Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Sección de la Asociación Española de Pediatría

Estados intersexuales e hipogonadismo

7.º Curso de Formación de Postgrado
Bilbao, 2001

Estados intersexuales e hipogonadismo

M2107

Presentación (Dr. J. P. López Siguero) IX

Introducción (Dr. J. M.ª Garagorri Otero) XIII

1. Fisiología de la diferenciación sexual
(Dra. L. Audí Parera) 1

2. Anomalías de la diferenciación gonadal
(Dr. J. A. Nieto Cuartero) 43

3. Anomalías de la diferenciación genital
(Dr. R. Gracia Bouthelier) 83

4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial de los estados intersexuales
(Dr. A. Ferrández Longás, Dr. J. Ferrández Arenas) 93

5. Estados intersexuales: tratamiento quirúrgico
(Dra. C. Piró Biosca) 129

6. Concepto, clasificación y etiología del hipogonadismo femenino
(Dr. M. Chueca Guindalain, M. Oyarzábal Irigoyen) 141

7. Hipogonadismo femenino. Diagnóstico y diagnóstico diferencial
(Dr. C. J. del Valle Núñez, A. L. Gómez Gila) 161

8. Inducción de la pubertad femenina
(Dra. C. Luzuriaga Tomás) 177

9. Hipogonadismo en el varón: concepto, clasificación y etiología
(Dra. M.ª D. Rodríguez Sánchez) 207

10. Hipogonadismo masculino: diagnóstico y diagnóstico diferencial
(Dr. J. Mª. Garagorri Otero) 229

11. Tratamiento del hipogonadismo masculino
(Dr. P. Martul Tobío, I. Rica Etxevarria, A. Vela Desojo, G. Grau Bolado) 239

Relación de casos clínicos 249

Este libro contiene las ponencias y casos clínicos del 7º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y mantiene el espíritu formador que se inició en el año 1995.

El tema del curso «Estados intersexuales e hipogonadismos» es coherente con la patología que tratamos en Endocrinología Pediátrica, desde la época neonatal hasta la vida adulta. Pienso que el desarrollo del curso, que se puede ver reflejado en este libro, responde a la inquietud que pretendemos todos aquellos que nos dedicamos a trabajar desde las primeras edades de la vida del niño hasta lograr un adulto sano.

Agradezco a los ponentes su trabajo, tanto en la exposición de unos temas veces complicados para los alumnos, como en la disposición que han tenido a la hora de escribirlos a pesar del intenso trabajo asistencial al que nos vemos sometidos. Es importante que estos documentos sean puedan ser aprovechados por las personas que no han podido asistir, a la hora de su quehacer diario, tal y como lo han sido los libros de cursos anteriores.

También agradezco la asistencia a los alumnos, cada vez más numerosa y con mayor interés, que se aprecia en la exposición de los casos clínicos y en los comentarios sobre las ponencias. La ayuda de todas estas personas en el trabajo asistencial y de investigación es inestimable, a pesar de las pocas posibilidades que tienen de continuar esta línea en el futuro.

Por último el agradecimiento a la empresa Pharmacia por su continuada labor en la organización y edición de la monografía y especialmente a Xavier Bona, sin el que hubiera sido imposible lograr los objetivos que nos planteamos cada año.

Juan Pedro López Siguero
Vocal de la Junta Directiva de la SEEP
Coordinador del Curso

Es para mí un honor el prologar esta monografía, que resume las conferencias pronunciadas en el 7.º Curso de Postgrado organizado por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).

La evolución de nuestra Sociedad ha permitido con el paso del tiempo que nuestra actividad haya ampliado su actuación profesional con estos cursos, que forman parte de los propios fines de la SEEP, como es desarrollo y organización de la enseñanza de esta nuestra especialidad. Como sabéis, la Junta Directiva es la que propone el temario, pero hay que reconocer que siempre ha habido una participación espontánea y desinteresada de los organizadores designados para la organización del curso. Ello acarrea posteriormente un laborioso trabajo de selección del índice de capítulos y participantes. No obstante, el éxito de los cursos se ha venido evidenciando no sólo por la asistencia de los alumnos, animados por su querencia hacia nuestra especialidad, sino también por la utilidad de estas monografías para el estudio y la práctica clínica.

En este 7.º Curso, el doctor López Siguero ha tenido una magnífica idea al encontrar un tema de sumo interés, cual es los estados intersexuales e hipogonadismos. Este tipo de patología enlaza diversas entidades clínicas que ya se inician en el periodo prenatal y se manifiestan al nacimiento (estados intersexuales), con otras que implican al final del recorrido infantil en la pubertad-adolescencia (hipogonadismos). El aunar este temario en un mismo curso está ampliamente justificado porque, en ocasiones, ambas patologías se relacionan, a pesar de su distanciamiento en el tiempo. Así, por ejemplo, un error de la síntesis de andrógenos origina una serie de manifestaciones en la primera infancia, como es la asignación del sexo civil, y tiene sus implicaciones en edades posteriores.

Por otra parte, esta patología requiere una participación médica multidisciplinaria. Así, las entidades clínicas que comprenden los estados intersexuales y los hipogonadismos requieren tanto una fase diagnóstica como una orientación genética y diversas posibilidades terapéuticas, donde deberán participar varias especialidades médicas. Si el pediatra puede ser el primero en observar una de estas anomalías, su diagnóstico requiere el concurso del endocrinólogo padiatra, así como del laboratorio hormonal y de genética molecular, sin olvidar la muy probable intervención de la cirugía superespecializada. En esta monografía se actualizan, de forma resumida, algunos aspectos clínicos y avances conseguidos en la filiación de esta compleja patología que ensambla diversos aspectos como genética, diferenciación sexual, esteroidogénesis gonadal y eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, entre otros.

Nuestro deseo es que la elección de este temario y el contenido de esta monografía sean de utilidad para todos los profesionales interesados por este apasionante capítulo de la pediatría.

Finalmente, hay que agradecer el patrocinio de Pharmacia para la realización y mantenimiento de esta actividad de nuestra Sociedad.

Dr. JESÚS M.ª GARAGORRI
Presidente de la SEEP

Estados intersexuales e hipogonadismo

Formación de Postgrado

1

Fisiología de la diferenciación sexual

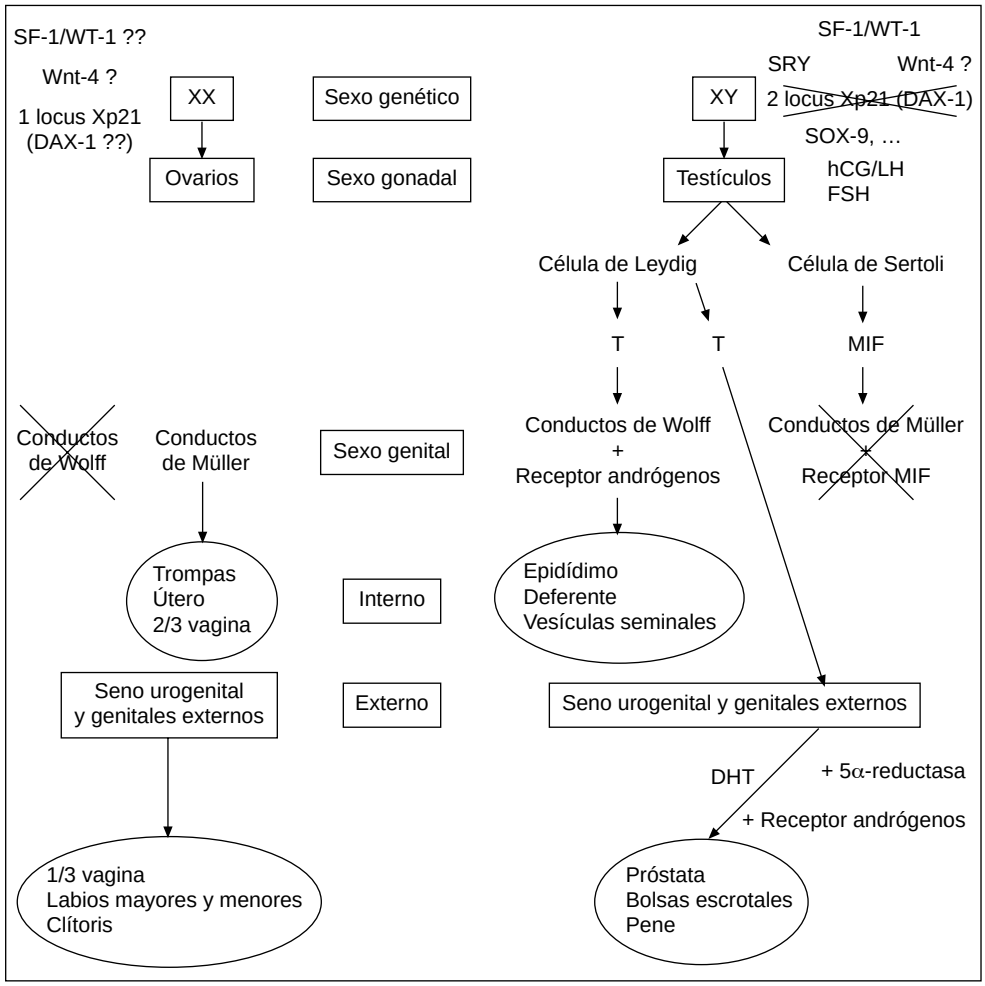
L. AUDÍ PARERA

La diferenciación sexual requiere durante la vida fetal el encadenamiento de una serie de procesos en cuya determinación y regulación interviene un gran número de genes que codifican la síntesis de factores de transcripción, factores de crecimiento, enzimas y hormonas. Clásicamente se han distinguido tres etapas o niveles de diferenciación sexual: el sexo genético, el sexo gonadal y el sexo genital que quedan determinados durante el periodo fetal (fig. 1). Durante la infancia, pero sobre todo durante la pubertad y en el adulto, debemos añadir el sexo fenotípico (caracteres sexuales secundarios), el sexo psicosexual y el sexo social (1-4).

El sexo genético queda determinado en el momento de la fertilización del ovocito por el espermatozoide. Dependiendo de la constitución gonosómica del espermatozoide, quedará determinado el sexo genético masculino 46XY si el espermatozoide lleva el cromosoma Y o el femenino 46XX cuando el espermatozoide lleva el gonosoma X.

Durante las seis primeras semanas de vida fetal las estructuras sexuales son idénticas en los dos sexos y consisten en el «ribete» gonadal o genital que dará lugar al testículo y al ovario, las células germinales que penetran en la gónada indiferenciada y que darán lugar a espermatocitos y ovocitos, dos pares de conductos, denominados de Wolff y de Müller (los primeros darán lugar a los genitales internos masculinos y los segundos a los femeninos), los genitales externos constituidos por el tubérculo genital, los pliegues labioescrotales y uretrales y el seno urogenital.

La constitución genética de los cromosomas sexuales es determinante para la diferenciación masculina o femenina de la gónada primitiva, siendo



GF 1. – Esquema de la diferenciación sexual genética, gonadal y genital en el feto humano.
SF-1 = Steroidogenic Factor 1; WT-1 = Wilm's tumor factor 1; SRY = Sex determining-Region

imprescindible la expresión de un gen del cromosoma Y para la diferenciación testicular, aunque otros genes tanto autosómicos como en el cromosoma X son también necesarios para la diferenciación del testículo fetal. Los genes necesarios para la diferenciación y mantenimiento del ovario son aún menos conocidos. En cambio, la determinación del dimorfismo sexual de los genitales internos y externos depende de la secreción y acción de varias hormonas por parte de la gónada fetal masculina, es decir, del testículo.

Fue gracias a los trabajos pioneros de A. Jost (5) que se descubrió el papel determinante del testículo fetal para la diferenciación genital masculina. Por el contrario, la diferenciación femenina ha sido considerada como el resultado de la ausencia de los diversos factores masculinizantes.

Para imponer la diferenciación masculina, los testículos fetales deben ser morfológica y funcionalmente normales. Las funciones del testículo tienen una determinada cronología durante la vida fetal. Dos tipos de secreciones testiculares son necesarios para la diferenciación masculina: la de andrógenos, testosterona, por parte de las células de Leydig del intersticio y la del factor inhibidor de los conductos de Müller (MIF) por parte de las células de Sertoli del túbulo seminífero. Andrógenos y MIF actúan sobre sus tejidos diana: conductos de Wolff y genitales externos para los andrógenos y conductos de Müller para el MIF.

Se calcula que por lo menos unos 30 genes distintos (localizados en los cromosomas X, Y y en algunos autosomas) intervienen en la regulación de los distintos procesos necesarios para la determinación y diferenciación sexual (3, 4, 6-11).

REGULACIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN GONADAL

Hacia la quinta semana de vida fetal, cuando la cavidad celómica está completamentamente formada, el mesonefros forma un pliegue longitudinal dirigido hacia el interior de la cavidad, denominado ribete urogonadal o urogenital. Células procedentes de esta región se diferencian para formar el ribete gonadal, el riñón y la glándula suprarrenal. El esbozo de gónada primitiva se desarrolla pues en la cara interna del mesonefros, siendo ya aparente hacia la quinta semana (12). Se desconocen los genes y sustancias reguladoras de este proceso en la embriogénesis, aunque parece ser de primordial importancia el papel de diversas proteínas de adhesión celular de la matriz extracelular y sus receptores (entre ellas la fibronectina, la laminina, el antígeno H-Y, integrinas, etc.) (13, 14). El gen LIM-1 codifica una proteína que contiene un homeodominio que contacta con el DNA, así como dos dedos de cinc que contienen 4 cisteínas cada uno; LIM-1 parece tener varias funciones en procesos de activación e inhibición génicos necesarios para la organización e inicio de la diferenciación de varios tejidos y sistemas, entre ellos las gónadas, puesto que tanto el ratón con el gen LIM-1 anulado como las deleciones en homocigosis de LIM-1 en el ratón resultan en la ausencia de riñones, gónadas y cráneo (15); el gen humano LIM-1 ha sido

identificado (16) pero no se han descrito mutaciones en humanos. Otro gen implicado en el desarrollo precoz de la gónada pluripotencial sería WT-1, aunque también interviene en la diferenciación posterior del testículo (10). También se ha demostrado que las haplodeleciones en el cromosoma 9p, en la zona que contiene los 2 genes DMRT1 y DMRT2 provocan, en los sujetos 46XY, una disgenesia gonadal (17-19), habiéndose comunicado recientemente que las pacientes 46XX también presentarían una disgenesia go nadal, por lo que se especula que estos genes jugarían un papel precoz en el proceso de diferenciación de la gónada bipotencial.

En este estadio existe una estrecha relación ontogénica entre las futuras células gonadales y las suprarrenales, de forma que pueden quedar «nidos» de células suprarrenales incluidas en el hilio del ovario o del testículo, pudiendo, posnatalmente, hiperplasiarse en la hiperplasia suprarrenal congénita no tratada o mal tratada. Recientemente se ha clonado el gen para una proteína llamada SF-1 (Steroidogenic Factor-1), que pertenece al grupo de proteínas nucleares receptoras (hasta este momento «receptor huérfano») que regula la expresión, tanto de los genes de las enzimas de la esteroidogénesis como la de los genes de las gonadotrofinas hipofisarias. El estudio de su expresión a lo largo del desarrollo fetal del ratón, en relación con la ontogenia de las enzimas de la esteroidogénesis en la suprarrenal y en las gónadas y con la ontogenia de la secreción de MIF, así como la ausencia de suprarrenales y gónadas y déficit de gonadotrofinas en los ratones carentes de SF-1, y el único paciente humano descrito con mutación en el gen SF-1 (20) parecen demostrar un papel fundamental de este receptor, cuyo/s ligando/s están por describir en la ontogenia de suprarrenales, gónadas e hipófisis y por lo tanto en la diferenciación sexual (21-23).

Las células germinales proceden de células endodérmicas que migran desde el saco vitelino hasta el ribete gonadal entre la cuarta y la quinta semanas (24, 25). El conjunto de ribete urogonadal y células germinales primordiales constituye la gónada primitiva bipotencial. Las células germinales se multiplican activamente, de forma que si su número inicial es de 700-1.300, hacia la octava semana su número podría ser de 600.000 y hacia la decimosegunda semana alcanzar los 5-7 millones (26, 27). Cuando la gónada se diferencia en testículo y también lo hacen las células de Sertoli, éstas engloban las células germinales en los túbulos seminíferos, pasando a constituir las espermatogonias, terminándose este proceso entre las semanas 6 y 7. Cuando la gónada no se diferencia en testículo, las células germinales permanecen en el parénquima cortical pasando a denominarse oogo-

nias. La ausencia de células germinales impide la diferenciación del ovario, sin embargo no impide la del testículo.

No es hasta los 3 meses, aproximadamente, cuando comienza a identificarse, en el sexo femenino, la diferenciación de la gónada primitiva en ovario, mientras que a partir de los 45 días aproximadamente (6-7 semanas) (28, 29) comienza a distinguirse en el sexo masculino, la diferenciación en testículo.

Testículo

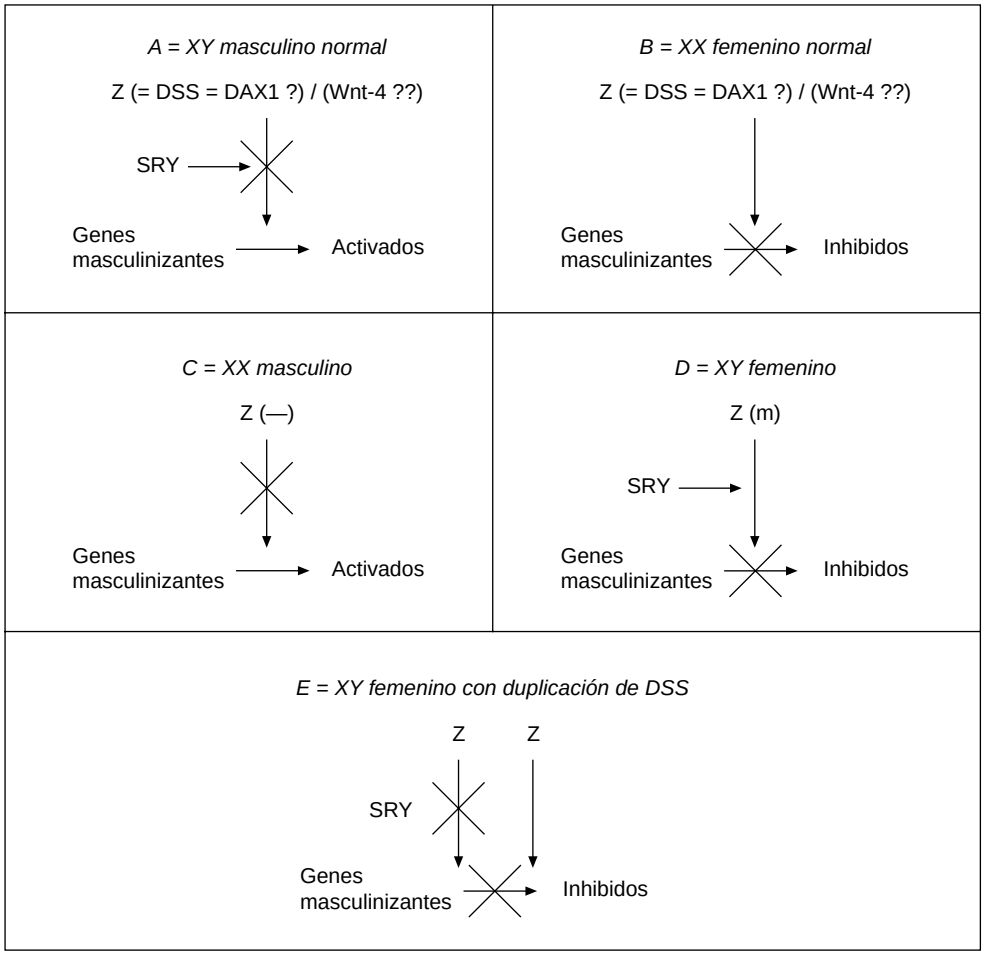
En el embrión humano la diferenciación testicular es ya distinguible a partir de los 43-49 días (6-7 semanas), cuando mide de 13 a 20 mm (12, 28-30). La organización de la gónada primitiva en testículo comienza por la individualización de los túbulos seminíferos, derivados de los cordones epiteliales del epitelio celómico y del blastema gonadal, en cuyo interior se diferencian y multiplican las células de Sertoli que proceden del epitelio celómico del ribete gonadal, quedando las células germinales englobadas en su interior. Las células germinales derivan de células primitivas endodérmicas de la capa interna del endodermo del saco vitelino; su proliferación y diferenciación quedan paradas en esta fase en el estadio de espermatogonia primitiva. La diferenciación de las células de Leydig en el espacio intertubular, a partir de células mesenquimales del ribete gonadal, es posterior a la individualización de los túbulos seminíferos y al inicio de la actividad antimülleriana de las células de Sertoli (31) y tiene lugar a partir de la séptima semana (32).

Desde hace años se conocía que la presencia del cromosoma Y era, normalmente, imprescindible para la diferenciación gonadal en testículo. Se desconocían los genes y factores implicados en ello. A lo largo de los últimos años, y a través de varias etapas, se fueron describiendo posibles proteínas y genes que intervienen en este proceso. Se describió primero una proteína del grupo de histocompatibilidad, llamada antígeno H-Y, codificada por un gen en el brazo largo del cromosoma Y, cuya presencia se correlacionaba *in vitro* con la diferenciación testicular y cuya positividad o negatividad en suero se correlacionaba con la presencia o no de testículos. Trabajos posteriores demostraron que esta proteína no tenía el papel principal o iniciador del proceso de diferenciación testicular. Mediante estudios en pacientes con disgenesia gonadal 46XY, pacientes masculinos 46XX y trabajos de mutagénesis se localizó una zona en la región llamada seudoautosómica del brazo corto del cromosoma Y que parecía ser imprescindi-

ble, delimitándose una zona en la que se localizó el locus codificador de la proteína responsable del inicio de la diferenciación testicular, llamado TDF *(testis determining factor)* o ZFY (*zinc finger protein* Y) (33). El producto es una proteína del tipo de las proteínas nucleares con dedos de cinc. Posteriormente se ha visto que el gen ZFY no es el primer determinante testicular, habiéndose descrito el gen SRY (*sex-determining region* Y) más distal que el locus ZFY en la región seudoautosómica del brazo corto del cromosoma Y (34-36). La proteína codificada por este gen tiene homología estructural con proteínas que se unen al DNA, es un factor de transcripción nuclear que contiene un grupo de aminoácidos que se unen al DNA conocido como «caja» HMG (por su semejanza con un grupo de proteínas nucleares conocidas como *high mobility group proteins*). Su identidad como la primera proteína inductora de la diferenciación testicular parece haber sido confirmada por varias vías, una de las cuales ha sido la descripción de mutaciones en pacientes con disgenesia gonadal 46XY. Su mecanismo de acción debe comportar la unión a elementos reguladores de determinados genes (37), entre los cuales se hallan el gen del MIF y el gen de la aromatasa (P450-AROM). Según un esquema actualmente propuesto, la proteína SRY actuaría como llave que permitiría el inicio de la diferenciación masculina al regular ambos genes: la transcripción del de MIF y la represión del de la aromatasa (38-40). Su función sería pues la de permitir pasar del programa de diferenciación femenina al de la masculina. Pero es seguro que otros genes intervienen en la regulación de la diferenciación testicular, ya que el estudio génico de las diferentes patologías de la diferenciación gonadal ha permitido demostrar que existen otros genes tanto en el cromosoma X como en autosomas que también son imprescindibles, hablándose de una «cascada» de genes reguladores de esta diferenciación (41). Existían evidencias, a través de estudios en pacientes con disgenesia 46XY, de que algún gen en el cromosoma X intervenía en la diferenciación testicular, habiéndose localizado en la región entre Xp21.2 y Xp22.1 la secuencia homóloga a la de ZFY del cromosoma Y, llamada ZFX. Se propuso que este locus en el brazo corto del cromosoma X regularía la diferenciación ovárica, provocando, en caso de duplicación, la diferenciación de un ovario a pesar de un cariotipo 46XY y el gen SRY normal (42, 43). El locus fue denominado DSS *(Dosage Sex reversal Sensitive).* Este locus contiene un gen posteriormente clonado, DAX-1 (44), necesario para el desarrollo de la corteza suprarrenal y de las células gonadotropas, ya que sus mutaciones provocan la hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X que se acompaña de hipogonadismo hipogonadotrófico (45). Deleciones amplias en esta zona del cro-

mosoma X pueden provocar un síndrome de genes contiguos que afectan los de DAX-1, DMD y GK provocando la hipoplasia suprarrenal, déficit de gonadotrofinas, distrofia miotónica de Duchenne y déficit de gliceroquinasa. No está claramente demostrado que DAX-1 sea el gen situado en el locus DSS y responsable de la reversión de la masculinización de la gónada por la proteína SRY. Sin embargo, los esquemas actuales lo proponen como tal, de modo que DSS/DAX-1 actuaría como represor de la expresión de genes masculinizantes de la gónada, siendo precisamente el gen SRY el que suprimiría esta represión de otros genes masculinizantes (46) (fig. 2). Algunos de los genes autosómicos masculinizantes de la gónada y, por lo tanto, reguladores de la diferenciación testicular, han sido clonados gracias al estudio de casos esporádicos o familiares de disgenesias gonadales 46XY y de varones y hermafroditas 46XX y al estudio de modelos animales que permiten anular la función del gen equivalente. Entre los genes autosómicos mejor caracterizados están el de WT-1 y el de SOX-9 (figs. 1 y 3). WT-1 (Wilm's tumour factor-1) está situado en el cromosoma 11p13 y sus mutaciones son responsables de los síndromes de Denys-Drash y Frasier con glomeruloesclerosis con o sin tumor de Wilm's y que se acompañan de seudohermafroditismo masculino en los fetos XY por disgenesia testicular (47, 48). Se ha demostrado que la proteína WT-1 interviene precozmente en el desarrollo tanto del riñón como del testículo. Se desconoce si tiene alguna función sobre el desarrollo del ovario. El gen SOX-9, situado en el cromosoma 17q24, codifica una proteína de la superfamilia de proteínas de unión al DNA con caja HMG (49, 50) necesaria para la diferenciación del cartílago de crecimiento y del testículo, ya que sus mutaciones provocan la displasia campomélica que se acompaña de seudohermafroditismo masculino en los XY. Se ha demostrado que SOX-9 regula la transcripción del gen del colágeno II (expresado diferencialmente por los condrocitos de la zona proliferativa del cartílago de crecimiento) y de genes masculinizantes (51-53). A su vez, existe un efecto de dosis génica, similarmente a lo que ocurre con el gen DAX-1, y es que se ha descrito una paciente 46XX virilizada, con duplicación de un fragmento de 17q24 que contiene SOX-9 (54).

