosis de etinil-estradiol anualmente hasta la menarquia. A partir de ese momento se pasa a tratamiento cíclico de estrógenos y progesterona en la forma habitual: durante 3 semanas con pausas de una semana entre cada ciclo. Con ello se logrará un adecuado desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, aparición y mantenimiento de menstruaciones y un adecuado estado metabólico (fundamental para conseguir una masa ósea apropiada para el resto de la vida).

Se puede realizar una estrogenización adecuada empleando GnRH en aquellas mujeres con defecto hipotalámico. La dosis inicial es la mitad de la usada en los varones, y en este caso el seguimiento se puede realizar clínica, citológica y hormonalmente, así como por ecografía pélvica al presentar un aumento de tamaño de útero y ovarios similar al que se produce espontáneamente en las mujeres eugonadales.

Existen diferentes pautas de tratamiento para lograr la fertilidad usando HCG, HMG, FSH o GnRH de forma pulsátil, que no son objeto de esta presentación.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Henkin RI, Bartter FC Studies on olfactory thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: The role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *J Clin Invest* 1966; 45: 1631-1639.
2. Schwanzel-Fukuda M, Abraham S, Crossin KL, Edelman GM, Pfaff DW. Immunocytochemical demonstration of neural cell adhesion molecule (NCAM) along the migration route of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in mice *J Comp Neurol* 1992; 321: 1-18.
3. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW: Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res* 1989; 6: 311-326.
4. Sunohara N, Sakuragawa N, Satoyoshi E, Tanae A, Shapiro IJ. A new syndrome of anosmia, ichthyosis, hypogonadism, and various neurological manifestations with deficiency of steroid sulfatase and arylsulfatase C. *Ann Neurol* 1986; 19: 174-181.
5. Hardelin JP, Levilliers J, Young J, Pholsena M, Legouis R, Kirk J, Bouloux P, Petit C, Schaison G. Xp 22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 827-831.

6. Franchimont P, Becker H, Ernould Ch, Thys Ch, Demoulin A, Bourguignon JP, Legros JJ, Valcke JC. Action de l'hormone hypothalamique libérant l'hormone lutéinisante (LH-RH) sur les gonadotrophines chez le sujet normal. *Ann Endocrinol* 1973; 34: 477-490.
7. Snyder PJ y Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 1335-1339.
8. Behre HM, Nieschlag E. Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 1204-1210.
9. Martul P, Pineda J, Levilliers J, Vázquez JA, Rodríguez-Soriano J, Loridan L, Díaz-Pérez JL. Hypogonadotrophic hypogonadism with hyposmia, X-linked ichthyosis, and renal malformation syndrome. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 121-128.
10. de Roux N, Young J, Misrahi M, Schaison G, Milgrom E. Loss of function mutations of the GnRH receptor: a new cause of hypogonadotropic hypogonadism *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 267-275.
11. Caron P, Imbeaud S, Bennet A, Plantavid M, Camerino G, Rochiccioli P. Combined hypothalamic-pituitary-gonadal defect in a hypogonadic man with a novel mutation in the DAX-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3563-3569.
12. New MI, Nimkarn s, Brandon DD, Cunningham-Rundles S, Wilson RC, Newfield RS, Vandermeulen J, Barron N, Russo C, Loriaux DL, O'Malley B Resistance to several steroids in two sisters. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4454-4464.