Hemos mencionado anteriormente que se ha clonado un receptor nuclear llamado SF-1 (gen en el cromosoma 9q33) que tiene un papel fundamental en la ontogenia de las suprarrenales, las gónadas y de la hipófisis. El estudio de su expresión en el ratón indicó que era imprescindible para la diferenciación testicular, expresándose de forma difusa al inicio de la diferenciación testicular, por lo tanto también en las células de Sertoli, mientras que la enzima colesterol-desmolasa (P-450-scc) sólo se expresa en el com



GF 2. – Modelo de determinación sexual en mamíferos, propuesto por Vilain y McCabe (57), modificado. SRY antagonizaría un inhibidor específico de la expresión de genes masculinizantes. Z podría corresponder al locus DSS (Dosage Sex reversal Specific) y al gen DAX1. En Z también podría intervenir el gen Wnt-4 que estimula la transcripción de DAX-1 (sus mutaciones en el ratón dan lugar a virilización de la gónada y su duplicación en humanos parece impedir el normal desarrollo testicular en el XY. A) En los XY normales, SRY antagoniza la acción de Z, inhibidor de la expresión de genes masculinizantes de la gonada. B) En los XX normales, SRY está ausente y Z inhibe los genes masculinizantes. C) En los XX, masculinizados, que carecen de SRY, se propone que Z sería «deficiente» por mutación homocigota y no podría en consecuencia inhibir los genes masculinizantes. D) En los XY femeninos, portadores de SRY normal, se propone que Z sería portador de una mutación que lo haría insensible a SRY, con lo cual no habría inhibición de Z. E) En los XY, femeninos por duplicación del locus DSS, la duplicación de Z impediría a SRY la completa inhibición de Z.

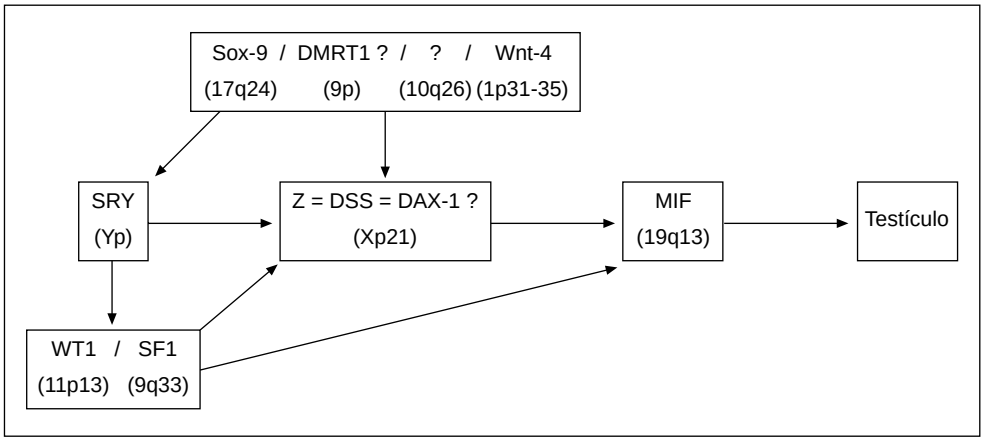


Fig. 3. – Genes implicados en la determinación del sexo masculino, según el modelo propuesto por Vilain y McCabe (57), modificado. WT1 y SF1 están implicados en la morfogénesis de la gónada y en su mantenimiento. Podrían interaccionar directamente con DAX1 (en DSS), con MIF y probablemente con Wnt-4. SRY constituiría la primera señal para la determinación de la gónada masculina. Podría interaccionar con un gen, llamado Z, dentro de DSS, que, hipotéticamente, podría corresponder a DAX1; pero también podría intervenir Wnt-4. Esta cascada genética conlleva la activación de MIF. Además, diversos genes autosómicos como Sox-9 y genes localizados en los cromosomas 9p y 10q podrían también interaccionar en la cascada de genes que lleva al desarrollo de un testículo normal.

partimiento intersticial (21, 23). Hasta muy recientemente no se había descrito ningún paciente humano afectado por alguna anomalía en el gen SF-1. La actual descripción del primer paciente homocigoto para una mutación en SF-1 (20) permite también demostrar la necesidad de este gen para el desarrollo de suprarrenales y testículos (el paciente 46XY presenta una hipoplasia suprarrenal congénita y un seudohermafroditismo masculino con ausencia total de virilización). De momento no queda clara la función de SF-1 sobre el hipotálamo y la hipófisis, ya que este paciente no parece presentar déficit de gonadotrofinas.

Es interesante remarcar que, muy precozmente, el desarrollo embriológico implica genes con efectos en tejidos de distintos orígenes, que se localizarán a distancia, pero que mantendrán una regulación de tipo hormonal como son el eje hipotálamo-hipofisario, las glándulas suprarrenales y las gónadas. Algunos autores lo consideran como la primera regulación del «sistema reproductor» (14, 23, 55-57).

Si la diferenciación del testículo fetal es casi completa hacia el final del tercer mes, el proceso de descenso desde la cavidad abdominal hasta la bolsa

escrotal ocurre a lo largo de los 6 meses siguientes. En este proceso intervienen factores anatómicos y hormonales. Hacia la octava semana el testículo y el mesonefros tienen una posición adyacente al riñón. Al degenerar el mesonefros persiste una banda caudal que liga el teste al ribete genital y que constituirá el gubernaculum. Éste impide el ascenso del teste en la cavidad abdominal al alargarse el tronco, como ocurre con el riñón, y tira del teste hacia la pared anterior abdominal provocando una «hernia» de la cavidad celómica, llamada proceso vaginal, a través de la pared ventral abdominal. El ensanchamiento del proceso vaginal conduce a la formación de los conductos inguinales: la abertura a través de la fascia transversal forma el orificio inguinal interno o profundo y la abertura a través de la aponeurosis del músculo oblicuo externo constituye el orificio inguinal externo o superficial. La regulación del proceso de migración o descenso testicular depende como mínimo de factores mecánicos (presión intraabdominal), neurogénicos y hormonales (probablemente tanto el MIF como los andrógenos) (58, 59).

Ovario

La diferenciación del ovario comienza algunas semanas después que la del testículo y no es histológicamente aparente hasta los 70 días (60) o casi el tercer mes de vida gestacional, no siendo completa la diferenciación hasta el sexto mes de vida gestacional. La diferenciación comprende tres procesos: la conversión de las células germinales en oocitos, el desarrollo de las células foliculares con la formación de los folículos primarios y la diferenciación de las células esteroidogénicas. Las células germinales primordiales derivan del endodermo del saco vitelino y migran al ribete gonadal; las del epitelio celómico, derivadas del ribete gonadal, se diferencian en células de la granulosa, y las células mesenquimales del ribete gonadal dan lugar a las células del estroma ovárico (32).

Clásicamente se había considerado que en ausencia de cromosoma Y, de su región seudoautosómica o del gen SRY, o en ausencia de otros genes reguladores de la diferenciación testicular, la gónada primitiva se diferenciaba, espontáneamente, en ovario. Pero desde 1986 varios autores habían propuesto la existencia de algún gen implicado en la diferenciación del ovario (61). Se había considerado que las células germinales estaban «programadas» para entrar en meiosis y transformarse en oocitos, a menos que quedaran rodeadas por las células de Sertoli y englobadas en los túbulos seminíferos, lo cual ocurre en presencia de SRY. Tal como hemos mencio-

nado en el apartado anterior dedicado a la diferenciación del testículo, se sugirió que un locus en el brazo corto del cromosoma X (Xp21) llamado DSS debía contener algún/os gen/es que regularían la diferenciación de la gónada primitiva en ovario. Mutaciones en este locus conducirían a síndromes de disgenesia gonadal 46XX y duplicaciones conducen a disgenesia testicular a pesar de la integridad del gen SRY (42, 43). No se ha demostrado claramente que el gen DAX-1 (véase diferenciación del testículo) sea el responsable de esta regulación, aunque algunos autores lo proponen como tal (44, 46, 62). Se trataría de la programación de la represión de la expresión de genes masculinizantes de la gónada (Figs. 2, 3), que podría ser suprimida por SRY en los individuos portadores de Y. Más recientemente, el gen Wnt4 (codifica una proteína de la familia Wnt/Wingless) ha sido implicada en la diferenciación del ovario, puesto que su mutación permite la activación de la diferenciación de células de Leydig en la gónada femenina (63), se trataría por lo tanto de un represor de la diferenciación masculina.

Si no es necesaria la presencia de dos cromosomas X para la diferenciación ovárica, sí parece ser imprescindible para el mantenimiento de la diferenciación del ovario y del proceso de ovogénesis tal como lo demuestra el proceso de involución y atresia que se produce con el cariotipo XO. El proceso de meiosis para dar lugar a los ovocitos requiere la presencia de dos cromosomas X activos, mientras que el cromosoma X debe estar inactivado para el proceso de meiosis en la espermatogénesis. Así pues algun/os gen/es en el cromosoma X son necesarios para la diferenciación, el mantenimiento y la oogénesis del ovario (62). Además, la existencia de casos familiares de disgenesia gonadal 46 XX, con herencia de tipo autosómico recesivo, parece indicar que también algún/os gen/es autosómicos intervienen en este proceso.

Ya hemos mencionado que es necesaria también la expresión de un receptor nuclear llamado SF-1 para el desarrollo de la esteroidogénesis ovárica en el ratón (21). El estudio de su ontogenia en el ratón parece demostrar un dimorfismo sexual, ya que si su expresión se mantiene en el testículo a lo largo de todo el desarrollo fetal, está presente en el inicio de la diferenciación ovárica, pero desaparece después. La primera descripción de un paciente humano con mutación en homocigosis de SF-1 permite confirmar el papel en humanos sobre el desarrollo de las suprarrenales y del testículo, pero no tenemos aún confirmación de su papel en el desarrollo del ovario y del eje hipotálamo-hipofisario (20).

El proceso de meiosis de las células germinales femeninas comienza entre las semanas 10 y 13 de vida fetal, habiéndose completado la primera

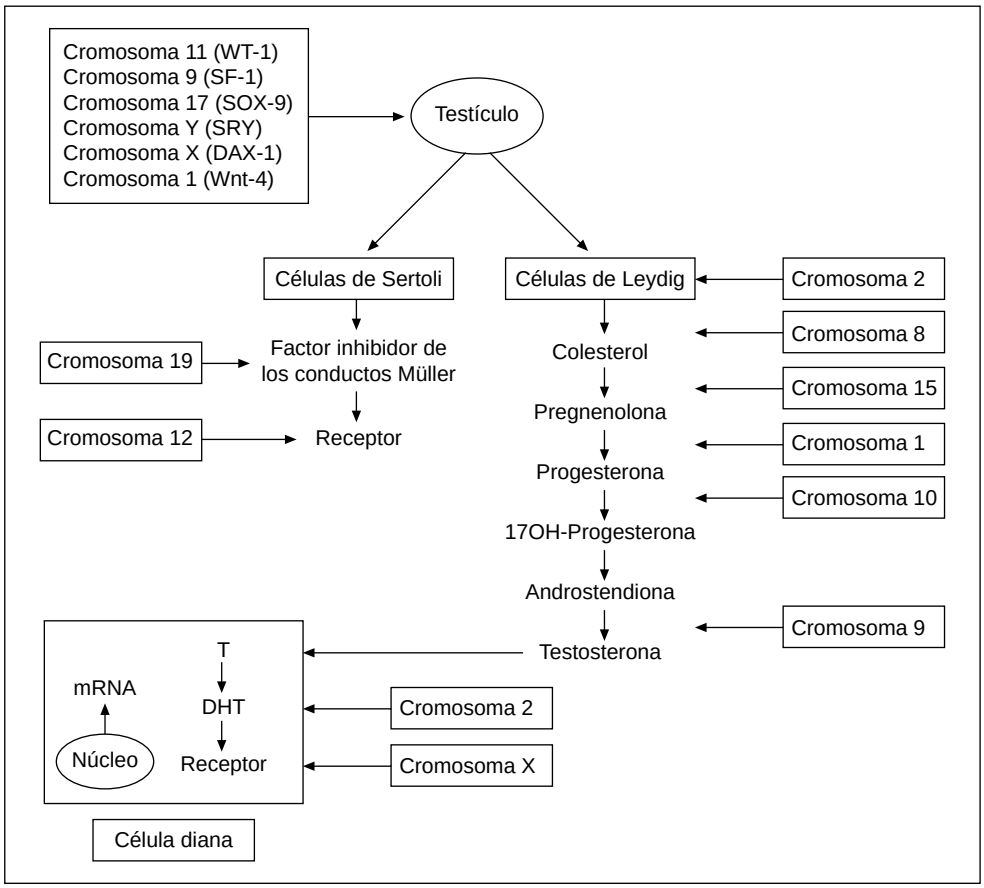
meiosis de todas las oogonias hacia los 7-8 meses, por lo que, al nacer, el ovario contiene oocitos primarios en el último estadio de la profase I, denominado diploteno. Cada oocito rodeado de células de la granulosa forma un folículo primario. La mayor parte de estos folículos permanecen en este estadio hasta la pubertad. Los oocitos sufren un proceso de atresia, de forma que, de un máximo de 5-7 millones a los 3 meses de vida fetal, quedan unos 2 millones al nacer, continuando el proceso de atresia durante la infancia, hasta quedar sólo unos 100.000 al llegar a la pubertad (26, 27).

Las células foliculares parecen proceder de las mismas células progenitoras que las de Sertoli en el testículo. El desarrollo folicular comienza en el centro del ovario y consiste en el englobamiento por células foliculares de un oocito secundario y la formación de una lámina basal. El mantenimiento de las células foliculares fetales parece necesitar la presencia de ovocitos, sin los cuales se dediferencian. La formación de los folículos primordiales alcanza un máximo entre las semanas 20 y 25, periodo durante el cual las concentraciones plasmáticas de FSH de origen fetal hipofisario alcanzan el máximo (64, 65). La maduración completa de los folículos ováricos precisa la acción de las gonadotrofinas hipofisarias fetales, de forma que el desarrollo folicular es incompleto en los fetos humanos anencefálicos (66).

La producción de estrógenos a partir de precursores precisa la enzima citocrómica P-450-aromatasa, detectándose esta enzima en el ovario poco después del inicio de su diferenciación. No está claro el origen de los sustratos esteroideos para la producción de estrógenos por el ovario fetal, puesto que no se detecta síntesis de progesterona. Esta síntesis parece tener lugar, en el ovario fetal, más en las células del hilio gonadal que en las células de la granulosa (67, 68).

FUNCIÓN TESTICULAR FETAL Y POSNATAL

A partir del inicio de su diferenciación, el testículo comienza a tener una función que es progresiva sobre las diferentes etapas de la diferenciación genital masculina (figs. 1 y 4). Los dos compartimientos que se forman, túbulos seminíferos e intersticio, tienen funciones distintas, de forma que se han descrito patologías distintas para cada una de las funciones del testículo fetal. Su regulación durante la etapa fetal corre a cargo, primero de la gonadotrofina coriónica (hCG) procedente de la placenta y que tiene receptores en las células de Leydig, y en segundo lugar de las gonadotrofinas hipofisarias fetales, LH y FSH.



GF 4. – Cascada de genes implicados en la diferenciación gonadal y genital masculina durante la vida fetal. En el cromosoma 2 se localiza el gen del receptor de la LH, en el cromosoma 15 el gen de CYP11A (P450scc), en el cromosoma 8 el gen de StAR, en el cromosoma 1 el gen de la 3β-HSD tipo II, en el cromosoma 10 el gen CYP17, en el cromosoma 9 el gen de la 17β-HSD tipo III, en el cromosoma 19 el gen de MIF, en el cromosoma 12 el gen del receptor de MIF, en el cromosoma 2 el gen de 5α-reductasa tipo 2 y en el cromosoma X el gen del receptor de andrógenos.

Gonadotrofinas en el feto y lactante

Los trabajos de Kaplan y Grumbach (64, 65) describieron la evolución del contenido hipofisario y de las concentraciones plasmáticas de hCG, LH, FSH y T en el feto humano, en correlación con la histología testicular. Sus resultados permiten observar la interrelación entre el inicio de la secreción

de T con concentraciones elevadas de hCG, mientras que, a pesar del descenso de hCG, siguen aumentando las concentraciones de T, paralelamente al aumento progresivo de los niveles de LH y FSH fetales. A partir de la semana 20, la disminución progresiva de LH y FSH es seguida por un descenso paralelo en los niveles de T. La secreción hipofisaria de LH parece ser necesaria, junto con la hCG, para el crecimiento del pene y del escroto, una vez diferenciados, así como para el normal descenso testicular, tal como lo demuestran los genitales externos hipoplásicos, los testes criptorquídicos y la disminución del número de células de Leydig de los recién nacidos con anencefalia o hipopituitarismo congénito (64-66).

Después del nacimiento la hCG circulante desaparece en 96 horas y existe una rápida disminución, en ambos sexos, de LH y de FSH. Sin embargo, a partir del final de la primera semana vuelven a aumentar los niveles séricos basales de ambas gonadotrofinas, siendo más elevados los niveles de FSH en el sexo femenino, para llegar a un máximo de secreción entre el segundo y tercer mes en el niño y hacia el sexto mes en la niña. Después, las concentraciones disminuyen progresivamente, instaurándose los niveles basales bajos que se mantienen durante toda la infancia, a partir del sexto mes en el niño y de los 12 meses aproximadamente en la niña. Existe un dimorfismo sexual en cuanto a los niveles basales y a la intensidad de la respuesta a la estimulación hipofisaria con el péptido hipotalámico LHRH, en el sentido de que la secreción de ambas gonadotrofinas es superior en la niña, con un predominio de la FSH sobre la LH, mientras que ocurre lo contrario en el niño.

La gonadotrofina coriónica tiene un claro papel iniciador y mantenedor de la función de las células de Leydig fetales, la LH fetal complementa y prosigue el papel regulador de las células de Leydig, sobre todo durante la segunda mitad de la gestación y después del nacimiento, mientras que la FSH tiene el principal papel sobre la función de las células de Sertoli.

Túbulo seminífero y células de Sertoli

El desarrollo de los túbulos seminíferos fetales y el de las células de Sertoli coincide con la aparición de la secreción de la gonadotrofina hipofisaria FSH (69), habiéndose sugerido clásicamente que la FSH, a través de sus receptores, sería la principal reguladora de las células de Sertoli (70-73). Sin embargo, a pesar de la presencia de receptores para la FSH en las células de Sertoli fetales, ésta no produce un aumento claro de AMPc como ocurre

en las células posnatales, sugiriéndose actualmente la posible existencia de diversas isoformas del receptor para la FSH que podrían utilizar otros segundos mensajeros (74). Las células de Sertoli fetales son las productoras del MIF (31) suponiéndose que la FSH regula la síntesis de MIF, aunque según un esquema recientemente propuesto la expresión del gen de MIF podría depender de la acción del factor de transcripción nuclear SRY (38). Por otra parte, la demostración de que las células de Sertoli fetales expresan el receptor nuclear SF-1 sugiere un papel de esta proteína nuclear y de SOX-9 en la regulación de MIF (21, 51).

El inicio de la producción de MIF coincide con el inicio de la diferenciación testicular, de modo que se detecta MIF incluso antes de que las células de Sertoli sean histológicamente distinguibles en el ribete gonadal. En el feto masculino las concentraciones de MIF aumentan progresivamente hasta un máximo hacia la mitad de la gestación al que sigue una disminución progresiva durante el tercer trimestre (75, 76). La producción de MIF por el testículo humano sigue disminuyendo progresivamente después del nacimiento hasta los 2 años aproximadamente (77) para llegar a niveles indetectables a partir de la pubertad, relacionándose negativamente los niveles de MIF con los de T.

Las células de Sertoli posnatales producen una gran variedad de proteínas específicas con distintos papeles sobre la regulación de la espermatogénesis, de la función de las células de Leydig (78-81) y de la función hipotálamo-hipofisaria. Se desconocen los mecanismos de regulación de las diferentes etapas en la secreción de MIF por las células de Sertoli. En esta regulación interviene también la T. Se había demostrado que la célula de Sertoli poseía receptores para la T (72) y que dentro de las interacciones entre el intersticio y el túbulo, la T procedente de las células de Leydig era necesaria para el inicio de la división meiótica de los espermatocitos, así como para el mantenimiento de la espermatogénesis (82). En el otro sentido, la célula de Sertoli, estimulada por la FSH, sintetiza factores reguladores de la respuesta de la célula de Leydig a la LH (78-81, 83). La célula de Sertoli fetal sintetiza otras proteínas, entre ellas las inhibinas A y B, pertenecientes a la superfamilia de los factores de crecimiento TGF-β, cuya acción endocrina consiste en inhibir la secreción de FSH hipofisaria (84). Parece pues claro que diversas proteínas de la superfamilia de los factores de crecimiento TGF-β, altamente conservadas a lo largo de la evolución, se expresan en el testículo fetal, estando bien caracterizadas el MIF y las inhibinas. La célula de Leydig expresa otras dos proteínas de la misma familia, las activinas A y B, cuya acción a nivel hipofisario estimula la producción de

FSH. Está bien demostrado que en el testículo adulto todas estas proteínas (inhibinas, activina y TGF-β) intervienen en la maduración de las células germinales. Así pues, diversas proteínas pertenecientes al grupo de los TGF-β, con alta homología estructural y en algunos casos isoformas de homodímeros y heterodímeros, simultanean su expresión para regular el dimorfismo sexual en los mamíferos y la maduración germinal (38, 85-87).

A diferencia del ovario en el que todas las oogonias alcanzan el primer estadio de la meiosis durante la vida fetal transformándose en oocitos, las células germinales masculinas, las espermatogonias, no entran en meiosis hasta llegar a la pubertad, permaneciendo en estadio de espermatogonia de tipo A durante toda la infancia.

INTERSTICIO Y CÉLULAS DE LEYDIG

Periodo fetal

Las células de Leydig proceden de fibroblastos del tejido intersticial cuyo núcleo se redondea, el citoplasma acidófilo se vuelve rico en lípidos y se detecta actividad esteroidogénica (enzimas que intervienen en la síntesis de T a partir del colesterol). Cronológicamente, las células de Leydig aparecen en el feto humano entre las semanas 6 y 8, cuando mide 32-35 mm (88-91) y acaban ocupando todo el espacio intertubular entre las semanas 14 y 18. Involucionan posteriormente y llegan casi a desaparecer algunas semanas después del nacimiento. La actividad de la enzima 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3β-OHSD) aparece entre las semanas 6 y 7, paralelamente al proceso de diferenciación celular (92, 93). La regulación de esta diferenciación es desconocida, pero en todo caso depende, en parte, de la diferenciación previa de los túbulos seminíferos. Los receptores para hCG/LH aparecen al mismo tiempo de su diferenciación y la síntesis de T comienza poco después del inicio de la aparición de las células de Leydig. Ya hemos mencionado el papel fundamental que parece deberse atribuir al receptor nuclear SF-1 en la regulación de la expresión de los genes de las enzimas de la esteroidogénesis y de las gonadotrofinas (20-23, 94). La expresión de SF-1 durante la diferenciación testicular se correlaciona con la de la enzima P-450-scc, y su ausencia provoca una ausencia de desarrollo gonadal.

La célula de Leydig es responsable de la secreción androgénica del testículo fetal, siendo la T el principal andrógeno sintetizado (95). La figura 4 muestra un esquema de las vías de esteroidogénesis. Para llegar a T a par-

tir del colesterol son necesarias cinco actividades enzimáticas, cuatro de las cuales también son necesarias para la esteroidogénesis suprarrenal, la colesterol-desmolasa (P-450-scc), la 3β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa (3β-OHSD) y la 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa (P-450-c17), mientras que la actividad de 17β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa o 17-ceto-reductasa (17β-OHSD) sólo está presente en las gónadas. La principal diferencia entre la capacidad esteroidogénica de las gónadas fetales masculina y femenina consiste en la elevada actividad 3b-OHSD de la célula de Leydig (unas 50 veces superior) y la ausencia en ésta de actividad aromatasa (probablemente inhibida, como hemos dicho, por SRY y/o MIF). La célula de Leydig fetal presenta varias diferencias, estructurales y funcionales, con respecto a la célula de Leydig del adulto (74, 96).

La secreción de T comienza entre las semanas 8 y 10 (97-100) habiendo sido extensamente estudiada *in vitro* la capacidad del testículo para sintetizar T (74, 101-104). La secreción de T aumenta progresivamente y alcanza su máximo hacia las semanas 14 a 18 de vida fetal. En la sangre fetal la T alcanza niveles similares a los del hombre adulto, siendo sus concentraciones máximas unas 10 veces superiores a los valores detectados en el feto femenino. A partir de la semana 20 las concentraciones de T disminuyen en el feto masculino, aunque no llegan a alcanzar las concentraciones del feto femenino ni en la sangre del cordón umbilical (105). En el líquido amniótico, la T, su precursor androstendiona (Δ_4) y su metabolito DHT alcanzan concentraciones superiores en el feto masculino, entre las semanas 9 y 24, mientras que, por el contrario, el precursor 17-OH-progesterona (17-OH-P) y el estrógeno estradiol (E_2) son superiores cuando el feto es femenino (106-108).

La regulación de la síntesis de T por la célula de Leydig fetal es compleja. Es simultánea la aparición de las enzimas necesarias para la biosíntesis de la T y la de los receptores para las gonadotrofinas hCG y LH (109, 110). Ambas gonadotrofinas, coriónica e hipofisaria, interaccionan con el mismo receptor (73, 109, 111, 112) estimulando la adenil-ciclasa presente ya en el testículo fetal (113), la esteroidogénesis así como el crecimiento y la multiplicación celulares. Igual que en la suprarrenal, el testículo puede sintetizar colesterol *de novo* a partir del acetato, pero la mayor parte del colesterol de las células de Leydig procede de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), estimulando hCG/LH la síntesis de la enzima HMGCoA (3-hidroxi-3-metil coenzima A), necesaria para la síntesis de colesterol, así como de receptores para las LDL y la captación de colesterol. Para el inicio de la esteroidogénesis es necesaria la proteína StAR *(Steroid Acute Regulatory*

protein) que transporta el colesterol de las gotas lipídicas al interior de la mitocondria, habiéndose demostrado que sus mutaciones provocan una deficiencia grave de síntesis de esteroides tanto en la corteza suprarrenal como en las gónadas (114). Su gen está localizado en el cromosoma 8 (fig. 4). La primera enzima en la cadena de la esteroidogénesis testicular, P-450scc, convierte el colesterol en pregnenolona. Su síntesis está regulada por hCG/LH. Su gen (P-450scc) está localizado en el cromosoma 15 (115) y codifica tres actividades enzimáticas, necesarias para la conversión del colesterol en pregnenolona (una 20α-hidroxilación, una 22-hidroxilación y el corte de la cadena lateral del colesterol, entre los átomos de carbono 20 y 22). La segunda actividad enzimática (3β-OHSD) convierte la pregnenolona en progesterona y la 17-OH-pregnenolona en 17-OH-progesterona. Consiste en dos actividades (3β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa e isomerasa Δ_5-Δ_4), ambas realizadas por una sola proteína codificada por dos genes (HSD-3β I y II) en el cromosoma 1 (116), y existen dos isoenzimas. La tercera actividad enzimática (17α-hidroxilasa y 17,20-liasa) permite la conversión de la pregnenolona en 17-OH-pregenolona y de la progesterona en 17-OH-progesterona, pudiendo ambas ser transformadas por la misma enzima en dehidroepiandroterona (DHEA) y androstendiona (Δ_4) respectivamente. Las cuatro conversiones son mediadas por la misma enzima (P-450-c17), localizada en el retículo endoplásmico codificado por un gen (CYP-17) en el cromosoma 10 (117). En la suprarrenal sólo es necesaria la 17α-hidroxilación para llegar al cortisol, pero en ambos, suprarrenal y testículo, son necesarias la 17α-hidroxilación y la 17,20-liasa para la formación del precursor de andrógenos, la Δ_4. La cuarta actividad enzimática, 17β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa o 17-ceto-reductasa, no se expresa prácticamente en la suprarrenal, mientras que en el testículo y en el ovario permite la transformación de D_4 en T, de DHEA en androstenediol y de estrona (E_1) en E_2. Es la única actividad enzimática reversible en la cadena de la esteroidogénesis. Está codificada por tres genes (EDH-17β I, II y III) localizados, respectivamente, en los cromosomas 17, 16 y 9, existiendo 3 isoenzimas (118).

La síntesis de T que corresponde al pico de la primera mitad de la gestación y que es responsable de la organogénesis de los conductos genitales masculinos internos es regulada por la hCG y existe una correlación entre el pico de hCG y el de T, de forma que el primero antecede al segundo (64, 65, 99, 100, 119, 120). Hacia la mitad de la gestación la LH hipofisaria del propio feto pasa a regular el testículo. Las acciones aditivas de hCG, LH e incluso FSH son mal conocidas a lo largo del segundo y tercer trimestres de la gestación. Durante el tercer trimestre parece ser necesario un normal fun-

cionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-testicular (64, 66) tal como lo demuestran los genitales externos hipotróficos de los fetos anencefálicos y de los que tienen un déficit de secreción de gonadotrofinas. El descenso testicular a bolsas escrotales, a lo largo del conducto inguinal, que tiene lugar durante el tercer trimestre, también precisa una secreción normal de gonadotrofinas y de T.

Vida posnatal

Aunque los estudios histológicos tienden a demostrar que las células de Leydig se desdiferencian después del nacimiento (121), el testículo mantiene una secreción activa durante los primeros meses posnatales (122-127).

En el recién nacido las concentraciones de T son superiores en el sexo masculino, tanto en la sangre del cordón como en la sangre periférica, siendo las concentraciones en sangre periférica aproximadamente la mitad de las del hombre adulto y de 5 a 10 veces superiores a las del sexo femenino (123, 124). La Δ_4 es elevada y similar en los dos sexos, siendo su principal origen la suprarrenal. Las concentraciones de progesterona (P), 17-OH-P, estrona (E_1) y E_2 son elevadas en ambos sexos y disminuyen al desaparecer la fuente materno-placentaria.

Durante el primer año de vida, la evolución de las concentraciones plasmáticas de T, Δ_4 y 17-OH-P es distinta para cada sexo. En el sexo masculino, la T disminuye después del nacimiento a lo largo de la primera semana de vida, volviendo luego a aumentar durante 2 a 5 semanas, para alcanzar, entre finales del primer mes y el segundo concentraciones similares a las del recién nacido. El pico de T se mantiene a lo largo del primer al tercer mes, disminuyendo luego para alcanzar, entre el tercer y el séptimo mes, concentraciones similares a las del sexo femenino. La Δ_4 y la 17-OH-P siguen una evolución paralela a la de la T, siendo más importantes las variaciones de la Δ_4. En resumen, en el sexo masculino existe una actividad gonadal importante y máxima entre el primer y el tercer mes que desaparece hacia el sexto mes de vida.

El control de la función gonadal corre a cargo, durante la primera semana posnatal, de la hCG, cuya vida media de 24-36 h la hace desaparecer totalmente en 5 a 6 días (64, 128, 129). La disminución posnatal del número de células de Leydig en 13-48 h (130) es paralela a la de la hCG. Con la disminución de las concentraciones de andrógenos y estrógenos circulantes se activa el eje hipotálamo-hipofisario: la LH aumenta en ambos sexos des-

pués de la primera semana, siendo el aumento mayor y más precoz en el sexo masculino (123, 131). Los niveles de LH se mantienen elevados entre el primer y el cuarto mes (119) y disminuyen después, pero sin correlación con la T (123). Algunos niños de ambos sexos mantienen niveles elevados de LH hasta los 10-12 meses (123, 131). Por el contrario, el aumento de FSH es más precoz y rápido en el sexo femenino, con diferencias ya significativas a los 6 días (132). Los valores son máximos a los 2-3 meses, siendo en este momento las concentraciones dos veces superiores en el sexo femenino (123, 129). En el sexo masculino la FSH tiende a disminuir después del cuarto mes, pero en cambio se mantiene elevada más tiempo en el sexo femenino y no alcanza valores prepuberales hasta los 2-4 años (128, 131, 133). Durante todo este periodo la secreción de gonadotrofinas hipofisarias está bajo el control del LHRH hipotalámico (134-137).

La esteroidogénesis de la célula de Leydig está principalmente regulada por la LH. La acción de la LH, similarmente a la de la FSH sobre la célula de Sertoli, se inicia por la unión con el receptor específico al que sigue la activación de la adenil-ciclasa y el aumento de las concentraciones intracelulares de AMPc (138, 139). El aumento de producción de AMPc provoca la activación de protein-quinasas AMPc dependientes y la consiguiente fosforilación de proteínas. La síntesis *de novo* de proteínas es necesaria para la acción aguda de LH/hCG sobre la esteroidogénesis. Además de estos efectos agudos, la LH a concentraciones fisiológicas tiene acciones tróficas sobre la célula de Leydig. La LH es necesaria para el mantenimiento de su propio receptor (140) y de casi todas las enzimas de la esteroidogénesis (141), en especial la colesterol-desmolasa (142). Se ha sugerido que LH/hCG son necesarias para la diferenciación y multiplicación de las células de Leydig durante la vida fetal y la pubertad (143, 144). Sin embargo, la ontogenia y la intensidad de la respuesta de las células testiculares a los varios estímulos que reciben están moduladas por múltiples y complejas interacciones entre las propias células testiculares (96). Así, los niveles de LH alcanzados en los picos máximos, tanto fetal como perinatal, a pesar de ser similares a los del adulto, no logran mantener ni volver a iniciar la diferenciación de las células de Leydig (89, 121).

Se había especulado que la secreción de T perinatal era necesaria para la masculinización del sistema nervioso central (125), hecho que sí ocurre en algunas especies animales. Recientemente se ha sugerido (145, 146) que son necesarias altas concentraciones de T intratesticular para la maduración del propio testículo, en particular del epitelio germinal, habiéndose demostrado interacciones entre los dos compartimientos, intersticial y tubular (96).

ACCIONES DE LAS HORMONAS TESTICULARES SOBRE LA DIFERENCIACIÓN GENITAL MASCULINA

Las dos principales hormonas testiculares durante la vida fetal, el factor inhibidor de los conductos de Müller (MIF) y la testosterona (T), regulan la diferenciación masculina de los genitales internos y externos.

Los genitales internos, en el embrión con sexo indiferenciado, están formados por dos pares de conductos: de Müller y de Wolff. Los conductos de Wolff, que darán lugar al epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal, se forman a partir de las 4 semanas y derivan del mesonefros, comunicando caudalmente con el seno urogenital. Los conductos de Müller, que darán lugar a las trompas de Falopio, al útero y a la parte superior de la vagina, aparecen a las 6 semanas y proceden de una invaginación del epitelio celómico entre el mesonefros y la porción gonadal del ribete urogenital. El esbozo indiferenciado de los genitales externos consta del seno urogenital, de los pliegues labioescrotales y uretrales y del tubérculo genital. Su formación se inicia hacia la quinta semana y se mantiene igual en ambos sexos hasta la novena semana.

El gen HOXA13 ha sido implicado en el desarrollo inicial de los conductos genitales indiferenciados, ya que sus mutaciones con efecto dominante de penetrancia variable provocan el síndrome «mano-pie-genital» (*hand-foot-genital syndrome*, MIM 140000) en el que existen anomalías distales en los miembros, así como anomalías genitourinarias, provocando en los 46XY grados variables de hipospadias y en los 46XX anomalías en los derivados de los conductos de Müller como vagina septada y útero bicorne (147). Los estudios de microdeleciones a nivel del cromosoma 10q26 (148) parecen demostrar que en esta región existirían uno o más genes también implicados en el desarrollo de los conductos genitales y urinarios, ya que los pacientes con estas microdeleciones presentan micropene, hipospadias, criptorquidia o hipoplasia de los labios mayores.

Diferenciación y regresión de los conductos de Müller

La diferenciación de los conductos de Müller en el feto femenino no parece necesitar la presencia de estrógenos, aunque, en cambio, dosis farmacológicas de estrógenos administradas a la madre gestante mantienen los conductos de Müller de fetos masculinos. Sin embargo, algunos autores opinan que los estrógenos son necesarios para el desarrollo de la vagina y del

útero (149) y que hacia el tercer mes de vida posnatal, la secreción de E_2 por el ovario podría tener una acción trófica sobre las estructuras müllerianas (150).

En el embrión masculino los conductos de Müller regresan a partir de los 30 mm (aproximadamente 60 días) y han desaparecido totalmente en el feto de 43 mm hacia las 10 semanas. A. Jost demostró ya en 1947 (5) que esta regresión era debida a la secreción por el testículo fetal de una sustancia distinta de la T que fue denominada hormona antimülleriana (151). Posteriormente, N. Josso demostró que se trataba de una glicoproteína, logrando su purificación y la clonación de su gen (152, 153), localizado en el cromosoma 19. Durante los periodos fetal y neonatal su secreción corre a cargo de las células de Sertoli (152, 153), probablemente regulada por la FSH, pero en todo caso, y tal como hemos visto en la primera parte de este capítulo, la expresión del gen del MIF es estimulada por el factor de transcripción nuclear SRY, iniciador de la diferenciación gonadal masculina (38) y probablemente también es regulada por SF-1 y SOX-9 (21, 23, 51).

El MIF es una glicoproteína que consiste en dos subunidades unidas por un puente disulfuro, formando parte de la familia de los factores de crecimiento TGF-β, todos ellos con acciones sobre la proliferación celular, la diferenciación y la organización tisular (87, 154). Los conductos de Müller son sensibles al MIF durante un periodo muy limitado, de unas 8 semanas en el feto humano, desconociéndose el papel de esta hormona más allá de este periodo, aunque se le atribuye un papel en el descenso testicular y se especula sobre una función en la maduración de las células germinales. Su vía de acción es local, siendo necesario el contacto del tejido diana con el testículo fetal. Más recientemente ha sido clonado el gen para el receptor del MIF localizado en el cromosoma 12 (155). El mecanismo de acción del MIF comienza a ser dilucidado. Su acción es inhibidora de la multiplicación celular, habiéndose comprobado actividad biológica en otros tejidos distintos a los conductos de Müller. Se ha sugerido que las altas concentraciones de T alcanzadas en el momento de la diferenciación genital masculina podrían potenciar la actividad del MIF (156, 157). La actividad biológica del MIF puede ser estudiada a través de su acción inhibidora sobre la actividad aromatasa de las células foliculares del ovario. En el ovario fetal, que no sintetiza MIF, este último actúa provocando destrucción de las células germinales, regresión de la diferenciación ovárica, disminución de la actividad aromatasa e inducción de túbulos seminíferos. El receptor del MIF se expresa en células de Sertoli, en espermatogonias fetales y en las células de la granulosa del ovario (158).

Diferenciación de los conductos de Wolff

Sin la presencia de andrógenos, los conductos de Wolff degeneran en el embrión femenino. En cambio, en el sexo masculino, la presencia de T es necesaria durante un periodo de tiempo limitado y bien definido para su desarrollo, pasado el cual, aun en ausencia de T, los conductos de Wolff persisten.

El andrógeno activo es la T, puesto que en el momento de su diferenciación, los conductos de Wolff poseen receptores para la T cuya concentración aumenta progresivamente (159) y en cambio no existe actividad enzimática 5α-reductasa que transformaría la T en dihidrotestosterona (DHT) (104, 160). Las células que responden a la T son de tipo epitelial; sin embargo, se describen interacciones con células mesenquimales, de forma que la interrelación entre los dos tipos de células parece ser importante en la respuesta de los conductos de Wolff a la T (161-163). La morfogénesis de los tejidos diana para los esteroides pasaría probablemente, durante el desarrollo, a través de inductores y/o factores de crecimiento producidos por las células mesenquimales, cuya actividad es probablemente regulada vía los mecanismos clásicos a través del receptor androgénico (164).

Durante la diferenciación de los conductos de Wolff la acción de la T se realiza principalmente por vía local (tisular o linfática), teniendo mucha menor importancia la vía sanguínea (151). Prueba de ello es que en el seudohermafroditismo femenino de la especie humana (el más frecuente por déficit de 21-hidroxilasa) no se mantienen nunca los conductos de Wolff, aunque la impregnación androgénica haya sido precoz e intensa.

La porción del conducto de Wolff más cercana al testículo da lugar al epidídimo, y distalmente al conducto deferente y en su punto de unión con el seno urogenital se forma la vesícula seminal (151).

Diferenciación del seno urogenital y de los genitales externos

En ausencia de testículo, haya o no ovario, los genitales externos se desarrollan según el fenotipo femenino.

La diferenciación del seno urogenital en el feto masculino comienza hacia el final del segundo mes, entre las semanas 7 y 8, cuando mide unos 30 mm. La de los genitales externos comienza hacia los 43-45 mm. Esta diferenciación depende de la T procedente del testículo pero que llega por vía sistémica (151, 165). Si la secreción de T comienza después de la

semana 12, la masculinización de los genitales externos será nula o incompleta.

Los genitales externos indiferenciados consisten, a las 8 semanas, en un surco urogenital formado entre dos repliegues uretrales y más externamente dos repliegues labioescrotales. El surco urogenital queda cerrado por delante por un tubérculo genital formado por los cuerpos cavernosos y el glande. Si los repliegues uretrales quedan separados constituirán los labios menores, pero si se fusionan formarán el cuerpo esponjoso que engloba la uretra peneana. Si los repliegues labioescrotales quedan separados consituirán los labios mayores, pero si se fusionan formarán el escroto y la epidermis ventral del pene.

La T no actúa directamente sino que sufre una reducción por la enzima 5α-reductasa, transformándose en DHT (fig. 7). La 5α-reductasa está presente en el seno urogenital incluso antes de que se produzca su diferenciación (104, 160), y su acitividad es comparable a la de los tejidos adultos (165). La diferenciación de la próstata, derivada del seno urogenital, precisa también la 5α-reducción de la T para su transformación en DHT. El metabolismo de T tiene lugar en las mismas células diana que poseen receptores específicos para la DHT. Existen dos isoenzimas, con características bioquímicas distintas y que se expresan preferentemente en tejidos distintos. Se han clonado dos genes distintos, uno para cada enzima: el gen para la isoenzima de tipo I está localizado en el cromosoma 5, se expresa preferentemente en el hígado y muy poco en la próstata; esta enzima tiene un pH óptimo de 7 y un Km elevado para la T; el gen para la isoenzima de tipo II está localizado en el cromosoma 2, se expresa preferentemente en próstata, vesículas seminales y piel genital y la enzima tiene un pH óptimo ácido y un Km bajo para la T (166). La isoenzima de tipo II es la deficitaria en el síndrome de deficiencia de 5α-reductasa y en su gen se describen mutaciones diversas causantes de la enfermedad (167).

Existe un periodo crítico de receptividad del tubérculo genital a la DHT, antes de la semana 12, hecho que es independiente del sexo cromosómico y gonadal (168). Hacia las semanas 12 a 13, los genitales externos masculinos están completamente determinados, pero después sigue el crecimiento del pene y de las bolsas escrotales.

Los andrógenos, T o DHT, según los tejidos, son pues responsables de la diferenciación masculina de los conductos de Wolff, del seno urogenital y de los genitales externos. Dependiendo del tejido, la primera etapa en el mecanismo de acción de los andrógenos es el metabolismo de T en DHT, andrógeno más potente, y ello tiene lugar, tal como hemos dicho, a

través de la enzima 5α-reductasa (169). Los andrógenos actúan en el embrión a través de los mismos mecanismos que durante la vida posnatal (170). La segunda o primera etapa, dependiendo de los tejidos, parece similar a la de los demás tipos de hormonas esteroideas (171) (fig. 8): los andrógenos penetran en la célula, probablemente por simple difusión a través de la membrana, y la T o su metabolito DHT se unen a un receptor específico. Existe un solo tipo de receptor intracelular para los andrógenos, pero la DHT tiene una acción más intensa por presentar mayor afinidad que la T (172). El complejo hormona-receptor sufre entonces un cambio conformacional llamado «activación» que aumenta su afinidad por los componentes nucleares y penetra en el núcleo. La interacción subsiguiente entre el complejo esteroide-receptor y los lugares «aceptores» en el DNA se acompaña de un aumento en la síntesis de precursores para diferentes RNA. Después del procesamiento de estos precursores de RNA de nueva síntesis, los RNA maduros, andrógeno-específicos, son transferidos al citoplasma y «traducidos» a proteínas en los polirribosomas (173-175), resultando en la síntesis de proteínas específicas así como en componentes celulares necesarios para modificar las funciones de la célula diana. El tipo de RNA y proteínas estimuladas, así como el tipo de células que entran en mitosis en respuesta a los andrógenos, es función de cada tejido.

En el sexo masculino, el complejo T-receptor es responsable de la regulación de la secreción de LH por el eje hipotálamo-hipofisario, aunque la DHT también influye en la espermatogénesis, en la virilización de los conductos de Wolff durante la vida fetal y en la acción androgénica sobre el músculo. El complejo DHT-receptor induce la virilización del seno urogenital y de los genitales externos en el feto y provoca, en gran parte la virilización puberal. Cualquier defecto en alguna de las diversas etapas en el mecanismo de acción de los andrógenos provoca, en el feto masculino un defecto de masculinización de los conductos genitales internos y de los genitales externos (170).

Se ha demostrado la presencia de receptores para los andrógenos en numerosos tejidos sensibles a ellos (176). Los fibroblastos de piel humana en cultivo también contienen receptores específicos para los andrógenos (177-179). Estos receptores presentan una elevada afinidad para la DHT, siendo menor su afinidad para la T (172). Los fibroblastos de piel genital humana poseen de 3 a 5 veces mayor concentración de receptores para la DHT que los de piel no genital (177), siendo idénticas las afinidades de la hormona para el receptor. La actividad 5α-reductasa en piel fresca humana es muy

superior en la de origen genital de ambos sexos (prepucio, escroto, capuchón de clítoris y labios) que en la no genital (180). Esta característica es conservada en los fibroblastos en cultivo (181-183). Los fibroblastos fetales humanos también muestran las mismas características en el receptor específico de la DHT (184). Todas estas propiedades son utilizadas para el diagnóstico de las posibles patologías en las diversas etapas del mecanismo de acción de los andrógenos.

El clonaje del DNA complementario para el receptor androgénico (185, 186), así como la localización del gen estructural para el receptor sobre el brazo largo, en la porción q-11-12 del cromosoma X (131,151), han permitido la descripción de numerosas mutaciones responsables de parte de la patología de la acción androgénica (187). El receptor es una proteína de 919 aminoácidos y un peso molecular de 110 kDa (185, 186). El gen forma parte de la superfamilia de los factores de transcripción nuclear, que incluye los receptores para andrógenos, progesterona, glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos, vitamina D, hormonas tiroideas y ácido retinoico. Estos receptores constan de tres dominios: el de activación de la transcripción, el de unión al DNA y el de unión al esteroide (188, 189). El extremo aminoterminal, esencial para la activación de la transcripción, es el menos conservado entre estos diferentes receptores, incluye, en el receptor androgénico, los aminoácidos 1-537, está codificado por el primer exon y contiene secuencias repetidas de los aminoácidos prolina, glutamina y glicina, siendo variables las de los dos últimos, por lo que existen polimorfismos en la población normal. La región central de la proteína es la mejor conservada entre los distintos receptores y está formada por la región de unión al DNA, rica en cisteínas, entre los aminoácidos 548-626, forma dos dedos con zinc y está codificada por los exones 2 y 3. La región carboxiterminal, entre los aminoácidos 627-919, está codificada por los exones 4 a 8 y es la región de unión al esteroide. Las mayores homologías en las regiones de unión al DNA y al esteroide del receptor androgénico lo presentan los receptores para progesterona, glucocorticoides y mineralocorticoides.

ACCIONES DE LOS ESTRÓGENOS EN EL SEXO MASCULINO

La descripción reciente de dos síndromes que provocan una deficiencia total o importante de E_2 en los varones 46XY afectados (la insensibilidad total a los estrógenos por mutación de su receptor y el déficit de aromatasa

por mutación del gen P450AROM), así como los modelos de ratón con el correspondiente gen anulado, permiten comenzar a describir las funciones del E_2 en el sexo masculino. Entre ellas serían relevantes la regulación de la secreción de gonadotrofinas, de la espermatogénesis, del brote de crecimiento puberal, de la mineralización del esqueleto, del control del sistema cardiovascular y del sistema nervioso central (190-193).

FUNCIÓN DEL OVARIO FETAL Y NEONATAL Y DIFERENCACIÓN GENITAL FEMENINA

Hemos mencionado algunos genes que parecen intervenir precozmente en el desarrollo de los conductos genitales y urinarios y cuyas mutaciones o microdeleciones provocan en el sexo femenino anomalías estructurales en los derivados de los conductos de Müller. Tal es el caso de los genes HOX13 (147) y de genes en el cromosoma 10q26 (148). Existe evidencia en animales de experimentación de que otro gen de la familia Wnt, Wnt7, tiene un papel primordial en el desarrollo de los conductos genitales femeninos (194).

El ovario fetal no produce T, por lo que los conductos de Wolff se atrofian y desaparecen, ni tampoco MIF durante la fase inicial de diferenciación, por lo que se mantienen y desarrollan los conductos de Müller. La producción de MIF por el ovario fetal comienza después del periodo crítico para la regresión de los conductos de Müller (195). Éstos se diferencian formando las trompas, el útero y los dos tercios superiores de la vagina, procediendo el tercio inferior del seno urogenital. El tubérculo urogenital se desarrolla para formar el clítoris, los repliegues genitales forman los labios mayores y los pliegues uretrales los labios menores. Por detrás del clítoris, en el espacio entre los labios menores, se abren el abocamiento de la vagina y de la uretra.

En el ovario fetal se detecta, desde el inicio de su diferenciación, expresión del receptor nuclear «huérfano» SF-1 *(steroidogenic factor-1),* necesario para la expresión de los enzimas de la esteroidogénesis, no desarrollándose ovario en el ratón de sexo genético femenino y carente de SF-1 (20-23). Sin embargo su expresión desaparece en estadios todavía precoces de la diferenciación del ovario, mientras que sigue detectable en el testículo fetal, detectándose de nuevo en el ovario al final del periodo fetal (21, 23). También se ha demostrado que SF-1 regula el gen de la enzima aromatasa (P-450AROM) que convierte andrógenos en estrógenos (196).

George y Wilson (197) demostraron que el ovario fetal humano puede sintetizar E_2 por aromatización de sustratos androgénicos a partir de la octava semana. La biosíntesis de estrógenos (E_1 a partir de Δ_4 y E_2 a partir de T) precisa la actividad de la enzima aromatasa (P-450AROM), localizada en el retículo endoplásmico y codificado por un gen en el cromosoma 15. Este gen se expresa en varios tejidos fetales, entre ellos la porción fetal de la placenta. Su actividad parece ser importante como vía de metabolismo de los precursores androgénicos producidos por la suprarrenal fetal, principalmente DHEA, por lo que en ausencia o disminución de actividad (déficit de P-450AROM) se produce una virilización del feto femenino.

Según algunos autores, no habría diferencias en el contenido de E_2 entre ovario, testículo y suprarrenal, en función del sexo ni del estadio de desarrollo (100); sin embargo, después del nacimiento, los estudios en plasma y de contenido en E_2 (198) han demostrado, en la niña, un pico de E_2 comparable al de T, aunque de inferior intensidad. Esta secreción de E_2 por el ovario perinatal podría tener una acción trófica sobre las estructuras müllerianas (149). Se ha sugerido que en el embrión los estrógenos son necesarios para el desarrollo de la vagina y del útero y podrían regular la feminización del seno urogenital (199). El mecanismo de acción del E_2 implica la presencia de receptores específicos en los tejidos diana. El receptor estrogénico forma parte, tal como hemos mencionado, de la superfamilia de los receptores nucleares activadores de la transcripción. Existen dos genes y dos receptores de E_2 (el α y el β, localizados respectivamente en los cromosomas 6q25.1 y 14q (200, 201). Recientemente se ha descrito un primer caso de resistencia al E_2 por mutación en su receptor que afecta un varón con talla alta (202), comenzándose ahora la descripción de las patologías provocadas en el sexo femenino por la insensibilidad a los estrógenos (203).

Durante el segundo trimestre de vida fetal, los niveles de gonadotrofinas alcanzan en el feto femenino niveles similares a los de la mujer menopáusica. Este pico de gonadotrofinas regula probablemente el periodo de máximo desarrollo de los folículos. Al final del segundo trimestre, el eje hipotálamo-hipofisario parece disminuir su secreción de gonadotrofinas en respuesta a una mayor sensibilidad a las concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona de origen placentario, de forma que, al nacer, las concentraciones de gonadotrofinas son muy bajas (64, 204). En los fetos femeninos anencefálicos el ovario parece diferenciarse normalmente hasta la semana 32, mientras que posteriormente se observa una disminución del número de folículos y, a término, los ovarios de anencefálicas tienen un volumen disminuido (32).

Después de la primera semana posnatal, los niveles periféricos de gonadotrofinas vuelven a aumentar, tras haber desaparecido los altos niveles de estrógenos y progesterona procedentes de la placenta (123, 129). Estos niveles se mantienen elevados durante los 6 primeros meses posnatales, disminuyendo después progresivamente, para alcanzar niveles muy bajos entre el primer y el tercer año (123, 129). Así pues, durante la infancia, niveles muy bajos de esteroides gonadales mantienen la secreción de gonadotrofinas a niveles también muy bajos, interpretándose este hecho como de una mayor sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario a la acción supresora de los esteroides (123, 129).

Durante el primer semestre posnatal, y paralelamente al pico de LH y FSH, el ovario presenta una actividad esteroidogénica moderada que se traduce por las concentraciones de Δ_4, 17-OH-P y E_2 en plasma. Existe evidencia de que el ovario posnatal mantiene durante la infancia el proceso de crecimiento folicular y de atresia; el aumento de tamaño y peso del ovario dependen del aumento del estroma, del tamaño de los folículos y del número de folículos. La pubertad se inicia, a nivel ovárico, por la acción de las gonadotrofinas LH y FSH.

La diferenciación de las glándulas mamarias comprende cuatro periodos distintos: el fetal, la pubertad, el embarazo y la lactancia. En la especie humana, la diferenciación del esbozo de las glándulas mamarias, con sus diversas estructuras, no parece ser hormonalmente regulado durante la vida fetal, a diferencia de otras especies como los roedores, en los que los andrógenos fetales suprimen la posibilidad de desarrollo de glándula mamaria (205). Los factores necesarios para el desarrollo de la glándula mamaria comienzan a ser descritos, sobre todo gracias a los modelos de animales que permiten la anulación génica selectiva (206-209).

DIFERENCIACIÓN PSICOSEXUAL

La diferenciación psicosexual dimórfica en los humanos comporta varios tipos de identidad: 1) la identidad de género que significa el género masculino o femenino en el cual cada individuo se identifica; 2) los papeles de género que indican los distintos tipos de comportamiento según el sexo y de acuerdo con cada cultura; 3) la orientación de género que indica el tipo de relación sexual escogida (heterosexual, homosexual o bisexual), y 4) las diferencias cognitivas entre los sexos masculino y femenino.

En animales inferiores la diferenciación del papel sexual parece desarrollarse espontáneamente en el sentido femenino, mientras que los an-

drógenos fetales y perinatales condicionan en gran parte el papel masculino, aunque se postula que por lo menos parte de estas acciones dependen de la aromatización de la T a E_2 (210, 211). En humanos la presencia de concentraciones elevadas de T en el feto parece condicionar varios aspectos del desarrollo de ciertas áreas cerebrales que se traducen en diferencias de «habilidad» (zurdería, orientación espacio-temporal, expresión verbal, etc.).

La identidad de género sexual es exclusiva del género humano y no parece estar condicionada por los cromosomas sexuales ni por los esteroides sexuales. La identidad de género se diferencia durante los primeros años posnatales en función del aprendizaje y de la educación que se recibe. Para él se establece un primer periodo crítico entre los 18 y los 30 meses de vida (212). La identidad queda casi irreversiblemente establecida, siempre y cuando la educación recibida no sea ambigua al respecto. Esta identidad puede cuestionarse y cambiar durante la pubertad si hay discordancias entre el género y el tipo de pubertad que se desarrolla.

El papel correspondiente al género y la orientación sexual puede ser modificado probablemente por los andrógenos fetales y posnatales. Así se describen diferencias de comportamiento (preferencia por juegos masculinos, menor interés por los juegos con muñecas y menor instinto maternal) y mayor incidencia de preferencias homosexuales o bisexuales en las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita.

A pesar de que parece que los andrógenos tienen un papel sobre la diferenciación de ciertas aptitudes y comportamientos y de que existen diferencias anatómicas y funcionales en el SNC de los dos sexos (213), la mayor parte de la identidad sexual se adquiere mediante la educación (sexo de educación) y queda reforzado por el correcto desarrollo puberal. Sin embargo, diversos trabajos parecen haber demostrado que existirían diferencias anatómicas en el SNC entre los hombres con orientación heterosexual y homosexual (214) así como en transexuales (215). Existe actualmente un amplio debate sobre la relevancia que puedan tener diferencias anatómicas y funcionales reguladas por hormonas fetales y posnatales sobre la orientación de género sexual (7, 216-218).

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Mora J (ed.). Intersexual States. Disorders of Sex Differentiation. Doyma, Barcelona, 1994.

2. Rey R, Josso N. Diferenciación sexual fetal. En: Pombo Arias et al (eds.). Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: Díaz de Santos SA, 1997; pp. 173-189.
3. Josso N, Rey R. Sexual differentiation. IEn: Grossman A (ed.). Clinical Endocrinology, 2.ª ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998; pp. 787-794.
4. Warne GL, Zajac JD. Disorders of sexual differentiation. Endocrinol Metab Clin North America 1998; 27: 945-967.
5. Jost A. Recherches sur la différentiation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Role des gonades foetales dans la différentiation sexuelle somatique. Arch Anat Morph Exp 1947; 36: 271-315.
6. Migeon CJ, Berkovitz GD, Brown TR. Sexual differentiation and ambiguity. En: Kappy MS, Blizzard RM & Migeon CJ (eds.). Wilkins. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence, 4.ª ed. CC Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1994; pp. 573-681.
7. Migeon CJ, Wisniewski AB. Sexual differentiation: from genes to gender. Horm Res 1998; 50: 245-251.
8. Hughes IA, Coleman N, Faisal Ahmed S, Ng KL, Cheng A, Lim HN, Hawkins JR. Sexual dimorphism in the neonatal gonad. Acta Paediatr 1999; Suppl 428: 23-30.
9. Berkovitz GD, Seeherunvong T. Molecular basis of disorders of sexual differentiation. En: Handwerger S (ed.). Molecular and Cellular Pediatric Endocrinology. Humana Press Inc, Totowa, NJ, USA, 1999; pp. 1-9.
10. Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation: from transcription factors to gender. Horm Res 2000; 53: 111-119.
11. Mackay S. Gonadal development in mammals at the cellular and molecular levels. Intern Rev Cytol 2000; 200: 47-99.
12. Doménech Mateu JM. Development of the genital tract. En: Martínez-Mora J, (ed.). Intersexual States. Disorders of Sex Differentiation. Doyma, Barcelona, 1994; pp. 39-59.
13. Hay ED. Collagen and other matrix glycoproteins in embryogenesis. En: Hay ED (ed). Cell Biology of Extracellular Matrix, 2.ª ed. Plenum Press, New York, 1991; pp. 419-462.
14. Pelliniemi LJ, Fröjdman K, Sundström J, Pöllänen P, Kuopio T. Cellular and molecular changes during sex differentiation of embryonic mammalian gonads. J Exp Zool 1998; 281: 482-493.
15. Shawlot W, Behringer RR. Requirement for Lim 1 in head-organizer function. Nature 1995; 374: 425-430.
16. Dong WF, Heng HH, Lowsky R, Xu Y, DeCoteau JF, Shi XM, Tsui LC, Minden MD. Cloning, expression and chromosomal localization to 11p12-13 of a human LIM/HOMEOBOX gene, hLim-1. DNA Cell Biol 1997; 16: 671-678.
17. Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethore MO, Lejeune J. Eleven new cases of del (9p) and features from 80 cases. J Med Genet 1988; 25: 741-749.
18. Raymond CS, Parker ED, Kettlewell JR, Brown LG, Page DC, Kusz K, Jaruzelska J, Reinberg Y, Fletjer WL, Bardwell VJ, Hirsch B, Zarkower D. A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators. Hum Mol Genet 1999; 8: 989-996.
19. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Hata J, Fukushima Y, Suzuki Y. Impaired male sex development in an infant with molecularly defined partial 9p monosomy: implication for a testis forming gene(s) on 9p. J Mwed Genet 1997; 34: 331-334.
20. Achermann JC, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes sex reversal and adrenal failure in humans. Nat Genet 1999; 22: 125-126.

21. Ikeda Y, Shen WH, Ingraham HA, Parker KL. Developmental expression of mouse steroidogenic factor-1, an essential regulator of the steroid hydroxylases. Mol Endocrinol, 1994; 8: 654-662.
22. Barnhart K, Mellon PL. The orphan nuclear receptor, steroidogenic factor-1, regulates the glycoprotein hormone a-subunit gene in pituitary gonadotropes. Mol Endocrinol, 1994; 8: 878-885.
23. Parker KL, Schimmer BP. Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. Endocr Rev 1997; 18: 361-377.
24. Witschi E. Migration of germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contrib Embryol 32, 1948.
25. McLaren A. Primordial germ cells in mammals. En: Zagris N et al (eds.). Organization of the Early Vertebrate Embryo. Plenum Press, New York, USA, 1995. pp. 1-9.
26. Witschi E. Embryology of the ovary. En: Grady HG, Smiths DE (eds.). The Ovary. Williams & Wilkins, Baltimore, 1963.
27. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc R Soc Lond (Biol) 1963; 158: 417-433.
28. Jirasek JE. Development of the Genital System and Male Pseudohermaphroditism. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1971.
29. Jost A. A new look at the mechanism controlling sex differentiation in mammals. Johns Hopkins Med J, 1972; 130: 38-53.
30. Jirasek JE. Morphogenesis of the genital system in the human. En: Blandau RJ & Bergsma D (eds.). Morphogenesis and Malformation of the Genital System. A Liss, New York, 1977; pp. 13-39.
31. Blanchard MG, Josso N. Source of the anti-Müllerian hormone synthesized by the fetal testis. Müllerian inhibiting activity of fetal bovine Sertoli cells in tissue culture. Pediatr Res, 1974; 8: 968-971.
32. Rabinovici J, Jaffe RB. Development and regulation of growth and differentiated function in human and subhuman primate fetal gonads. Endocr Rev, 1990; 11: 532-557.
33. Page DC, Mosher R, Simpson EM, Fisher EMC, Mardon G, Pollack J, McGillivray B, De la Chapelle A, Brown LG. The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. Cell 1987; 51: 1091-1104.
34. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature, 1990; 346: 240-244.
35. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M. Genetic evidence equating SRY and the testis determining factor. Nature, 1990; 348: 448-450.
36. Jäger RJ, Anvret M, Hall K, Sherer G. A human XY female with a frameshift mutation in the candidate testis-determining gene SRY. Nature, 1990; 348: 452-454.
37. Harley VR, Goodfellow PN. The biochemical role of SRY in sex determination. Molec Reprod Dev, 1994; 39: 184-193.
38. Kierszenbaum AL. Mammalian spermatogenesis in vivo and in vitro: a partnership of spermatogenic and somatic cell lineages. Endocr Rev, 1994; 15: 116-134.
39. Brennan J, Karl J, Martineau J, Nordqvist K, Schmahl J, Tilmann C, Ung K, Capel B. *Sry* and the testis: molecular pathways of organogenesis. J Exp Zool 1998; 281: 494-500.
40. Capel B. Sex in the 90s: SRY and the switch to the male pathway. Annu Rev Physiol 1998; 60: 497-523.

41. McElreavy K, Vilain E, Abbas N, Herskowitz I, Fellous M. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90: 3368-3372.
42. Tar A, Solyom J, Barbaux S, Vilain E, Fellous M, McElreavy K. Evidence for a gene located on the X chromosome governing both testis and ovary determination. Horm Res, 1994; 41: 115.
43. Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Floridia G, Worley KC, Tonini G, Ferrante E, Chiumello G, McCabe ERB, Fraccaro M, Zuffardi O, Camerino G. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. Nat Genet, 1994; 7: 497-501.
44. Swain A, Zanaria E, Hacker A, Lovell-Badge R, Camerino G. Mouse Dax-1 expression is consistent with a role in sex determination as well as adrenal and hypothalamus function. Nature Genet 1996; 12: 404.
45. Guo W, Mason JS, Stone Jr CG, Morgan SA, Madu SI, Baldini A, Lindsay EA, Biesecker LG, Copeland KC, Horlick MNB. Diagnosis of X-linked adrenal hypoplasia congenita by mutation analysis of the *DAX1* gene. JAMA 1995; 274: 324-330.
46. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. Nature 1998; 391: 761-767.
47. Toyooka Y, Tanaka ST, Hirota O, Tanaka S, Takagi N, Yamanouchi K, Tojo H, Tachi C. Wilm's tumor suppressor gene (*WT1*) as a target gene of SRY function in a mouse ES cell line transfected with SRY. Int J Dev Biol 1998; 42: 1143-1151.
48. Menke A, McInnes L, Hastie ND, Schedl A. The Wilm's tumor suppressor *WT1*: approaches to gene function. Kidney Int 1998; 53: 1512-1518.
49. Wegner M. From head to toes: the multiple facets of Sox proteins. Nucl Ac Res 1999; 27: 1409-1420.
50. Kamachi Y, Cheah KSE, Kondoh H. Mechanism of regulatory target selection by the SOX high-mobility-group domain proteins as revealed by comparison of SOX1/2/3 and SOX9. Mol Cel Biol 1999; 19: 107-120.
51. De Santa Barbara P, Bonneaud N, Boizet B, Desclozeaux M, Moniot B, Sudbeck P, Scherer G, Poulat F, Berta P. Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-müllerian hormone gene. Mol Cel Biol 1998; 18: 6653-6665.
52. Marshall Graves JA. Interactions between SRY and SOX genes in mammalian sex determination. Bioessays 1998; 20: 264-269.
53. Marshall OJ, Harley VR. Molecular mechanisms of SOX9 action. Mol Genet Metab 2000; 71: 455-462.
54. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. Am J Med Genet 1999; 87: 349-353.
55. Greenfield A. Genes, cells and organs: recent developments in the molecular genetics of mammalian sex determination. Mammalian Genome 1998; 9: 683-687.
56. Sinclair AH. Human sex determination. J Exp Zool 1998; 281: 501-505.
57. Vilain E, McCabe ERB. Mammalian sex determination: from gonads to brain. Mol Genet Metab 1998; 65: 74-84.
58. Hutson JM, Baker M, Terada M, Zhou B, Paxton G. Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism. Reprod Fertil Dev, 1994; 6: 151-156.
59. Sampaio FJB, Favorito LA. Analysis of testicular migration during the fetal period in humans. J Urol 1998; 159: 540-542.
60. Gillman J. The development of the gonads in man, with a consideration of the role of fetal

endocrines and the histogenesis of ovarian tumors. Contrib Embryol Carnegie Inst Washington, 1948; 32: 67-80.
61. Eicher EM, Washburn LL. Genetic control of primary sex determination in mice. Annu Rev Genet, 1986; 20: 327-360.
62. Whitworth DJ. XX germ cells: the difference between an ovary and a testis. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 2-6.
63. Vainio SJ, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. Nature 1999; 397: 405-409.
64. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. Recent Prog Horm Res, 1976; 32: 161-243.
65. Kaplan SL, Grumbach MM. Pituitary and placental gonadotropins and sex steroids in the human and sub-human primate fetus. J Clin Endocrinol Metab, 1978; 47: 487-511.
66. Baker TG, Scrimgeous JB. Development of the gonad in normal and anencephalic human fetuses. J Reprod Fertil, 1980; 60: 193-199.
67. Carr BR. Disorders of the ovary and female reproductive tract. En: Wilson JD & Foster DW (eds). Textbook of Endocrinology, 8.ª ed. WB Saunders, Philadelphia, USA, 1992; pp. 733-788.
68. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. En: Wilson JD & Foster DW (eds.). Textbook of Endocrinology. 8.ª ed. WB Saunders, Philadelphia, USA, 1992, pp. 853-941.
69. Gier HT, Marion GB. Development of the mammalian testis. En: Johnson AD, Gomes WR & Vandemark NL, (eds.). The Testis Vol I. Academic Press, New York, 1970, pp.1-45.
70. Means AR, Fakunding JL, Hulkins C, Tindall DJ, Vitale R. Follicle stimulating hormone, the Sertoli cell and spermatogenesis. Rec Progr Horm Res, 1976; 32: 477-527.
71. Ritzen EM, Hansson J, French FS. The Sertoli cell. En: Burger A, De Kretser DM, (eds.). The Testis. Raven Press, New York, 1981; pp. 171-194.
72. Tindall DJ, Rowley DR, Murthy L, Lipshwitz LI, Chang CH. Structure and biochemistry of the Sertoli cell. Int Rev Cytol, 1985; 94: 127-149.
73. Misrahi M, Beau M, Meduri G, Bouvattier C, Atger M, Loosfelt H, Ghinea N, Hai MV, Bougnères PF, Milgrom E. Gonadotropin receptors and the control of gonadal steroidogenesis: physiology and pathology. Baillière's Clin Endocrinol Metab 1998; 12: 35-66.
74. Huhtaniemi I. Fetal testis- a very special endocrine organ. Eur J Endocrinol, 1994; 130: 25-31.
75. Tran D, Meusy-Dessolle N, Josso N. Anti-müllerian hormone is a functional marker of fetal Sertoli cells. Nature; 1977; 629: 411-412.
76. Donahoe PK, Ito Y, Hendren WH. A graded organ culture assay for the detection of Müllerian inhibiting substance. J Surg Res, 1977; 23: 141-148.
77. Donahoe PK, Ito Y, Morikawa Y, Hardy HW. Müllerian inhibiting substance in human testis after birth. J Pediat Surg, 1977; 12: 323-330.
78. De Kretser DM. Sertoli-Leydig cell interactions in the regulation of testicular function. Int J Androl, 1982; 5: 11-16.
79. Bergh A. Paracrine regulation of Leydig cells by the seminiferous tubule. Int J Androl, 1983; 6: 57-65.
80. Tabone E, Benahmed M, Reventos J, Sáez JM. Interaction between immature pocine Leydig and Sertoli cells in vitro. Ultrastructural and biochemical study. Cell Tissue Res, 1984; 237: 357-362.

81. Benahmed M, Reventos J, Tabone E, Sáez JM. Cultured Sertoli cell mediated FSH stimulatory effect on Leydig cell steroidogenesis. Am J Physiol, 1985; 248: E176-E181.
82. Steinberger E. Hormonal regulation of the seminiferous tubules function. En: French FS, Hansson V, Ritzen EM & Nayfeh SN, (eds.). Current Topics in Molecular Endocrinology, Hormonal Regulation of Spermatogenesis. Plenum Press, New York, 1975; pp. 337-348.
83. Jégou B. The Sertoli cell. Baillère's Clin Endocrinol Metab 1992; 6: 273-311.
84. Voutilainen R. Differentiation of the fetal gonad. Horm Res, 1992; 38: 66-71.
85. Balboni GC, Barni T, Gloria L, Forti G, Vannelli GB. Alfa-inhibin and transferrin in human fetal testis. It J Anat Embryol 1995; 100: 519-524.
86. Roberts VJ. Tissue-specific expression of inhibin/activin subunit and follistatin mRNAs in mid- to late-gestational age human fetal testis and epididymis. Endocrine 1997; 6: 85-90.
87. Josso N, Racine C, Di Clemente N, Rey R, Xavier F. The role of anti-Müllerian hormone in gonadal development. Mol Cel Endocrinol 1998; 145: 3-7.
88. Pelliniemi LJ, Niemi M. Fine structure of the human fetal testis. Z Zellforsch Mikrok Anat, 1969; 99: 507-522.
89. Christensen AK. Fine structure of testicular intersticial cells in humans. En: Rosenberg E (ed.). The Human testis. Plenum Press, New York, 1970, pp. 75-93.
90. Huhtaniemi I, Pelliniemi LJ. Fetal Leydig cells: cellular origin, morphology, life span, and special functional features. Proc Soc Exp Biol Med 1992; 201: 125-140.
91. Makabe S, Naguro T, Heyn R, Motta PM. Ultrastructure of human Leydig cells at early gonadal embryogenesis. It J Anat Embryol 1995; 100: 525-533.
92. Baillie AH, Ferguson MM, Hart DMK. Histochemical evidence of steroid metabolism in the human genital ridge. J Clin Endocrinol, 1966; 26: 738-741.
93. Niemi M, Ikonen, Hervonen A. Contribution. En: Wolstenholme GEW & O'Connor MO, (eds.). Endocrinology of the Testis. Churchill, London, 1967; pp. 31-32.
94. Halvorson LM, Kaiser UB, Chin WW. The protein kinase C system acts through the early growth response protein 1 to increase LHβ gene expression in synergy with steroidogenic factor-1. Mol Endocrinol 1999; 13: 106-116.
95. Winter JSD, Faiman C, Reyes FI. Sex steroid production by the human fetus: its role in morphogenesis and control by gonadotropins. En: Blandau RJ & Bergsma D (eds.). Morphogenesis and Malformation of the Genital System. A Liss, New York, 1977, pp. 42-58.
96. Sáez JM. Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. Endocr Rev 1994; 15: 574-626.
97. Abramovich DR, Rowe P. Foetal plasma testosterone levels at mid-pregnancy and at term: relationship to foetal sex. J Endocrinol, 1973; 56: 621-622.
98. Diez d'Aux RC, Murphy BEP. Androgens in the human fetus. J Steroid Biochem, 1974; 5: 207-210.
99. Reyes FI, Winter JSD, Faiman C. Studies on human sexual development. I. Fetal gonadal and adrenal sex steroids. J Clin Endocrinol Metab, 1973; 37: 74-78.
100. Reyes FI, Boroditsky RS, Winter JSD, Faiman C. Studies on human sexual development. II. Fetal and maternal serum gonadotropin and sex steroid concentrations. J Clin Endocrinol Metab, 1974; 38: 612-617.
101. Acevedo HF, Axelrod LR, Ishikawa E, Taraki F. Studies in fetal metabolism. II. Metabolism of progesterone-4-^{14}C and pregenenolone-7-^{3}H in human fetal testis. J Clin Endocrinol Metab, 1963; 23: 885-890.

102. Coutts JRT, Mac Naughton MC, Ling W, Solomon S. The metabolism of 17-alpha-hydroxy-(4-^{14}C)-progesterone in the human foetoplacental unit at midpregnancy. Biochem J, 1968; 112: 31 P.
103. Serra GB, Pérez-Palacios G, Jaffe RB. De novo biosynthesis in the human fetal testis. J Clin Endocrinol Metab, 1970; 30: 128-130.
104. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. J Clin Endocrinol Metab, 1974; 38: 113-125.
105. Forest MG, Cathiard AM, Bourgeois J, Genoud J. Androgènes plasmatiques chez le nourrisson normal et prématuré, Relation avec la maturation de l'axe hypophyso-gonadique. En: Forest MG & Bertrand J (eds.). Endocrinologie Sexuelle de la Période Périnatale. Colloque INSERM, Vol 32, Paris, 1974, pp. 315-336.
106. Robinson JD, Judd HL, Young PE, Jones OW, Yen SSC. Amniotic fluid androgens and estrogens in midgestation. J Clin Endocrinol Metab, 1977; 45: 755-761.
107. Warne GL, Faiman C, Reyes FI, Winter JSD. Studies of human sexual development. V. Concentrations of testosterone, 17-hydroxyprogesterone and progesterone in human amniotic fluid throughout gestation. J Clin Endocrinol Metab, 1977; 44: 934-938.
108. Nagami M, Mc Dorough PC, Ellegood JO, Mahesh VB. Maternal and amniotic fluid seroids throughout human pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1979; 134: 674-680.
109. Catt KT, Dufau ML, Neaves WB, Walsh PC, Wilson JD. LH-hCG receptors and testosterone content during differentiation of the testis in the rabbit embryo. Endocrinology, 1975; 97: 1157-1165.
110. Ohno S. Sexual differentiation and testosterone production. N Engl J Med, 1976; 295: 1011-1012.
111. Frawein J, Engel W. Constitutivity of the hCG-receptor protein in the testis of rat and man. Nature, 1974; 249: 377-379.
112. Huhtaniemi IT, Korenbrot CC, Jaffe RB. hCG binding and stimulation of testosterone biosynthesis in the human fetal testes. J Clin Endocrinol Metab, 1977; 44: 963-969.
113. Ahluwalia B, Williams J, Verma P. In vitro testosterone biosynthesis in the human fetal testis. II. Stimulation by cyclic-AMP and human chorionic gonadotrophin (hCG). Endocrinology, 1974; 95: 1411-1415.
114. Lin D, Sugawara T, Strauss III JF, Calrk BJ, Stocco DM, Saenger P, Rogol A, Miller WL. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. Science 1995; 267: 1828-1831.
115. Chung BC, Matteson KJ, Voutilainen R, Mohandos TK, Miller WL. Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 8962-8966.
116. Rhéaume E, Lachance Y, Zhao HF, Breton N, Dumont M, de Launoit Y, Trudel C, Luu-The V, Simard J, Labrie F. Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ^5-Δ^4-isomerase in human adrenals and gonads. Mol Endocrinol, 1991; 5: 1147-1157.
117. Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and sequence of the human gene encoding P450c17 (steroid 17α-hydroxylase/17,20-lyase): similarity to the gene for P450c21. DNA, 1987; 6: 439-448.
118. Geissler WM, Davis DL, Wu L, Bradshaw KD, Patel S, Mendonça BB, Elliston KO, Wilson JD, Russell DW, Andersson S. Male pseudohermaphrodotism caused by mutations of testicular 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 3. Nat Genet, 1994; 7: 34-39.

119. Abramovich DR, Baker TG, Neal P. Effect of hCG on testosterone secretion by the foetal human testis in organ culture. J Endocrinol, 1974; 6: 179-185.
120. Huhtaniemi I, Lautala P. Stimulation of steroidogenesis in human fetal testes by the placenta during perifusion. J Steroid Biochem, 1979; 10: 109-113.
121. Mancini RE, Rosenberg E, Cullen M, Lavieri JC, Vilar O, Bergada C, Andrade JA. Cryptorchid and scrotal human testes. I. Cytological, cytochemical and quantitative studies. J Clin Endocrinol Metab, 1965; 25: 927-942.
122. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand J. Total and unbound testosterone levels in the newborn and in normal and hypogonadal children: use of a sensitive radioimmunoassay for testosterone. J Clin Endocrinol Metab, 1973; 36: 1132-1142.
123. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J. Hypophyso-gonadal function in infants during the first year of life. I. Evidence for testicular activity in early infancy. J Clin Invest, 1974; 53: 819-828.
124. Forest MG, Cathiard AM. Pattern of plasma testosterone and Δ_4-androstenedione in normal newborns: evidence for testicular activity at birth. J Clin Endocrinol Metab, 1975; 41: 977-980.
125. Forest MG, De Peretti E, Bertrand J. Hypothalamic-pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty. Clin Endocrinol, 1976; 5: 551-569.
126. Forest MG, Cathiard AM. Ontogenic study of plasma 17α-hydroxyprogesterone in the human. I. Posnatal period. Evidence for a transient varian activity in infancy. Pediat Res 1978; 12: 6-11.
127. Forest MG, De Peretti E, Bertrand J. Testicular and adrenal androgens and their binding to plasma proteins in the perinatal period: developmental patterns of plasma testosterone, Δ_4-androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulphate in premature and small for date infants as compared with that of full-term infants. J Steroid Biochem, 1980; 12: 25-36.
128. Penny R, Olambiwonn NO, Frasier SD. Serum gonadotropin concentrations during the first year of life. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 320-321.
129. Winter JSD, Faiman C, Hobson WC, Prasad AV, Reyes FI. Pituitary-gonadal relations in infancy. I. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. J Clin Endocrinol Metab, 1975; 40: 545-551.
130. Zondek LH, Zondek T. The influence of complications of pregancy and of some congenital malformation on the reproductive organs of the male fetus and neonate. En: Forest MG & Bertrnad J (eds.). Endocrinolgie Sexuelle de la Période Périnatale. Colloque INSERM, Vol 32, Paris, 1974; pp. 79-96.
131. Ryle M, Stephenson J, Williams J, Stuart J. Serum gonadotrophins in young children. Clin Endocrinol, 1975; 4: 413-419.
132. Cacciari E, Cicognani A, Pirazoli P, Dallacasa P, Mazzaracchio MA, Tassoni P, Bernadi F, Salardi S, Zappulla F. GH, ACTH, LH and FSH behaviour in the first seven days of life. Acta Paediat Scand 1976; 65: 337-341.
133. Faiman C, Winter JSD. Sex differences in gonadotrophin concentrations in infancy. Nature 1977; 232: 130-132.
134. Pasteels JL, Gausset P, Danguy A, Ectors F. Gonadotropin secretion by human fetal and infant pituitaries. En: Forest MG & Bertrand J (eds.). Endocrinologie Sexuelle de la Période Périnatale. Colloque INSERM, Vol 32, Paris, 1974; pp. 13-36.
135. Suwa S, Maesaka H, Matsui I. Serum LH and FSH responses to synthetic LHRH in normal infants, children and patients with Turner's syndrome. Pediatrics 1974; 54: 470-475.

136. Genazzani AR, Lemarchand-Béraud T, Angioni G, Diana G, Facchinetti F, Fioretti P. Perinatal endocrinology: LH-hCG, FSH, estradiol and progesterone plasma levels and pituitary responsiveness to exogenous LHRH during the first 72 hours of life. Acta Endocrinol 1975; 80, Suppl 199: 258-265.
137. Delitala G, Meloni T, Masala A, Alagna S, Devilla L, Corti R. Effects of LHRH on gonadotropin secretion in newborn male infants. J Clin Endocrinol Metab 1978; 46: 689-690.
138. Cooke BA, Dix CJ, Magee-Brown R, Janszen FHA, Van der Molen HJ. Hormonal control of Leydig cells function. Adv Cycl Nucleot Res 1981; 14: 593-609.
139. Sáez JM, Benhamed M. Testicular receptors for gonadotropins, prolactin and LHRH: role of these hormones on Leydig cell functions. En: Posner BA (ed.). Polypeptide Hormone Receptors. Marcel Dekker, New York, 1985; pp. 507-552.
140. Zipf WB, Payne AH, Kelch RP. Prolactin, growth hormone and LH in the maintenance of testicular LH receptors. Endocrinology 1978; 103: 595-600.
141. Wing TY, Ewing LL, Zirkin BR. Effects of luteinizing hormone withdrawal on Leydig cell smooth endoplasmic reticulum and steroidogenic reactions which convert pregnenolone to testosterone. Endocrinology, 1984; 115: 2290-2296.
142. Van Beurden MD, Roodnat B, Van der Molen HJ. Effects of oestrogens and FSH on LH stimulation of steroid production by testis Leydig cells from immature rats. Int J Androl, 1978; Suppl 2: 374-383.
143. Christensen AK, Peacock KC. Increase in Leydig cell number in testes of adult rats treated with an excess of human chorionic gonadotropin. Biol Reprod, 1980; 22: 383-391.
144. Swerdloff RS, Heber D. Endocrine control of testicular function from birth to puberty. En: Burger D & De Kretser DM (eds.). The Testis, Raven Press, New York, 1981; pp. 108-126.
145. Job JC, Gendrel D, Safar D, Roger M, Chaussain JL. Pituitary LH and FSH and testosterone secretion in infants with undescended testes. Acta Endocrinol 1977; 85: 644-649.
146. Bidlingmaier F, Dürr H, Eisenmenger W, Kuhule V, Knorr D. Testosterone and androstenedione concentrations in human testis and epididymis during the first two years of life. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 311-315.
147. Goodman FR, Scambler PJ. Human HOX gene mutations. Clin Genet 2001; 59: 1-11.
148. Ogata T, Muroya K, Sasagawa I, Kosho T, Wakui K, Sakazume S, Ito K, Matsuo N, Ohashi H, Nagai T. Genetic evidence for a novel gene(s) involved in urogenital development on 10q26. Kidney Int 2000; 58: 2281-2290.
149. Elger W, Steinbeck H, Cupceancu B, Neumann F. Influence of methyl-testosterone and cyproterone acetate on Wolffian duct differentiation in female rat fetuses. J Endocrinol 1970; 47: 417-422.
150. Katzenellenbogen BS, Bhakao HS, Ferguson ER, Lan NC, Katee T, Tsai TLS, Katzenellenbogen JA. Estrogen and anti-estrogen action in reproductive tissues and tumors. Rec Progr Horm Res 1979; 35: 259-300.
151. Jost A, Vigier B, Prepin J, Perchellet JP. Studies on sex differentiation in mammals. Rec Progr Horm Res 1973; 29: 1-41.
152. Picard JY, Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. Mol Cell Endocrinol 1984; 34: 23-29.
153. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Joso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-Müllerian hormone. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 5464-5468.
154. Massagué J. The transforming growth factor-β family. Annu Rev Cell Biol 1990; 6: 597-641.

155. Di Clemente N, Wilson C, Faure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R, Picard JY, Vigier B, Josso N, Cate R. Cloning, expression and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone. Mol Endocrinol 1994; 8: 1006-1020.
156. Donahoe PK, Budzik GP, Trelstad R. Müllerian inhibiting substance: an update. Rec Progr Horm Res 1982; 38: 279-330.
157. Lin HC, Kreiner D, Rosenwaks Z. Anti-Müllerian hormone. Seminars in Reproductive Endocrinol 1987; 5: 283-294.
158. Josso N, Lamarre I, Picard JY, Berta P, Davies N, Morichon N, Peschanski M, Jeny R. Anti-Müllerian hormone in early human development. Early Human Development 1993; 33: 91-99.
159. Gupta C, Blok E. Testosterone-binding protein in reproductive tracts of fetal rats. Endocrinology 1976; 99: 389-399.
160. Wilson JD. Testosterone uptake by the urogenital tract of the rabbit embryo. Endocrinology 1973; 92: 1192-1199.
161. Cunha GR. The role of androgens in the epithelio-mesenchymal interactions involved in prostatic morphogenesis in embryonic mice. Anat Rec 1973; 175: 87-96.
162. Cunha GR. Age-dependent loss of sensitivity of female urogenital sinus to androgenic conditions as a function of the epithelial-stromal interaction in mice. Endocrinology 1975; 97: 665-673.
163. Cunha GR, Taguchi O, Shannon JM, Chung LWK, Bigsby RM. Mesenchymal role in hormone-induced epithelial development. En: Serio M, Motta M, Zanisi M & Martini L (eds.). Sexual Differentiation: Basic and clinical Aspects. Serono Symposia, Vol 11, Raven Press, New York, 1984; pp. 33-51.
164. Gupta C. The 72-kilodalton protein of the male reproductive tract is differentially expressed and developmentally regulated during Wolffian duct differentiation of the fetal mouse. Biol Reprod 1994; 51: 283-289.
165. Wilson JD. Sexual differentiation. Annu Rev Physiol 1978; 40: 279-306.
166. Andersson S, Russell DW. Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid 5α-reductases. Proc Natl Acad Sci USA, 1990; 87: 3640-3644.
167. Wigley WC, Prihoda JS, Mowscowicz I, Mendonça BB, New MI, Wilson JD, Russell DW. Natural mutagenesis study of the human steroid 5α-reductase 2 isozyme. Biochemistry 1994; 33: 1265-1270.
168. Meyer WJ, Migeon BR, Migeon CJ. Locus on X chromosome for dihydrotestosterone receptor and androgen insensitivity. Proc Natl Acad Sci USA, 1975; 72: 1469-1472.
169. Bruchovsky N, Wilson JD. The conversion of testosterone to 5α-androsten-17β-ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro. J Biol Chem 1968; 243: 2012-2021.
170. Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. N Engl J Med 1980; 302: 198-209.
171. Bardin CW, Caterall JF. Testosterone: a major determinant of extragenital sexual dimorphism. Science, 1981; 211: 1285-1294.
172. Maes M, Sultan C, Zerhouni N, Rothwell S, Migeon CJ. Role of testosterone binding to the androgen receptor in male sexual differentiation of patients with 5α-reductase deficiency. J Steroid Biochem 1979; 11: 1385-1390.
173. O'Malley BW. Mechanisms of action of steroid hormones. N Engl J Med 1971; 294: 370-377.
174. O'Malley BW, Schrader WT. The receptors of steroid hormones. Sci Amer 1976; 234: 32-39.

175. Janne OA, Bardin CW. Androgen and antiandrogen receptor binding. Ann Rev Physiol 1984; 46: 107-118.
176. Chan L, O'Malley BW. Mechanism of sex steroid hormones. N Engl J Med 1976; 294: 1322-1328.
177. Keenan B, Meyer W, Hadjian A, Migeon CJ. Androgen receptor in human skin fibroblasts. Characterization of a specific 17β-hydroxy-5α-androstan-3-one protein complex in cell sonicates and nuclei. Steroids, 1975; 25: 535-552.
178. Griffin JE, Punyashthiti K, Wilson JD. Dihydrotestosterone binding by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from control subjects and from patients with hereditary male pseudohermaphroditism due to androgen resistance. J Clin Ivest 1976; 57: 1342-1351.
179. Kaufman M, Straisfeld C, Pinsky L. Expression of androgen-responsive properties in human skin fibroblast strains of genital and nongenital origin. Som Cell Genet, 1977; 3: 17-25.
180. Wilson JD, Walker J. The conversion of testosterone to 5α-androstan-17β-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slices of man. J Clin Endocrinol Metab 1969; 38: 371-379.
181. Wilson JD. Dihydrotestosterone formation in cultured human fibroblasts. Comparison of cells from normal subjects and patients with familial incomplete male pseudohermaphroditism type 2. J Biol Chem 1975; 250: 3498-3504.
182. Pinsky L, Kaufman M, Straisfeld C, Zilahi B, Hall CSG. 5α-reductase activity in genital and non-genital skin fibroblasts from patients with 5α-reductase deficiency, androgen insensitivity or unknown forms of male pseuodohermaphroditism. Am J Med Genet 1978; 1: 407-416.
183. Wilson JD, Griffin JE, George FW, Leshin M. The role of gonadal steroids in sexual differentiation. IEn: Greep RO (ed.). Recent Progress in Hormone Research, Vol 37, Academic press, New York, 1981; pp. 1-39.
184. Sultan C, Migeon BR, Rothwell SW, Maes M, Zerhouni N, Migeon CJ. Androgen receptors and metabolism in cultured human fetal fibroblasts. Pediat Res 1980; 14: 67-69.
185. Chang C, Kokontis J, Liao S. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. Science 1988; 240: 324-326.
186. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Williard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. Science 1988; 240: 327-330.
187. Wilson JD. Syndromes of androgen resistance. Biol Reprod 1992; 46: 168-173.
188. Simental JA, Sar M, Lane MV, French FS, Wilson EM. Transcriptional activation and nuclear targeting signals of the human androgen receptor. J Biol Chem 1991; 266: 510-518.
189. Jenster G, Van der Korput HAGM, Van Vroonhoven C, Van der Kwast TH, Trapman J, Brinkman AO. Domains of the androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation and sucellular localization. Mol Endocrinol 1991; 5: 1396-1414.
190. Sharpe RM. The roles of oestrogen in the male. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 371-377.
191. Taylor JA, Lewis KJ, Lubahn DB. Estrogen receptor mutations. Mol Cel Endocrinol 1998; 145: 61-66.
192. Smith EP. Estrogen biology. Evolving new concepts. En: Handwerger S (ed.). Molecular and Cellular Pediatric Endocrinology. Humana Press Inc, Totowa, NJ, USA, 1999; pp. 191-200.
193. Faustini-Fustini M, Rochira V, Carani C. Oestrogen deficiency in men: where are we today? Eur J Endocrinol 1999; 140: 111-129.
194. Kitajewski J, Sassoon D. The emergence of molecular gynecology: homeobox and Wnt genes in the female reproductive tract. Bioessays 2000; 22: 902-910.

195. Josso N. Hormonal regulation of sexual differentiation. Sem Perinatol 1992; 16: 274-280
196. Lynch JP, Lala DS, Peluso JJ, Luo W, Parker KL, White BA. Steroidogenic factor 1, an orphan nuclear receptor, regulates the expression of the rat aromatase gene in gonadal tissues. Mol Endocrinol 1993; 7: 776-786.
197. George FW, Wilson JD. Conversion of androgen to estrogen by the human fetal ovary. J Clin Endocrinol Metab 1978; 47: 550-555.
198. Bidlingmaier F, Weshold H, Knorr D. Plasma estrogens in newborns and in infants. En: Forest MG & Bertrand J (eds). Endocrinologie Sexuelle de la Période Périnatale. Colloque INSERM, Vol 32, París, 1974; pp. 299-314.
199. Ammini AC, Pandey J, Vijyaraghavan M, Sabherwal U. Human female phenotypic development: role of fetal ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 604-608.
200. Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. EMBO J 1988; 7: 3385-3388.
201. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER-beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett 1996; 392: 49-53.
202. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korack KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med 1994; 331: 1056-1061.
203. Lehrer S, Rabin J, Stone J, Berkowitz GS. Association of an estrogen receptor variant with increased height in women. Horm Metab Res 1994; 26: 486-488.
204. Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female. En: Yen SSC & Jaffe RB (eds.). Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. 2.ª ed. WB Saunders, Philadelphia, 1986; pp. 313-384.
205 Rillema JA. Development of the mammary gland. TEM 1994; 5: 149-154.
206. Lavandero S, Chappuzeau A, Sapag-Hagar M, Oka T. In vivo and in vitro evidence of basic fibroblast growth factor action in mouse mammary gland development. FEBS Letters 1998; 439: 351-356.
207. Sebastian J, Richards RG, Walker MP, Wiesen JF, Werb Z, Derynck R, Hom YK, Cunha GR, DiAgustine RP. Activation and function of the epidermal growth factor receptor and erbB-2 during mammary gland morphogenesis. Cell Growth Develop 1998; 9: 777-785.
208. Wysolmerski JJ, Philbrick WM, Dunbar ME, Lanske B, Kronenberg H, Karaplis A, Broadus AE. Rescue of the parathyroid hormone-related protein knockout mouse demonstrates that parathyroid hormone-related protein is essential for mammary gland development. Development 1998; 125: 1285-1294.
209. Wiesen JF, Young P, Werb Z, Cunha GR. Signaling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary ductal development. Development 1999; 126: 335-344.
210. McCarthy MM. Molecular aspects of sexual differentiation of the rodent brain. Psychoneuroendocrinology 1994; 19: 415-427.
211. Fitch RH, Denenberg VH. A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. Behav Brain Sci 1998; 21: 311-352.
212. Money J, Ehrhardt AA. Man and Woman, Boy and Girl: the Differentiation and Dimorphism of Gender Identity from Conception to Maturity. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1972.
213. Breedlove SM. Sexual differentiation of the human nervous system. Annu Rev Psychol 1994; 45: 389-418.

214. Swaab DF, Gooren LJG, Hofman MA. Gender and sexual orientation in relation to hypothalamic structures. Horm Res 1992; 38 (suppl 2): 51-61.
215. Kruijver FPM, Zhou J-N, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF. Male-to-female transexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2034-2041.
216. Hines M. Abnormal sexual development and psychosexual issues. Baillère's Clin Endocrinol Metab 1998; 12: 173-189.
217. Bradley SJ, Oliver GD, Chernik AB, Zucker KJ. Experiment of nurture: ablatio penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. Pediatrics 1998; 102: e9.
218. Audí Parera L. Genitales ambiguos: qué factores debemos valorar antes de asignar el sexo definitivo. An Esp Pediatr 1999; 51: 219-221.

2

Anomalías de la diferenciación gonadal

J. A. NIETO CUARTERO

El término *disgenesia gonadal* se utiliza para designar el desarrollo anormal de la gónada fetal. La alteración gonadal se suele asociar a alteraciones del desarrollo de los gonaductos internos y de los genitales externos, lo que conduce, en ocasiones, a estados de ambigüedad sexual. En sentido estricto, el término *disgenesia gonadal* se aplica exclusivamente a los casos que cursan con la presencia de tejido fibroso sustituyendo a la gónada (cintilla gonadal), quedando excluidos de ellas los hermafroditismos verdaderos, las formas asimétricas y algunos cuadros que cursan con un importante compromiso gonadal (tabla 1).

SÍNDROME DE TURNER

La mayoría de signos físicos que definen el síndrome fueron descritos en 1930 por Ullrich, que los observó en una niña de 8 años que presentaba cuello ancho, cubitus valgus, edema linfagiectástico congénito, orejas displásicas y grandes, ptosis palpebral, micrognatia, displasia ungueal y mamilas hipoplásicas. Más tarde, en 1938, Henry Turner los observó en una mujer joven con infantilismo sexual y disgenesia gonadal, llamando al cuadro síndrome de Ullrich-Turner. En 1959, tras los avances técnicos en citogenética, Ford y cols. encontraron en una niña que presentaba este cuadro un número de 45 cromosomas con fórmula de 45 X (tabla 2).

En la actualidad, el término síndrome de Turner se reserva para los pacientes que presentan monosomía total o parcial del gonosoma X, disgene-

TABLA 1. – Disgenesias gonadales (12)

Diferenciación o mantenimiento anormal del ovario
- Síndrome de Turner y sus variantes
- Disgenesia ovárica XX

Diferenciación o mantenimiento anormal del testículo
- Disgenesia de los túbulos seminíferos
  - Síndrome de Klinefelter
  - Polisomía X del varón
  - Varones XX
- Disgenesia gonadal pura XY
- Disgenesia gonadal parcial XY

Disgenesia gonadal en genopatías y cromosomopatías

Síndromes de regresión testicular
- Anorquia congénita
- Síndrome de testículos rudimentarios
- Agonadismo

TABLA 2. – Fórmulas cromosómicas asociadas al síndrome de Turner (12)

Monosomía completa (pérdida del cromosoma X)	45,X
Monosomías parciales	
Isocromosomas	46,Xi(Xp)
46,Xi(Xp)	
Anillos	46,Xr(X)
Deleciones	46,X del (Xp)
	46,X del (Xq)
	45,X/46, XX
	45,X/46, Xi(Xp)
	45,X/46, Xi(Xq)
	45,X/46, Xr(X)
	45,X/46, Xi(Xq)/47,Xi(Xq)i(Xq)
	45,X/46, X del (Xp)
	45,X/46, X del (Xq)
	45,X/46, XY
	45,X/47, XYY
	45,X/46, X,t(X;Y)
	46,Xi(Yq),
	etc.

FIGS. 1, 2 y 3. – Linfoedema en los pies en lactante con síndrome de Turner.

sia gonadal, diversos rasgos físicos típicos, pero inespecíficos, que conformaban el llamado fenotipo *turneriano*, retraso del crecimiento e infantilismo sexual.

La incidencia es una de cada 2.000-2.500 mujeres recién nacidas. En el 1-2 % de todos los embarazos la consecuencia de la concepción es una monosomía X, paro el 90 % de estos terminan en abortos. Aparece de forma esporádica aunque se han descrito algunos casos familiares.

Alteraciones cromosómicas

El síndrome de Turner se debe a la ausencia parcial o total de uno de los cromosomas X en algunas o en todas las células del cuerpo.

Ausencia completa de un cromosoma X

El carotipo 45,X,antes llamado 45,X0, está presente en 50-60 % de los pacientes con síndrome de Turner. La pérdida de un cromosoma X puede producirse durante la meiosis de la gametogénesis o en las primeras divisiones mitóticas del cigoto. Durante la meiosis la no disyunción conduce a la formación de óvulos o espermatozoides con 22 autosomas sin la presencia de gonosomas. Tanto en los nacidos vivos como en los abortos con fórmula 45,X, el cromosoma X presente suele ser de origen materno, por lo que en el 80 % de los casos la monosomía se debe a una no disyunción paterna; de ahí que la edad materna avanzada no represente un riesgo para esta afección. En el semen de padres de pacientes se ha encontrado una frecuencia aumentada de aneuploidias. El origen materno o paterno del cromosoma X presente no parece influir en la sintomatología. En algunas pacientes uno de sus progenitores tienen todo o parte de un cromosoma X unido a otro cromosoma (translocación), aunque puede no presentar ninguna sintomatología (translocación equilibrada); en estos casos existe riesgo de recidiva, pues el progenitor con translocación produce espermatozoides u óvulos en los que falta total o parcialmente un cromosoma X.

Alteraciones estructurales de un cromosoma X

Alrededor del 20 % de las pacientes con síndrome de Turner lo padecen por esta causa: *a)* deleciones mayores, con pérdida total o parcial de

los brazos cortos o largos del cromosoma X, el cariotipo de 46,XXp y 46, XXq, respectivamente; *b)* isocromosomas, que resultan de la división transversal, en lugar de la longitudinal, que es lo normal, del cromosoma X. El cromosoma X resultante puede carecer de brazos largos y tener duplicados los cortos, el cariotipo 46,Xi (Xp), o bien carecer de brazos cortos y tener duplicados los largos y el cariotipo es 46,X,i(Xq); *c)* cromosoma X en anillo: el cromosoma X, en lugar de tener la forma de bastoncillo habitual, tiene forma de anillo; los extremos distales de los brazos se unen y ello conlleva la pérdida de material génico de la parte distal de los dos brazos del cromosoma X; el caritipo 46,X,r (X) y de deleciones menores: consiste en la pérdida submicroscópica de material génico del cromosoma X; el caritipo es normal 46,XX, pero el paciente tiene síntomas propios del síndrome de Turner; estudios de genética molecular pueden evidenciar en ocasiones estas deleciones.

Mosaicismos

El 20 % de los pacientes presentan un mosaicismo, es decir, tienen 2 o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto, y al menos en una de ellas existen alteraciones numéricas o estructurales de un gonosoma X. En cariotipo en estos casos es muy variado, por ejemplo, 46,XX/45,X, o bien 46, XX/45,Xy (Xp), etc. Los mosaicismos se deben a alteraciones en la disyunción en las primeras divisiones mitóticas del cigoto. El mosaicismo pude estar generalizado o limitarse a determinados tejidos, lo que puede ser fuente de error si para el diagnóstico se toma biopsia de un tejido no afectado; por otra parte, en algunos mosaicismos el porcentaje de células de una línea celular es muy escaso y puede pasar inadvertido cuando al hacer el cariotipo se estudia un número pequeño de mitosis. Si en una línea celular se encuentra el cromosoma Y, se incrementa el riesgo de desarrollar tumores gonadales, por lo que la búsqueda de este cromosoma, que puede encontrase sólo en forma parcial, tiene gran interés a efectos terapéuticos.

La patogenia es discutida. Se trataría de genes ligados a los brazos cortos del Yp (ZFY iRPS4Y) que tienen homólogos en el cromosoma X (ZFX yRPS4X), cuya localización exacta es desconocida. Estos genes escaparían a la inactivación en el X normal, pero no cuando el X tiene alteraciones estructurales. En la mujer XX y el varón XY habría doble dosis génica que determinaría un desarrollo normal, mientras en el 45,X o en el caso de deleciones del otro X o del Y sólo habría una. La haploin-

suficiencia de estos genes sería la responsable del fenotipo turneriano, si bien es todavía una hipótesis por confirmar.

Disgenesia gonadal

Los ovarios se desarrollan con normalidad durante las primeras 12-14 semanas de la gestación. Después, los oocitos degeneran rápidamente y se transforman en tejido conectivo, de modo que en el nacimiento o poco después los ovarios se han transformado en *cintillas* de tejido fibroso carente de células endocrinas y de células germinales. Es un proceso similar al que ocurre fisiológicamente a lo largo de la vida, pero en el síndrome de Turner este proceso se desarrolla muy rápidamente, de modo que se ha dicho que estas pacientes tienen la menopausia antes que la menarquía. En un porcentaje significativo de pacientes, del 10 al 20 %, al llegar la pubertad queda aún tejido ovárico suficiente para producir estrógenos e inducir cambios puberales.

Fenotipo turneriano

Excepcionalmente, el fenotipo de la paciente puede ser prácticamente normal y esto ocurre con más frecuencia en los casos debidos a monosomía parcial o a mosaicismo.

Las principales manifestaciones clínicas son: 1) Las relacionadas con alteraciones linfáticas (cuello ancho con piel abundante, implantación baja del pelo en la nuca, rotación posterior de las orejas, linfoedema, displasia de uñas y alteraciones en los dermatoglifos). 2) Las relacionadas con trastornos del esqueleto (talla baja, cuello corto, micrognatia, cubitus valgus, metacarpianos y metatarsianos cortos, genu varo). 3) Las relacionadas con displasias vasculares, anomalías cardiacas y posiblemente malformaciones renales), quedando finalmente algunas manifestaciones clínicas que son difíciles de relacionar con una alteración determinada (nevus, estrabismo, ptosis palpebral).

En el área craneofacial es característica la facies con expresión melancólica y escasa mímica, *facies de esfinge;* en los ojos la hendidura palpebral se divise hacia afuera y abajo y son frecuentes el epicantus, el estrabismo y la ptosis palpebral; la nariz es recta con raíz prominente; en la boca, el labio superior es fino, las comisuras están caídas y el filtro es largo y marcado, teniendo el área nasobucal una expresión familiar en todas la pacientes; el

maxilar está poco desarrollado con paladar alto y estrecho y la mandíbula es pequeña (microrretrognatia); las orejas son grandes a expensas de la concha, de implantación baja y de dirección posterior. El cuello es corto con implantación baja del pelo y con abundante piel lateral que forma el *pterigium colli*, aunque en la mayoría de casos sólo se encuentra un ensanchamiento de la base y un aumento de la laxitud cutánea en esta área.

En el tronco, el torax es ancho en su parte superior con aumento del diámetro diacromial y prominente (tórax en coraza), con mamilas ligeramente separadas, de pezones pequeños, a veces umbilicados, que permanecen infantiles al llegar la pubertad, aunque en algún caso se puede observar ligero desarrollo que pude confundirse con el aumento de grasa. Puede aparecer escoliosis y lordosis. (tabla 3)

En las extremidades aparecen dos signos de displasia ósea: el cubitus valgus (por la displasia de la tróclea) y las alteraciones de la longitud de los dedos (por el acortamiento de los metacarpianos o braquimetacarpia); con frecuencia, el cuarto o quinto metacarpiano son cortos, lo que se manifiesta por el acortamiento del cuarto o quinto dedos cuando la mano está en extensión y por el hundimiento de los nudillos correspondientes cuando la

TABLA 3. – Frecuencia de síntomas y signos en en síndrome de Tuner (12)

	%
Retraso de crecimiento pre y/o posnatal	100
Disgenesia ovárica/amenorrea/esterilidad	<100
Tórax ancho y prominente, mamilas separadas, hipoplásicas, umbilicadas	>80
Orejas grandes, displásicas	80
Cuello corto con implantación baja del pelo	80
Paladar estrecho y elevado	70
Micrognatia	>70
Cubitus valgo	70
Uñas hiperconvexas, estrechas y raíz deprimida	70
Malformaciones renales	60
Higroma quistico en la nuca, pterigium colli	50
Cuarto metacarpiano, metatarsiano corto	50
Nevus cutáneos	50
Trastornos auditivos	50
Linfedema de dorso de manos y pies al nacer	40
Defectos cardiovasculares	30

mano se cierra formando un puño. Otras manifestaciones frecuentes son la clinodactilia del quinto dedo, la deformidad de Madelung, que da a la muñeca aspecto en balloneta y genu valgu. Las uñas de los pies y de las manos son hipoplásicas y muy convexas. Un signo de interés diagnóstico en el recién nacido es el linfedema del dorso de manos y pies, que suele desaparecer en la primera infancia.

En la piel son frecuentes los nevus pigmentarios repartidos por todas las áreas del cuerpo, la presencia de telangiectasias y la formación de cicatrices queloides. El patrón de los dermatoglifos es muy característico, destacando el número dactilar elevado y el aumento de figura en el área hipotenar.

Existen osteopenia y osteoporosis y el riesgo de fractura está aumentado a todas las edades. La patogenia de la osteoporosis es compleja. Influye un defecto intrínseco del hueso y factores hormonales (deficiencia de hormona del crecimiento y de estrógenos y respuesta deficiente de paratormona a la hipocalcemia). Las osteoporosis se puede apreciar antes y después de la pubertad. Existe una densidad ósea disminuida en las pacientes no tratadas con GH y estrógenos. EL tratamiento prolongado con GH puede mejorar la deficiencia de masa ósea, y la administración de estrógenos y progestágenos a partir de la edad puberal y continuada en la edad adulta parece necesaria para que estos pacientes alcance el pico de masa ósea normal y se prevenga la reducción de esta masa ósea en la edad adulta.

Los genitales externos son femeninos y normales, aunque a veces existe hipoplasia de labios menores y ligera hipertrofia de clítoris.

La inteligencia es generalmente normal, pero no es infrecuente un retraso mental leve y trastornos psíquicos reactivos frente a la problemática que padecen estas pacientes, en especial las relacionadas con su fenotipo y su infantilismo sexual. Son frecuentes la melancolía y el retraimiento social.

Retraso del crecimiento

Ya antes del nacimiento la velocidad de crecimiento es inferior a lo normal, de modo que las recién nacidas a término miden 3 cm menos que la media, y pesan también unos 500 g menos que la media aunque a veces el peso está elevado por la presencia de linfedema. Durante los primeros 2-3 años la velocidad de crecimiento se encuentra dentro del rango normal, pero después decrece, de modo que la talla media de las pacientes se aleja progresivamente de la talla media de la población general. Al llegar la edad puberal no se produce el estirón de crecimiento propio de esta época de la vida, ya

que falta el estímulo de los esteroides gonadales, por lo que la talla, que hasta entonces se encontraba próxima al percentil 3, se aleja notablemente del mismo, haciéndose el hipocrecimiento mucho más intenso. En los casos en que existe pubertad espontánea se aprecia un estirón puberal muy pequeño. El crecimiento de las chicas normales finaliza habitualmente hacia los 15-16 años; en cambio, en las pacientes con síndrome de Turner el crecimiento continúa hasta los 19 o mas años debido al cierre muy tardío de los cartílagos de crecimiento, pero ello no compensa el hipocrecimiento existente. La talla media final alcanzada es variable, dependiendo de la talla de los padres, y al parecer influye más la talla materna que la paterna; en general, la talla final

FIG. 4 y 5. – Pacientes con síndrome de Noonan.

FIGS. 6 y 7. – Síndrome de Noonan

es unos 20 cm inferior a la talla diana familiar. En los casos con mosaicismo el pronóstico de talla final es mejor que en los casos con monosomia regular. Se han confeccionado curvas de crecimiento específicas para esta enfermedad que son muy útiles para aconsejar a los pacientes.

En la patogenia del hipocrecimiento intervienen diversos factores como la displasia ósea, evidente en el estudio radiológico; las alteraciones hormonales (producción reducida de GH y ausencia de esteroides, y, finalmente, alteración de la mitosis celular, identificable en cultivos de tejidos.

El peso es prácticamente normal hasta los 4-5 años, pero posteriormente la relación peso/talla aumenta progresivamente, de modo que el peso de la adolescente y la mujer adulta es habitualmente superior al que corresponde para su talla.

Infantilismo sexual

En los casos debidos a monosomia regular, lo habitual es que al llegar la pubertad no exista tejido ovárico funcionante, lo que ocasiona un cuadro de hipogonadismo hipergonadófico con ausencia de caracteres sexuales se-

cundarios, amenorrea primaria y esterilidad. Los genitales internos femeninos son hipoplásicos, el útero es pequeño, en ocasiones bicorne, y la trompas son normales, aunque en algunas observaciones se cita su cortedad. La función androgénica suprarrenal es normal, lo que explica que aparezca vello púbico y axilar, pero ello no debe atribuirse a función ovárica.

En el 10-20 % de las pacientes, generalmente portadoras de mosaicismos o de alteraciones estructurales del X, al llegar la pubertad aún queda tejido ovárico funcionanate, por lo que tienen desarrollo mamario y menstruaciones, aunque éstas suelen ser muy irregulares y transitorias. Aunque es excepcional, en la bibliografía existen diversas comunicaciones de pacientes, incluso con monosomía al parecer regular, que han quedado embarazadas; en estas gestaciones son frecuentes los abortos y mortinatos, y en los recién nacidos es elevada la frecuencia de malformaciones.

Patología asociada

Aproximadamente en la tercera parte de las pacientes aparecen malformaciones cardiovasculares: válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta solas o en combinación se encuentran en más del 50 % de los casos. Como trastornos funcionales aparecen el prolapso de la vávula mitral, hipertensión arterial y trastornos de la conducción, y en un pequeño porcentaje de pacientes aparece aneurisma disecante de la aorta, especialmente si existen hipertensión o cardiopatía; la estenosis pulmonar, frecuente en otros cuadros que cursan sin alteraciones del gonosoma X, como es el síndrome de Ullrich-Noonan, es muy rara.

Con frecuencia similar o superior a las malformaciones anteriores, aparecen malformaciones renales (riñón en herradura, malrotación, hipoplasia o agenesia, hidronefrosis, bifidez piélica); en general, estas malformaciones tienen escasa significación clínica, aunque a veces favorecen la infección urinaria. Cuando hay malformaciones vasculorrenales puede aparecer hipertensión arterial.

Con menor frecuencia existen malformaciones oculares (hipermetropía, cataratas, miopía, coloboma, microcórnea, trastornos retinarios) o intestinales (telangiectasias y hemangiomas responsables de hemorragias digestivas y linfoedema como consecuencia de malabsorción). Es posible la existencia de hipoacusia congénita neurosensorial, pero en la mayoría de las ocasiones la hipoacusia es de transmisión y secundaria a infecciones repetidas de oído.

Con frecuencia superior a la población general las pacientes padecen al-

gunas enfermedades asociadas, en especial de tipo autoinmune. como tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad de Addison, alopecia, vitíligo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Existen anticuerpos antitiroideos en un porcentaje elevado de pacientes y alteraciones hormonales propias de hipotiroidismo subclínico hasta en el 10 % de las pacientes; en muchos casos se desarrolla un hipotiroidismo franco y rara vez puede aparecer un hipertiroidismo. Además, se ha señalado, una incidencia aumentada de anorexia nerviosa.

Variabilidad clínica

Como rasgos más constantes figuran el retraso en la talla, manifestaciones de la región nasobucal, tendencia a la melancolía e hiperactividad y disgenesia gonadal. Otras manifestaciones pueden estar más o menos presentes (tabla 4).

Basados en diferentes observaciones clínicas, es posible establecer una cierta relación cariotipo-fenotipo que permite extraer las siguientes conclusiones: la monosomía completa (45,X) está habitualmente asociada a cintilla gonadal, talla corta y fenotipo turneriano; las deleciones de los brazos cortos (Xp-) o el isocromosoma de los largos (iXq) presentan talla baja y fenotipo turneriano; las deleciones parciales de los brazos cortos conservan más la función ovárica y presentan menstruaciones en el 25 % de los casos, mientras que la total ausencia o el isocromosoma de los largos no suelen presentarla; las deleciones de los brazos largos (Xq-) y el isocromosoma de los cortos (Xip) van asociadas casi siempre a disgenesia gonadal, mientras que el fenotipo turneriano y la talla baja están más atenuados. En los cromosomas en anillo rX, la clínica depende del material de brazos cortos y largos que se pierde al formarse el anillo.

TABLA 4. – Alteraciones radiológicas en la mano y la muñeca en el síndrome de Turner(12)

Cuarto y quinto metacarpio corto (signo de Archibald)
Osteoporosis y aspecto reticular grosero
Disminución del ángulo carpal
Deformidad de Madelung
Ensanchamiento de las epífisis distales de la tercera falange
Retraso de la maduración ósea

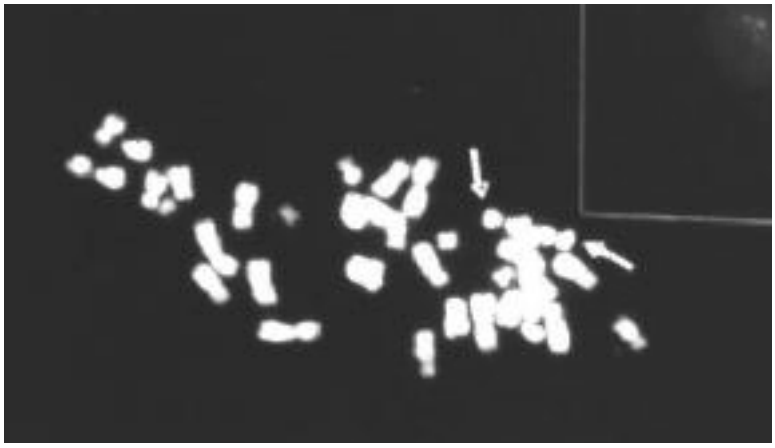


FIG. 8. – Cromosoma Y (flechas) por inmunofluorrescencia.

FIG. 9. – Síndrome de Klinelfelter

FIGS. 10 y 11. – Pacientes con síndrome de Klinefelter

Estudios citogénicos

Mediante técnicas de ampliación del ADN genómico, es interesante la búsqueda de restos ocultos del cromosoma Y, pues ello indica gonadectomía preventiva, por el riesgo elevado de malignización gonadal que existe en estos casos (tabla 5).

Tratamiento del retraso madurativo sexual

Algunos autores no lo inician hasta pasados 15 años por el temor de un cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento. Otros autores aconsejan

FIGS. 12 y 13. – Pacientes con síndrome de Klinefelter

TABLA 5. – Signos clínicos diagnósticos del síndrome de Turner (12)

Época neonatal
- Linfedema de manos y pies
- Piel abundante en el cuello
- Cardiopatía congénita

Época prepuberal
- Retraso de crecimiento
- Fenotipo turneriano

Época puberal
- Falta de desarrollo puberal

Época pospuberal (en las pacientes con pubertad espontánea)
- Infertilidad

FIG. 14

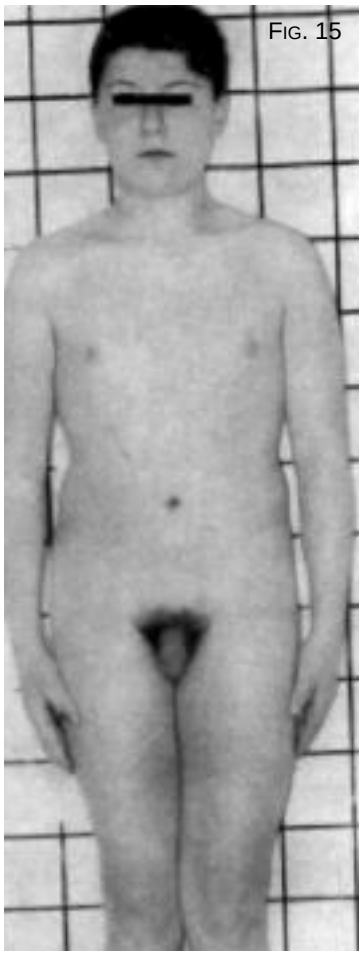


FIG. 15

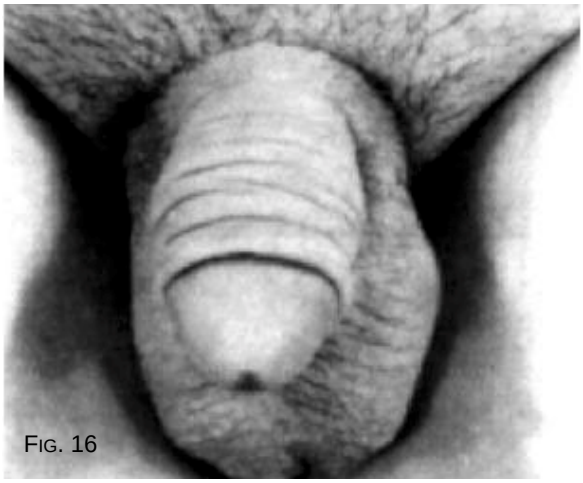


FIG. 16

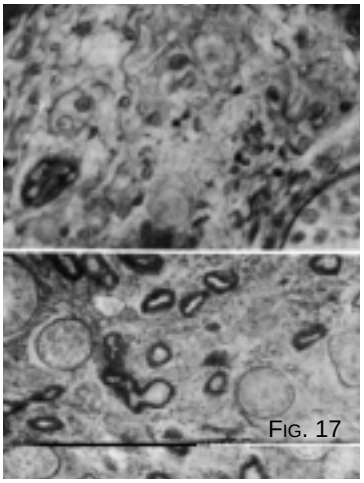


FIG. 17

iniciarla hacia los 12 años de edad cronológica. Todos los autores están de acuerdo en que se debe iniciar con una dosis baja (por ejemplo, 5-10 mg/día de etinilestradiol o 0,3 mg/día de estrógenos conjugados o 0,2 mg al mes de una forma depot); posteriormente, cada 4-6 meses esta dosis se incrementa progresivamente hasta unos 50 µg/día de etinilestradiol, 1,2 mg/día de estrógenos conjugados o 0,8 mg de estradiol/mes en forma depot. El tratamiento con estrógenos a dosis pequeñas mejora los resultados que se obtienen con hormona de crecimiento sola y además aumenta la masa ósea. Tras este tratamiento inicial y al cabo de un año, se pasa a un tratamiento cíclico con estrógenos y progestágenos: del día 1 al 21 se administran estrógenos; del día 14 al 21 se añade a los estrógenos un progestágeno (5-10 µg/día de medroxiprogesterona), y durante los días 22 al 28 se suspende el tratamiento, para en el día 29 comenzar otro ciclo. Durante los días en que la paciente no recibe tratamiento se presenta la menstruación.

Tratamiento del retraso de la talla

La talla baja es el síntoma más perturbador para la paciente. El empleo de dosis elevadas de hGH biosintética (1 UI/kg/semana), sola o asociada a estrógenos o a andrógenos, mejora la velocidad de crecimiento inicial y también la talla final de las pacientes, y su uso está autorizado y subvencionado por la Seguridad Social en nuestro país. La GH, además de mejorar el crecimiento, parece tener efecto beneficioso sobre la masa ósea, pues previene la aparición de osteopenia (12).

SÍNDROME DE KLINEFELTER

En 1942, Klinefelter y cols. describieron 9 varones con genitales externos normales, ginecomastia, testes pequeños y atróficos, ausencia de caracteres sexuales secundarios, azoospermia, persistencia de células de Leydig y elevación de la FSH. Posteriormente, Bradbury y cols., entre otros, demostraron en estos pacientes la presencia de masas de cromatina nuclear (cromatina de Barr) en el núcleo celular, semejantes a las encontradas en la mujer, lo que sugirió la posibilidad de que se tratase de una alteración de los gonosomas, lo cual fue demostrado por Jacobs y Strong en 1959, al encontrar que el cariotipo de estos pacientes era 47,XXY.

FIG. 14. – Paciente con síndrome de Klinefelter, variante 48XXYY.
FIG. 15. – Varón 46XX.
FIG. 16. – Varón 46XX
FIG. 17. – Testículos en varón 46XX.

La frecuencia de este síndrome es muy elevada, ya que se estima que lo padece uno de cada 500 varones de la población general, y en los estudios de *screening* neonatal hechos mediante la determinación de la cromatina sexual la incidencia es de 1-2 por cada 1.000 varones, cifra que se eleva cuando se determina entre varones con retraso mental moderado (8/1.000) o con azoospermia (15/100); aunque el síndrome no ocasiona malformaciones graves, se ha calculado que el 50 % de los fetos con cariotipo 47,XXY muere antes de nacer.

Cariotipo

La fórmula cromosómica más frecuente es la del 47,XXY, que se encuentra en el 80 % de los casos; el 29 % restante corresponde a diversos mosaicos (por ejemplo, 46,XY/47,XXY; 46,XX/47,XXY; 45,X/46,XY/47, XXY, etc.) o fórmulas con más de un gonosoma X o Y (por ejemplo, 48XXYY); el cromosoma adicional puede, muy raramente, presentar alteraciones estructurales. Son varones con masa X positiva (cromatina o Barr positivos) en los que el cromosoma o los cromosomas X en exceso se inactivan como en la mujer normal, apareciendo tantos corpúsculos o masas de Barr como cromosomas X existan, menos uno. El aumento en más gonosomas X (48XXXY, 49,XXXXY) ocasiona una patología que se desvía bastante del cuadro típico del síndrome de Klinefelter y que se conoce como «polisomía X» del varón).

Patogenia

El mecanismo de producción reside, como en la mayoría de aneuploidias cromosómicas, en errores de la separación de los cromosomas durante la división

Cuadro clínico

Antes de la pubertad el síndrome de Klinefelter se presenta en tres formas: 1) la más frecuente, sin sintomatología alguna, aunque el fenotipo algo eunucoide y la talla elevada podrían hacer sospechar el diagnóstico; 2) como un cuadro de hiperactividad en niños con problemas de escolaridad y de comportamiento, con retraso en la locución, nivel mental ligeramente des-

cendido, y comportamiento agresivo y que pueden mostrar algunos rasgos dismórficos (epicantus, mentón pequeño, hipertelorismo, clinodactilia), y 3) la forma menos frecuente, con pequeñas alteraciones de los genitales externos (hipospadias, ambigüedad sexual, criptorquidia) que genera la indicación de estudio genético (tabla 6).

A partir de la pubertad, el síntoma fundamental y constante consiste en un hipogonadismo primario, los testículos aumentan de tamaño, a la palpación se advierte que son pequeños y duros, en el semen no hay espermatozoides y la producción de testosterona es generalmente inferior a lo normal. El estudio histológico del testículo adulto evidencia alteraciones que se acentúan con la edad y que son características, pero no exclusivas de este síndrome; hay atrofia testicular, con esclerosis e hialinización de los tubos seminíferos, que conduce a la pérdida del epitelio germinal (azoospermia) y posteriormente de las células de Sertoli y al aumento compensador de las células de Leydig, que forman acumulaciones y se muestran hipofuncionantes con disminución en la producción de testosterona y pérdida de los cristaloides de Reinke. Los genitales internos son masculinos y normales: al explorar los genitales externos se comprueban las alteraciones testiculares, que el vello pubiano tiene distribución triangular y que el tamaño del pene se encuentra en el límite bajo de la normalidad o aún más pequeño; también está reducido el tamaño de la próstata y el escroto. En relación con la baja producción de testosterona, aparece una deficiente virilización pospuberal (escasez de vello facial y genital, musculatura escasa, distribución ginoide de la masa corporal, etc.) y, sobre todo, ginecomastia. La función sexual de estos pacientes es aparentemente normal, la erección y la eyaculación se consideran normales, aunque debido a la azoospermia existe lógicamente infertilidad. No obstante, de los conductos deferentes de los varones con síndrome de Klinefelter se han conseguido extraer espermios in-

TABLA 6. – Síndrome de Klinefelter. Posibles fórmulas cromosómicas (12)

47,XXY
48,XXXY
46,XY/47,XXY
46,XY/48,XXXY
46,XY/47,XXY/48,XXXY
46,XX/47,XXY
45,X/46,XY/47,XXY

maduros que se han logrado madurar *in vitro*, y mediante fecundación con óvulo de mujer fértil, lograr tener varones normales . Se ha aceptado clásicamente que la actividad sexual es, en general, escasa y que disminuye precozmente, pero algunas encuestas recientes no confirman esta opinión, pues señalan que la frecuencia de las relaciones sexuales no es inferior a la de otros varones con cariotipo XY que consultan por infertilidad.

La producción reducida de testosterona explica el cierre tardío de los cartílagos de crecimiento, que hace que estos pacientes crezcan durante más tiempo que los varones sanos y que tengan proporciones eunucoides y aparición temprana de osteoporosis. El síndrome de Klinefelter es una de las pocas cromosomopatías en las que la talla es alta. El hipercrecimiento y las proporciones eunocoides preceden a la pubertad y no pueden atribuirse exclusivamente a la falta de andrógenos. Con frecuencia existe obesidad moderada de tipo ginoide.

No suele existir retraso mental, aunque algunos pacientes pueden presentarlo de forma moderada y es en ellos donde con más frecuencia aparecen trastornos de conducta como irritabilidad intensa, que en ocasiones les conducen a cometer actos delictivos. Una serie de trastornos psiquiátricos (alteraciones de la personalidad, depresiones reactivas, esquizofrenia, depresión maníaca, conducta criminal) se ha asociado al síndrome de Klinefelter, si bien no siempre es posible establecer su exacta relación con esta enfermedad, dado que un elevado grupo de pacientes no presentan nunca alteraciones.

En algunos pacientes existen otros síntomas asociados, como defectos del esqueleto (ecoliosis, cifosis, exostosis radiocubital, paladar hendido, osteoporosis), alteraciones dentarias (taurodontismo o aumento de la pulpa dental), alteraciones genitales (criptorquidia, hipospadias, micropene, varicocele, ambigüedad genital), facies especial (redondeada y mofletuda con mandíbula triangular) y otros síntomas como varices o debilidad muscular. A diferencia de lo que ocurre con otras cromosomopatías, es rara la presencia de malformaciones graves asociadas.

Se han señalado algunas enfermedades asociadas que se presentan con mayor frecuencia que en la población general, entre ellas destacan los tumores extragonadales de células germinales y el cáncer de mama. Ambos son unas 50 veces más frecuentes en pacientes con síndrome de Klinefelter que en la población general; los primeros se localizan con frecuencia en el mediastino y en el retroperitoneo, y pueden ocasionar un cuadro de pubertad precoz por ser productores de hCG; los segundos aparecen en la senectud, y por ello tienen menos interés para el pediatra. También padecen, con una frecuencia superior a la de los varones sanos, trastornos autoinmunes,

probablemente debido a que los valores reducidos de testosterona no les protegen suficientemente. Algunos estudios señalan una predisposición a padecer enfermedades venosas como varices, úlceras varicosas y trombosis venosas.

Diagnóstico

Durante la infancia, el síndrome rara vez es diagnosticado, debido a la falta de signos clínicos (los testículos son de tamaño normal) y analíticos evocadores (los valores de gonadotropinas y testosterona son normales) y a que el pediatra no está preparado para reconocerlo. Durante la pubertad

FIG. 18 – Disgenesia gonadal mixta 45X-46XYY sin gonadoblastoma por el momento.

el motivo de consulta es, con frecuencia, la ginecomastia y la virilización insuficiente; la presencia de ginecomastia en un chico de talla alta, proporciones eunucoides y con trastornos de escolaridad es muy orientativo; la medición rutinaria de los testículos en niños de 11 a 15 años y con la práctica posterior de un cariotipo en aquellos en los que el tamaño testicular fuese inferior a 2 ml permitiría la identificación precoz de este síndrome. Después de la pubertad, el motivo de consulta fundamental es el tamaño pequeño de los testículos o la infertilidad. A veces el diagnóstico se realiza prenatalmente cuando se hace un cariotipo del corion para descartar una trisomía 21 o en periodo neonatal en programas de *screening* específicos para cromosomopatías.

El diagnóstico se realiza mediante el cariotipo. Después de la pubertad se encuentran valores elevados de gonadotropinas y los de FSH están siempre muy elevados; en cambio, valores de la hormona luteoestimulante (LH) pueden estar moderadamente elevados o incluso ser normales, dependiendo del nivel de testosterona. Los valores de esta última se encuentran en el límite bajo de la normalidad o están claramente reducidos. Los valores de estrógenos están moderadamente elevados. La pérdida de túbulos seminíferos funcionales y de células de Sertoli justifica los valores reducidos de inhibina B (12) (tabla 7).

Tratamiento

Se aconseja administrar testosterona a partir de los 11-12 años de edad ósea. Este tratamiento sustitutivo tiene la finalidad de conseguir una ade-

TABLA 7. – Frecuencia de los principales datos clínicos y analíticos en el síndrome de Klineferter (12)

Datos clínicos	Porcentaje de pacientes
Infertilidad	99-100
Testes pequeños	99-100
Ginecomastia	50-75
Vello púbico disminuido	30-60
Vello facial disminuido	60-80
Testosterona reducida	65-85
Gonadotropinas elevadas	90-100
Pene pequeño	10-25

cuada virilización puberal (tamaño de pene, distribución de la barba, pelo sexual, desarrollo muscular, distribución de la grasa, etc.), un crecimiento más normal (reduciendo la talla alta y las proporciones eunocoides), una menor tendencia a la osteoporosis (aumento de la masa ósea) y una mejoría psíquica con mejor inserción social y mayor confianza en uno mismo. Este tratamiento no modifica el tamaño de los testículos ni la espermatogénesis ni tampoco reduce la ginecomastia, si es que existe. La dosis inicial puede ser de unos 50 mg de enantato de testosterona cada 21 días, que se incrementa progresivamente hasta los 200 mg/15 días, que es la dosis necesaria en adultos para conseguir valores de testosterona semejantes a los valores normales. La bolsa escrotal en estos pacientes es pequeña y no permite el uso de parches transdérmicos, y las nuevas formas de aplicación dérmica que permiten utilizar otra área cutánea son caras y no existe experiencia suficiente en pacientes menores de 18 años. En los pacientes adultos puede ser necesario un tratamiento psicoterapéutico por los problemas psíquicos y sociales asociados. En algunos casos es necesario un tratamiento quirúrgico de la ginecomastia o de las alteraciones genitales: criptorquidia, hipospadias, etc.

En los últimos años se ha comprobado que es posible la fertilidad. Se ha conseguido la fertilización *in vitro* de óvulos por la inyección intracitoplásmica con espermatozoides extraídos directamente del testículo. El procedimiento parece arriesgado dado el alto índice de aneuploidias que presentan los espermatozoides de los pacientes.

Polisomías X del varón

Se consideran variantes del síndrome de Klinefelter. La polisomía X con dos cromosomas X «extras» en el varón (cariotipo 48,XXXY) es más rara que en el síndrome de Klinefelter (fig. 1), y los pacientes presentan una clínica exagerada para lo que es normal en este síndrome: atrofía testicular ya en el periodo prepuberal, ambigüedad genital, retraso mental intenso, malformaciones óseas, etc.

La polisomía X con tres cromosomas X «extras» en el varón (cariotipo 49,XXXY) fue descrita por Fraccaro y cols. y se caracteriza por peso bajo al nacimiento, retraso mental, atrofia testicular con escasas células de Leydig y dismorfia craneofacial con microcefalia, hendidura palpebral grande dirigida hacia arriba y afuera, estrabismo, raíz nasal ancha, epicantus, boca grande, paladar elevado y orejas grandes poco moldeadas y de implantación baja; puede

haber ligero prognatismo: la facies tiene algún parecido con la del síndrome de Down; Pueden existir diferentes malformaciones viscerales, siendo frecuentes las renales y las óseas, como la displasia del codo (sinostosis radiocubital), que dificulta los movimientos de pronación y las deformidades vertebrales que ocasionan escoliosis. Los genitales externos suelen ser hipoplásicos, con pene pequeño, escroto hipoplásico y criptorquidia (en ocasiones anorquia); otras veces son realmente ambiguos, debiéndose incluir este síndrome en el grupo de los estados intersexuales disgenéticos.

Varones XX

El síndrome conocido como *inversión del sexo en la mujer* se incluye entre las disgenesias gonadales testiculares debido a la alteración histiológica de las gónadas, semejante a la existente en el síndrome de Klinefelter y que hace estériles a los pacientes. El cuadro, descrito inicialmente por De la Chapelle, se presenta con una frecuencia de 1 por cada 20.000 varones.

Patogenia

En muchos pacientes, el mecanismo patogénico consiste probablemente en un intercambio anormal entre los cromosomas Y y X, o entre el Y y autosomas durante la meiosis paterna, sospechándose la existencia de regiones más predispuestas a sufrir esta translocación.

Aunque el cariotipo con técnicas habituales pone de manifiesto un número y fórmula de 46,XX, en el 80 % de los casos, con técnicas de alta resolución, es posible encontrar material del gonosoma Y (Yp11.2) en los brazos cortos de un X; otras veces son los estudios de hibridación *in situ* (FISH) o el análisis del ADN los que confirman la presencia del gen SRY, que es el causante de la formación testicular. En un pequeño número de pacientes existe un mosaicismo oculto con una línea celular portadora de Y. Finalmente, en algunos pacientes no se encuentra el gen SRY, y se cree que mutaciones de genes localizados en los autosomas o en el cromosoma X permiten la determinación del testículo en ausencia de SRY. Se ha descrito un paciente XX con trisomía 22 que presentaba genitales externos masculinos, genitales internos femeninos rudimentarios y tejido testicular en la gónada, lo que sugiere que genes localizados en este cromosoma pueden estar implicados en la aparición de este síndrome. La mayoría de los varones XXY-ADN negativos presentan genitales ambiguos.

FIG. 19 . – Disginesia gonadal mixta 45X-46X con 9 años y gonadoblastoma bilateral, extirpado.

Sintomatología

El cuadro clínico es similar al del síndrome de Klinefelter; los pacientes presentan hipogonadismo, azoospermia, ginecomastia y testes pequeños con reducción del tamaño y del número de túbulos seminíferos en los que sólo hay células de Sertoli (ausencia de células germinales), fibrosis intersticial y peritubular e hiperplasia de células de Leydig. El pene puede ser corto y se observa una distribución femenina de vello pubiano. Los genitales internos masculinos son normales, pero poco desarrollados. La talla puede ser baja, normal o alta y con proporciones eunucoides. Son raros los casos con trastornos de conducta psicosexual o con retraso mental. No es habitual la presencia de malformaciones graves.

Diagnóstico

Durante la infancia el diagnóstico es improbable, pues generalmente no hay síntomas o éstos son muy escasos; en el 15 % de los pacientes existen

malformaciones genitales (hipospadias, criptorquidia e incluso ambigüedad genital), y en estos casos se suele realizar un cariotipo que revela la alteración cromosómica subyacente. El diagnóstico se hace habitualmente en la pubertad al consultar el paciente por su hipogenitalismo, ginecomastia o esterilidad. Al hacer el cariotipo, sospechando un síndrome de Klinefelter, se encuentra que el cariotipo es 46,XX. Los estudios hormonales confirman la presencia de un hipogonadismo hipergonadófico, con cifras elevadas de gonadotropinas y bajas de testosterona (12).

DISGENESIA GONADAL XY PURA O COMPLETA (SÍNDROME DE SWYER)

El término disgenesia gonadal pura fue introducido por Harnen y Stewart al descubrir un cuadro clínico que había sido descrito por Swyer, autor que lo incluyó dentro del grupo de los seudohermafroditismos masculinos. El término *pura* pretende llamar la atención de que no existe un fenotipo turneriano, y el término *completa* indica la falta total de diferenciación de la gónada; en la actualidad es preferible el descriptivo nombre de *disgenesia gonadal XY con fenotipo femenino*.

La disgenesia gonadal XY pura o síndrome de Swyer se caracteriza por cariotipo 45,XY, sin mosaicismo, y la ausencia total de determinación testicular: la gónada fetal no se diferencia en absoluto en sentido masculino y queda reducida a una cintilla fibrosa, los genitales internos y externos son femeninos y el fenotipo es igualmente femenino y normal, por lo que a veces a estos pacientes se les llama *mujeres XY*. Existe un riesgo marcado de gonadoblastoma.

Discusión

Hoy se cree que la disgenesia gonadal mixta y el seudohermafroditismo masculino disgenético representan dos espectros del mismo trastorno. Aunque en 1962 Bergadá describió con detalle el caso de un paciente con diferenciación gonadal asimétrica, fue Sohval quien, en 1963, introdujo el término de disgenesia gonadal mixta para describir el mosaico cromosómico con una línea celular 45 XO y otra 46 XY. Los niños podían aparentar tener los rasgos clásicos del síndrome de Turner con genitales femeninos, podían tener genitales ambiguos o con aspecto de varones normales. Las gónadas en los niños con ambigüedad sexual podían ser testes disgénicos o gónadas atróficas *(streak gonadas)*. Los datos clínicos de este síndrome son

variables y puede existir un testículo con estructuras de Wolf en un lado del cuerpo y ausencia de estructuras de Müller. Normalmente, los genitales externos se encuentran parcialmente virilizados como el hipospadias perineal. El testículo es con frecuencia palpable en la región inguinal o en el pliegue escrotal y puede llevar a cabo alguna función endocrina, pero histológicamente es disgenésico, y aunque la virilización en la pubertad sea aceptable, no es completa, y las concentraciones normales de testosterona sérica no llegan a alcanzarse. En el otro lado del cuerpo se encrontraría una gónada lineal atrófica asociada a las estructuras müllerianas y un desarrollo wolfiano deficiente. Dos tercios de los individuos son educados como niñas y es frecuente una estatura corta con datos morfológicos del síndrome de Turner debido a la línea celular XO.

El diagnóstico de disgenesia gonadal mixta excluye las siguientes entidades: hermafroditismo verdadero, síndrome de inestabilidad androgénica, síndrome de Reifenstein, disgenesia gonadal XY, hipospadias perineoescrotal seudovaginal (con cariotipo normal) y todas las otras formas de seudohermafroditismo masculino. La propensión de los pacientes con mosaico 45X/46XY a desarrollar tumores gonadales es alta y la extirpación profiláctica de las gónadas atróficas o de los testículos disgénicos no descendidos está claramente indicada.

El riesgo de tumor es del 20 % aproximadamente y se relaciona con la edad. Cuatro pacientes 45X/46XY con virilización incompleta se han descrito con carcinoma *in situ* presentes en las biopsias de las gónadas. El carcinoma *in situ* es una lesión premaligna que desarrollaría tumores de células germinales en hombres infértiles. La biopsia gonadal está indicada en todos los individuos con fenotipo masculino y un mosaico 45X/46XY. Si el testículo es histológicamente normal y se halla situado en el escroto podemos retrasar hasta los 20 años la extirpación testicular, controlándole con resonancia magnética de los testículos con el fin de detectar precozmente las neoplasias gonadales. Siempre que sea posible se debe conseguir el cariotipo en sangre, piel y tejido gonadal. La decisión de la elección del sexo debe estar basada en la potencialidad para la función normal de los genitales externos. A los pacientes a los que se les asigne el sexo femenino hay que extirparles las gónadas y los genitales externos deben ser reparados mediante resección del clítoris, vaginoplastia y reducción de labio escrotal. La terapia estrogénica se iniciará a la edad de la pubertad normal, y es necesaria para inducir las características sexuales secundarias femeninas en los pacientes a los que se les asigne el sexo masculino. Si los testículos no se encuentran en el escroto serán extirpados (testículos disgenéticos) y se debe-

rán reparar, en su caso, las hipospadias. La necesidad de la terapia androgénica de reemplazamiento durante la adolescencia dependerá de la capacidad del testículo para segregar testosterona. A causa del riesgo incrementado de tumores en los testes disgenéticos, especialmente en los adultos, los pacientes a los que se les haya asignado el sexo masculino deberán ser examinados regularmente cada año y durante toda su vida.

Mutaciones en el gen SRY

Ente el 15 y el 20 % de los pacientes con disgenesia gonadal XY e inversión de sexo tienen mutaciones del gen SRY. Este gen, localizado en una zona próxima a la región seudoautosómica del brazo corto del cromosoma Y, está constituido por un solo exón y codifica una proteína de 204 aminoácidos; en el centro de esta proteína existe una región de 80 aminoácidos, llamada caja-HMG (HMG-box *[high movility group]*) por las características químicas que tiene la proteína codificada por ésta, por las que se une a regiones específicas del ADN y actúa como factor de transcripción de otros genes aún no totalmente identificados. Al parecer entre ellos se encuentra nel gen del factor inhibidor mülleriano y el gen de la P450 aromatasa. En la actualidad se han descrito hasta 33 tipos de mutaciones (mutaciones puntuales o pequeñas deleciones) como responsables de esta enfermedad. En la gran mayoría de los pacientes, las mutaciones se localizan en la caja-HMG, pero en algunos casos las mutaciones se localizan en las regiones que flanquean al SRY y que son necesarias para su correcta transcripción o en la región 5' fuera de la caja-HMG. La mayoría de las mutaciones encontradas han sido *de novo*, no compartidas por el padre, pero en algunos casos las mutaciones son heredadas del padre fértil, paradoja que puede explicarse por la presencia de mosaicismo en el gen SRY paterno.

Otras mutaciones génicas

Sorprende el hecho de que sólo el 15-20 % de los pacientes tengan mutaciones del gen SRY. Una explicación puede ser que en algunos pacientes las mutaciones son poscigóticas y afectan exclusivamente al tejido gonadal. Algunos autores han trabajado sobre esta hipótesis y han buscado la mutación génica en el tejido gonadal, pero los resultados obtenidos han sido negativos. Además del gen SRY, existe toda una *cascada* de genes que intervienen en la determinación gonadal; algunos de ellos son hoy día conocidos

y sus mutaciones conducen a diversos síndromes, uno de cuyos componentes es la disgenesia gonadal, pero otros son desconocidos y sus alteraciones podrían ocasionar cuadros de disgenesia gonadal pura.

Características anatómicas

Clásicamente se describe que al nacimiento o poco después, la gónada esta compuesta por una banda de tejido fibroso sin folículos primarios ni estructuras testiculares y sin actividad endocrina. Vilain y cols. señalan dos posibles tipos de hallazgos: a) en algunos pacientes el tejido gonadal está compuesto por estroma de tipo exclusivamente ovárico, nódulos esclerohialinos en determinadas zonas y total ausencia de túbulos, y b) en otros pacientes los restos gonadales están compuestos por estroma indiferenciado, con túbulos y estructuras similares a la rete testis; en el primer grupo la gónada se diferencia inicialmente como ovario, pero la ausencia del segundo cromosoma X determina, como ocurre en el síndrome de Tuner, la progresiva pérdida de folículos y células germinales con aumento del tejido conectivo; en el segundo grupo, en cambio, la gónada se diferencia inicialmente como testículo, pero el proceso quedaría precozmente interrumpido. Al parecer, la patogénica de la disgenesia gonadal del primer grupo de pacientes es una mutación del gen SRY que ocasiona un trastorno de la determinación gonadal, mientras que la patogenia de la disgenesia gonadal del segundo grupo de pacientes es un trastorno de la diferenciación testicular por causas distintas a la mutación del gen SRY. La falta de hormona antimülleriana hace que los conductos de Wolff no involucionen y que los genitales internos sean femeninos normales, y la ausencia de los andrógenos hace que los genitales externos sean igualmente femeninos normales, aunque en algún caso existe hipertrofia de clítoris.

Hay un elevado riesgo de aparición de tumores gonadales (20-30 %), especialmente después de la pubertad, describiéndose diversos tipos de estirpes tumorales (gonadoblastomas, disgerminomas, coriocarcinomas, teratomas) que pueden asociarse. El gonadoblastoma, con frecuencia bilateral, es con diferencia el tumor más frecuente, no metatastiza y puede considerarse benigno, aunque a veces se transforma en un disgerminoma, que es un tumor maligno que metastatiza. El gonadoblastoma aparece tanto en enfermos con mutaciones del gen SRY como en pacientes sin mutaciones de este gen, lo que apoya la hipótesis de que otro gen del cromosoma Y diferente del SRY puede intervenir en su patogenia.

FIG. 20. – Síndrome de Turner

FIG. 21. – Colonia de 28 síndromes de Turner en Madrid coordinada por el Dr. Nieto.

Sintomatología

En la forma típica, los pacientes con disgenesia gonadal XY pura tienen fenotipo normal, sin estigmas turnerianos ni malformaciones graves, la talla es normal o algo elevada y con proporciones eunucoides, por lo que rara vez se realizará el diagnóstico antes de la edad puberal. La talla alta se atribuye al cierre tardío de los cartílagos de crecimiento por la falta de esteroides sexuales y a la presencia de un gen promotor del crecimiento en el cromosoma Y. Al llegar la pubertad se observa la ausencia de caracteres sexuales secundarios: así, el motivo de consulta más frecuente es el retraso puberal y la amenorrea primaria, aunque, entre las amenorreas primarias, la disgenesia gonadal pura es una causa excepcional.

Existen formas atípicas en las que junto a un cariotipo XY y gónadas disgenéticas se presentan síntomas asociados que no aparecen en la forma típica. Así, hay casos descritos en los que existen múltiples pterigium, formas con nefropatía e insuficiencia renal y formas en las que aparece desarrollo puberal y menstruaciones, lo que debe sugerir la presencia de un tumor productor de estrógenos. En algunos casos debidos a mutaciones de genes autosómicos o gonosómicos o de alteraciones cromosómicas, la disgenesia gonadal forma parte de cuadros sindrómicos.

Hormonalmente, al llegar la pubertad se encuentran los datos típicos del hipogonadismo primario: valores elevados de gonadotropinas y bajos de estrógenos; ocasionalmente, los valores de andrógenos pueden estar ligeramente elevados debido a la producción de éstos por las células tecales presentes en las cintillas gonadales bajo el estímulo de la LH aumentada y pueden ser los responsables de la clitoromegalia que presentan algunos pacientes. El hallazgo de una franca clitoromegalia o de signos de estrogenización debe sugerir la existencia de un tumor gonadal. Como era previsible, cuando ha sido posible medir en suero la hormona antimulleriana se han encontrado valores indetectables.

Tratamiento

El riesgo de aparición de tumores en las cintillas gonadales obliga a la gonadectomía precoz, que puede hacerse mediante laparoscopia. Una vez que la maduración ósea alcanza los 12 años se sigue un tratamiento hormonal sustitutivo, como en el síndrome de Turner.

DISGENESIA GONADAL PARCIAL XY

Se conoce también como disgenesia gonadal atípica y disgenesia gonadal mixta. Se caracteriza por un cariotipo en el que existe al menos una línea celular con cromosomas Y, debido a la determinación testicular parcial o imcompleta y a la presencia de genitales ambiguos.

Etiología

Para explicar la aparición de este trastorno se han invocado mutaciones de los genes conocidos y considerados previamente que intervienen en la determinación del testículo. Estudios en casos de disgenesia parcial familiar han señalado que es probable que también pueda ser causado por mutaciones de genes aún no identificados localizados tanto en los autosomas como en los gonosomas.

Anatomía gonadal

La gónada fetal no se diferencia con normalidad: la histología de la gónada es muy variable, desde una cintilla fibrosa a un testículo más o menos disgenético con derivados testiculares, como túbulos seminíferos desorganizados mezclados con estroma ovárico; se ha sugerido que estas gónadas disgenéticas fueron ovotestes en la primera fase del desarrollo; el grado de diferenciación puede ser diferente en ambas gónadas, de modo que en un lado puede existir cintilla fibrosa mientras que en el otro un testículo más o menos diferenciado («disgenesia gonadal mixta» o «asimétrica») o existir en ambos lados un testículo disgénico («seudohermafroditismo masculino disgenético»). Existe un riego elevado de desarrollar tumores gonadales (gonadoblastomas y, con menor frecuencia, disgerminomas).

Cariotipo

El cariotipo es variable, a veces se encuentra un cariotipo 46,XY y con fecuencia, existe un mosaicismo como 45,X/46,XY, pero pueden encontrarse otros mosaicismos con cromosomas Y estructuralmente normales o anormales. La mayoría de los pacientes con disgenesia gonadal asimétrica tienen un cariotipo 45,X/46,XY, mientras que en los pacientes con seudoher-

mafroditismo masculino disgenético es más frecuente que el cariotipo sea 46,XY, con o sin alteraciones estructurales del Y.

Fisiopatología

Las gónadas, testículos disgenéticos, tienen algunas células de Sertoli y de Leydig y poseen una capacidad secretora reducida y variable. La producción de testosterona está reducida antes y después del nacimiento. Recientemente se ha podido comprobar que posnatalmente los valores de hormona antimülleriana son bajos. La deficiente producción de estas hormonas es la responsable de que los genitales externos estén poco o nada masculinizados y de que existan estructuras müllerianas, siendo posible todos los grados de ambigüedad de los genitales externos e internos.

Sintomatología

Los genitales externos son ambiguos, varían de casi completamente femeninos a casi completamente masculinos, generalmente existe un seno urogenital y las gónadas suelen localizarse intraabdominalmente, pero a veces están en el escroto y obligan al estudio neonatal; en ocasiones, existe una franca asimetría, y en un lado hay una formación de aspecto labial y en el otro una formación de aspecto escrotal. Los genitales internos son una combinación de derivados müllerianos (trompas, útero, tercio superior de la vagina) y wolffianos (epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales); en general, existe cierta correlación entre el desarrollo de los genitales internos y el de la gónada homolateral. En un porcentaje elevado de pacientes, especialmente si en el cariotipo se encuentra la línea 45,X, aparecen estigmas turnerianos de intensidad muy variable. Pospuberalmente existe aumento de gonadotropinas y una producción de andrógenos muy variable de unos pacientes a otros que determina una virilización de intensidad también muy variable.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial con la disgenesia gonadal pura es fácil, pues en esta entidad el cariotipo es siempre XY, no existe diferenciación alguna en sentido testicular y los genitales no son ambiguos, sino femeninos nor-

males. El diagnóstico diferencial con el hermafroditismo es más difícil y exige el estudio anatomopatológico de la gónada; en el hermafroditismo existe tejido ovárico y testicular anatómico y funcionalmente normal.

Tratamiento

El riesgo de tumores gonadales, al igual que ocurre en la disgenesia gonadal pura, es muy elevado, por lo que está indicada la gonadectomía preventiva. Cuando los pacientes son criados como mujeres es necesario realizar la gonadectomía precoz para evitar el riesgo de tumores y porque puede producir virilización y exéresis de estructuras wolffianas. Al llegar la pubertad se deben administrar estrógenos y progestágenos de forma cíclica como se detalla en el tratamiento del síndrome de Turner. Cuando los pacientes se han criado como varones deben eliminarse los restos müllerianos y las gónadas que sean únicamente cintillas fibrosas. Los testículos disgenéticos deben bajarse al escroto y explorarse regularmente para detectar precozmente la aparición de un tumor; al llegar la pubertad puede ser necesario administrar testosterona.

SÍNDROME DE REGRESIÓN TESTICULAR

Se da en pacientes con cariotipo XY en los que inicialmente se formaron testículos intrauterinos con regresión prematura. Se distinguen tres formas clínicas de intensidad creciente:

1. **Testes rudimentarios.** El fenotipo es masculino normal. Los genitales externos son masculinos normales, pero los testes son pequeños y de situación con frecuencia intrabdominal, aunque en ocasiones son palpables. Histológicamente existen algunos túbulos, células pre-Sertoli, células de Leydig y algunas espermatogenias. Los genitales internos son masculinos normales.
2. **Anorquia congénita o síndrome de testículos evanescentes.** Los genitales externos son normales, aunque el pene puede ser pequeño y la bolsa escrotal es hipoplásica y vacía. Si los genitales externos son totalmente normales, incluido el tamaño del pene, se estima que la involución del testes ocurrió después de la semana 20 de gestación. Si la morfología de los genitales es normal pero el tamaño del pene es pequeño, se estima que la involución ocurrió entre las semanas 16 y 20. Los genitales internos son

masculinos normales y no existen estructuras müllerianas. No parecen existir alteraciones del gen SRY. Habitualmente el cuadro se presenta de forma esporádica, pero se han descrito algunos casos familiares.

3. **Agonadismo.** Llamada también agenesia gonadal XY. La involución de la gónada se produjo en las primeras 15 semanas de gestación. Si la regresión fue muy precoz, los genitales internos y externos son totalmente femeninos y el cuadro corresponde a la disgenesia gonadal XY pura, pero si la diferenciación testicular llegó a iniciarse, también se inició la virilización de los genitales externos, aunque fue incompleta, originando cuadros de ambigüedad sexual. La presencia de estructuras müllerianas depende de si se llegó a sintetizar la hormona antimülleriana o no. La causa es desconocida y posiblemente heterogénea: accidente vascular, alteración génica, agente teratógeno, etc.

HERMAFRODITISMO VERDADERO

Se define por la presencia en una misma persona de parénquima testicular y ovárico. En realidad es una forma de disgenesia gonadal, ya que ambos tejidos son histológicamente anormales.

La mayor parte de los casos descritos son esporádicos, pero ocasionalmente se presenta en forma familiar, y en 1996 se recogían 12 familias.

Cariotipo

El cariotipo más frecuente es 46,XX (70-80 % de los casos). Con menos frecuencia se detectan diversos mosaicismos como 46,XX/46,XY; 45,X/46,XY; 46,XY; 46,XX/47,XXY, etc. (10 %), o un cariotipo regular 46,XY (menos del 10 %). En una revisión de 283 casos de la bibliografía mundial se han observado grandes diferencias geográficas en la frecuencia de los distintos cariotipos. En las formas 46,XX y 46,XY no se puede excluir que exista una línea celular 46,XY o 46,XX, respectivamente, no detectada (mosaicismos ocultos). Por lo general, la clínica esta parcialmente relacionada con la fórmula cromosómica.

Patogenia

En los hermafroditas en que existe evidencia citogénica de cromosoma Y (cariotipo 46,XY, mosaicismo con línea XY, etc.), la presencia de tejido

testicular se explica por la presencia del gen SRY y las alteraciones citogénicas se atribuyen a errores en la meiosis gametogénica o en quimerismos resultantes de la doble fertilización de un óvulo o de la fusión de dos óvulos fertilizados. En los hermafroditas 46,XX, la presencia de tejido testicular puede explicarse por tres mecanimos:

1. Presencia oculta del gen SRY debido a la translocación Y-X o Y-autosómica en el padre; este mecanismo debe de ser raro, pues en muy pocos pacientes XX se ha podido demostrar, mediante análisis molecular del gen SRY o secuenciación específica del cromosoma Y, la presencia de este material en las células de los pacientes.
2. Mutación de genes autosómicos o del cromosoma X, que permite la determinación testicular incompleta aun en ausencia del gen SRY; en algunas familias unos miembros pueden padecer el cuadro de «varones 46,XX» y otros el de «hermafroditismo 46,XX» sin la presencia del gen SRY, y el tipo de transmisión paterno-materno sugiere la existencia de un gen autosómico responsable de la determinación testicular.
3. Existencia de una línea celular ignorada que lleve todo o parte del cromosoma Y; en algunos hermafroditas 46,XX se ha demostrado que existe un mosaicismo oculto revelable por el estudio del cariotipo en los fibroblastos o del gen SRY en la misma gónada

Anatomía gonadal

Las gónadas se pueden localizar en las formaciones labioescrotales, en el conducto inguinal o intraabdominal. Casi siempre es palpable al menos una de las gónadas en la formación labioescrotal o en el área inguinal. A veces al palpar la gónada se advierte una parte dura unida a otra blanda. Esto puede indicar que se trata de un ovotestes o de una trompa o útero unido a la gónada. El descenso gonadal implica casi siempre contenido testicular y es más frecuente en el lado derecho. En ocasiones las gónadas no descendidas se encuentran alojadas en hernias inguinales en las que también se encuentran estructuras müllerianas.

Según sea la anatomía gonadal, el hermafroditismo se clasifica en: *a)* alterno: cuando existe ovario de un lado y testículo en el otro; *b)* bilateral: cuando existen ovotestes (tejido ovárico testicular unidos) o testículo y ovario separados en ambos lados, y *c)* unilateral: cuando ambos tejidos están en un solo lado; cuando en el otro lado no hay gónada el hermafroditismo

se llama unilateral incompleto, y si hay gónada, testículo u ovario, se denomina unilateral completo. El ovotestes es la estructura gonadal más frecuentemente encontrada (más del 60 % de los casos) y habitualmente es bilateral; el hermafroditismo alterno es, en cambio, la forma más rara de hermafroditismo.

Al nacer, cuando ambos tejidos gonadales están separados, pueden ser histológicamente normales, pero poco después las gónadas degeneran. El testículo suele ser displástico con fibrosis intersticial, túbulos inmaduros y esclerosados y la espermatogénesis es excepcional, sufriendo con el tiempo alteraciones similares a las del síndrome de Klinefelter. La fertilidad es prácticamente nula aunque en una ocasión se ha atribuido la paternidad a un hermafrodita. El ovario, en cambio, suele estar menos alterado, en especial cuando la fórmula es 46,XX y pueden encontrar folículos primordiales bien desarrollados que pueden madurar y dar menstruaciones, e incluso es posible la fertilidad; posteriormente se vuelve disgenético con una estructura evocadora del síndrome de Turner. Cuando la fórmula es 46,XY, el ovario es muy inmaduro. En los ovotestes, los tejidos gonadal y ovárico están directamente unidos el uno con el otro, aunque suele existir una zona de transición entre ambos tejidos. Se ha señalado que existe riesgo de degeneración tumoral, que es muy importante en los pacientes en cuyo cariotipo se encuentra el cromosoma Y y mayor en el tejido testicular que en el ovárico.

Anatomía genital

La diferenciación de los genitales internos es variable. Se encuentran conjuntamente derivados müllerianos y wolffianos y habitualmente el grado de diferenciación es asimétrico; la presencia de estructuras müllerianas es casi constante y las wolffianas son más raras, los cual y depende de la cantidad de tejido testicular presente. La liberación inapropiada o escasa de hormona antimülleriana y de testosterona explica la persistencia de estructuras müllerianas y la imperfecta diferenciación de los gonaductos masculinos. Es frecuente la presencia de útero poco desarrollado y de vagina y, más rara vez, de útero sin vagina o viceversa; el desarrollo de las trompas es variable, siendo excepcional que falte toda la formación mülleriana. Los genitales internos masculinos son generalmente rudimentarios, pero a veces pueden palparse los deferentes. Existe una cierta correlación entre la estructura anatómica de la gónada y el grado de desarrollo de los conductos genitales del mismo lado.

Sintomatología

Es motivo de consulta habitual un recién nacido que presenta ambigüedad genital; el órgano pene-clítorís aparece como un clítoris hipertrófico o como un pene hipoplásico, hipospádico, incurvado y con el orificio uretral en su base o desplazado hacia el escroto o el periné. Las formaciones labioescrotales pueden presentarse como un escroto bífido, en ocasiones sin gónadas palpables, y otras veces tienen aspecto de labios mayores con un contenido que es la gónada; por último, es frecuente que en un lado el aspecto sea escrotal y en el otro labial. Con frecuencia se encuentra un solo orificio genitourinario situado entre la formación peneclitoridea y el ano, formando así un seno urogenital. Otras veces, los genitales externos son masculinos o femeninos casi normales, y la presencia de hipospadias, criptorquídea, micropene o de hipertrofia de clítoris son los motivos de consulta. En ocasiones, un cirujano, al intentar descender un testículo criptorquídico, encuentra inesperadamente la existencia de estructuras femeninas: útero, trompas u ovario. Excepcionalmente, los genitales externos son masculinos o femeninos totalmente normales sin rasgo alguno de intersexualidad. En un paciente con genitales externos masculinos, con dos ovotestes descendidos al escroto, el motivo de consulta fue dolor e hinchazón escrotal. Al llegar a la pubertad pueden aparecer signos de virilización en un paciente considerado como niña (aumento del tamaño del clítoris, hirsutismo) o signos de femenización en un paciente considerado varón (ginecomastia, hemorragia uretral, etc.) o desarrollo puberal escaso en pacientes considerados varones o mujeres normales; todas estas formas son de diagnóstico tardío.

Diagnóstico

En un recién nacido con ambigüedad genital, si el cariotipo es 46,XX y los valores de 17-OH progesterona y andrógenos suprarrenales son normales, el diagnóstico más probable es hermafroditismo; en los primeros seis meses, valores de testosterona superiores a los habituales en una niña señalan la presencia de tejido testicular; posteriormente, para valorar la producción de testosterona es necesario hacer el test de hCG. La determinación de hormona antimülleriana identifica la presencia de tejido testicular con células de Sertoli. La ecografia combinada con la genitografía puede revelar la existencia de estructuras müllerianas y es imprescindible para el posterior tratamiento quirúrgico. Recientemente se ha propuesto la admi-

nistración de gonadotropina menopáusica humana para el diagnóstico en la primera infancia, puesto que la elevación de estradiol revelería de forma clara la presencia de tejido ovárico. El diagnóstico de seguridad exige la biopsia de toda la gónada para evitar errores por defecto, pues puede no advertirse la presencia de ambos tejidos gonadales y los pacientes serán diagnosticados de disgenesia gonadal parcial o de varones XX.

Tratamiento

Para la elección del sexo debe valorarse la edad a la que se hace el diagnóstico, el grado de virilización de los genitales externos, la capacidad de producir testosterona y la presencia de útero y trompas. En el periodo neonatal se puede elegir el sexo masculino si existe una formación peneana de tamaño adecuado, el hipospadias es corregible y el tejido testicular puede descenderse hasta el escroto, donde se vigilará periódicamente por el riesgo de degeneración. Con preferencia, se escoge el sexo femenino, pues la cirugía feminizante es más fácil y ofrece mejores resultados que la virilizante. Cuando existen genitales internos femeninos y el tejido ovárico está bien diferenciado, la elección de sexo debe ser el femenino, teniendo en cuenta que incluso puede existir fertilidad. La cirugía plástica debe encargarse de la mejor reconstrucción posible de los genitales externos. Se recomienda una primera intervención quirúrgica en la que se realiza una infundibulización del clítoris y una vaginoplastia, y al llegar la pubertad se realizará una segunda vaginoplastia. Cualquiera que sea el sexo elegido, todo tejido gonadal que no corresponda con el sexo asignado debe ser eliminado y, en cambio, debe mantenerse el tejido gonadal que corresponda con el sexo asignado, pues al llegar la pubertad puede adquirir capacidad funcionante. Al llegar la pubertad, puede ser necesario administrar un tratamiento hormonal complementario adecuado (testosterona o estrógenos) para lograr un desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morishima A, Grumbach MM. The interrelationship of sex chromosome constitution and phenotype in the syndrome gonadal dysgenesis and variant. Ann NY Acad Sci. 1968; 155: 695-715.
2. ZAH W, Kalderon HE, Tucci JR. Mixed gonadal dysgenesis. Acta Endocrinol (Copenah) 1975; 79 (suppl. 197): 3-39.

3. Donahoe, PK, Crawford JD Hendren WH. Mixel gonadal dysgenesis, pathogenesis and management. J. Pediatr Surg 1979; 14: 287-300.
4. Muller, J Skakkeback BE, Ritzen M, , et cols. Carcinoma in situ of the testis in children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. J Pediatr 1985; 106: 431-436.
5. Shoval AR. Mixed gonadal dysgenesis: a variety of hermafoditism. Am J Hum Gen 1963; 15: 155-158.
6. Atlas of tumor Pathology. Seconds Series. Fascicle 16 Tumors of the ovary and maldeveloped gonads Robert E, Scully, M.D. Pyblished by the Armed Forces Institute of Pathology. Bethesda, Maryland, 1979.
7. The Pediatric Clinics of North America. Medical Genetics II. Judithe G. Hall. Volume 39. Number 2. April 1992.
8. Nieto Cuartero JA. An Esp Pediatr 1994; 58 (supl 58): 79.
9. March of Dimes Birth Defects Foundations. Birth Defects: Original Article Series. Volume 26. Number 4. 1990. Children and young adults with sex chromosome aneuploidy. Follw-up, clinical and Molecular Studies. Proceeding of the 5th International Workshop on Sex Chromosome Anomalies Held at Minaki, Ontario, Canadam, June 7-10. 1989. Wiley-Liss.
10. Proceeding of the Ninth International Symposium on Endocrine Disorders. Baltimore, Maryland. May 6, 1992.
11. Williams Textbook of Endocrinology, 8.ª ed. W. B. Saunders Company, 1992.
12. Rodríguez Hierro F, y cols, Doyma 2000, Barcelona, cap. 31, pp. 797-825.
13. Valle Núñez CJ, Gómez Gila AL. Gónadas. Mcgraw Hill Interamericana, 2000, pp. 89 -104.
14. Nieto Cuartero JA. Endocrinología pediátrica y del adolescente, R. Gracia Bouthellier, 1994, cap 38, pp. 329-332.
15. 5th International Turner Symposium-Optimizing Health Care for Turner patients in the 21 st Century, 2000, Elsevier, P. Saenger, A. M. Pasquino.

3

Anomalías de la diferenciación genital

R. GRACIA BOUTHELIER

La situación intersexual es consecuencia de diversas alteraciones en la compleja fisiología que da origen a una buena formación tanto de los genitales internos como externos.

Patogénicamente encontraremos un grupo de alteraciones secundarias a anomalías en la *determinación genética* por alteraciones de los autosomas y gonosomas. También encontraremos alteraciones secundarias a anomalías en la *determinación gonadal,* que corresponderá fundamentalmente agonadismos, disgenesias gonadales y hermafroditismos verdaderos. Por último hay un grupo de situaciones intersexuales por *interferencias en la diferenciación en los genitales internos y/o externos,* que comprenden los cuadros de seudohermafroditismos femeninos y seudohermafroditismos masculinos. Estos últimos son el objeto de este capítulo.

SEUDOHERMAFRODITISMOS FEMENINOS (PHF)

Corresponden a un conjunto de enfermedades con genitales externos intersexuales debido a virilización, con genotipo XX y ovarios. Los genitales internos tienen útero y trompas (fig. 1).

Casi todos los casos corresponden a la exposición del feto femenino a cantidades excesivas de andrógenos, endógenos o exógenos durante la vida intrauterina. Como consecuencia encontraremos genitales externos masculinizados, desde una ligera hipertrofia de clítoris a un feto con genitales externos masculinos con criptorquidia bilateral (estadios de Prader del I al V).

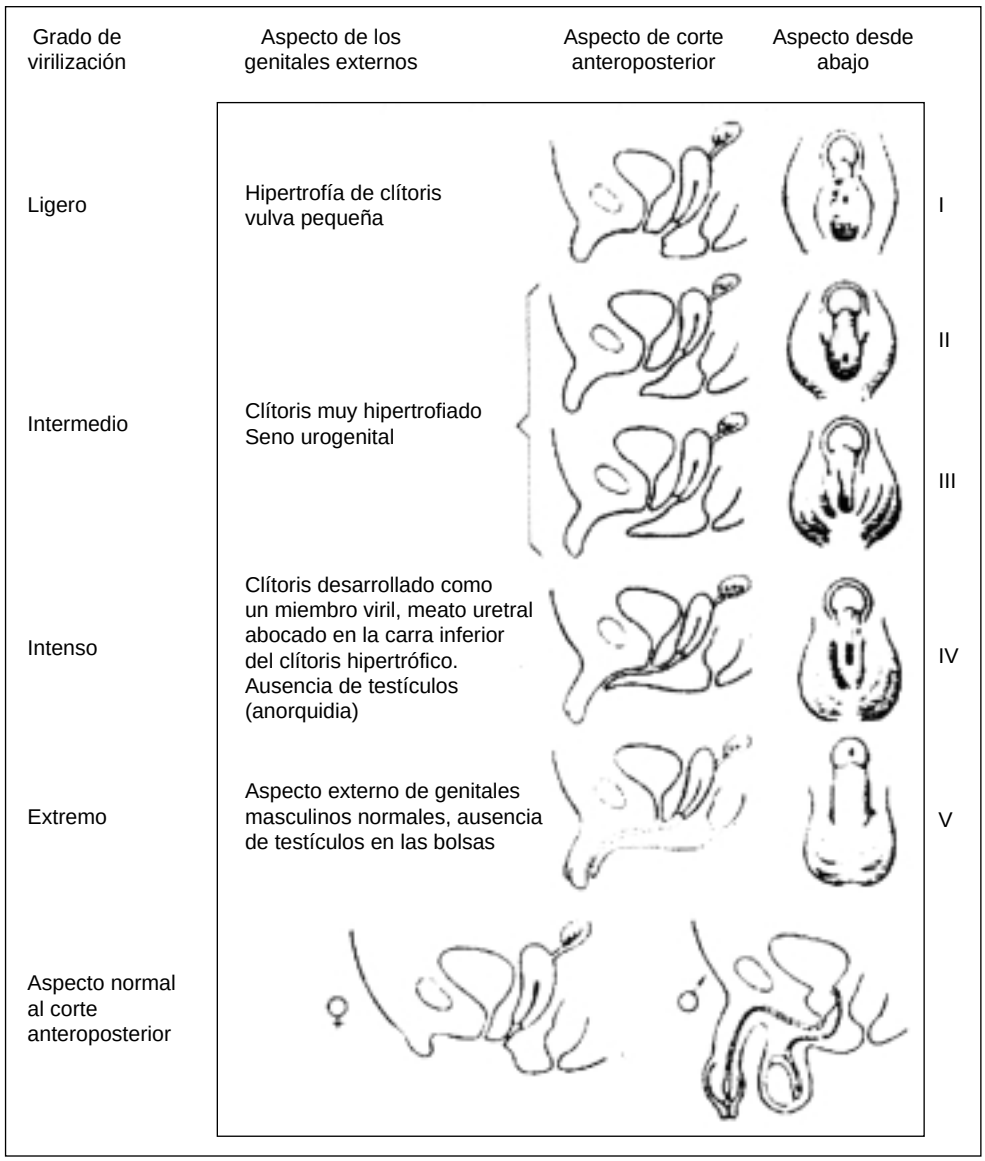


FIG. 1. – Tipos de virilización en el seudohermafroditismo femenino (según A. Prader).

Hiperplasia suprarrenal congenita

Es la causa más frecuente de PHF en sus diversas formas. El déficit de la 21 - hidroxilasa en su forma con o sin pérdida de sal responde a la etiología

en el 95 % de los casos; los déficit de 11β-hidroxilasa y de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa son mucho menos frecuentes (fig. 2).

El déficit de 21-hidroxilasa genera una situación intersexual al nacer, en general en estadio III de Prader. Se trata de la perdida de sal en el 75 % de los casos y su diagnóstico puede hacerse en todos los cuadros con situación intersexual. La deshidratación se produce hacia las dos semanas de vida, con sodio bajo y potasio alto en sangre, siendo clara la elevación de la 17-hidroxiprogesterona. En la actualidad, con el estudio del gen CYP 21B, situado en el brazo corto del cromosoma 6, podemos hacer el diagnóstico de seguridad y el correspondiente consejo genetico. Hoy tambien se puede realizar el diagnóstico por *screening* neonatal y el diagnóstico y tratamiento intrauterinos, cuando hay un hermano afecto; esto nos llevará a tratar niñas a través de la madre embarazada antes de la sexta semana de vida fetal, con lo que conseguiremos genitales externos normales al nacer en la mayoría de las niñas afectas. El tratamiento médico de por vida de estas niñas, con corticoides (Hidroaltesona®) y 9α-fluorhidrocortisona (Astonin®), permitirá una vida normal en todos los sentidos. En la primera época de la vida precisarán aportes suplementarios de sal. Al año de vida se hará la primera corrección quirúrgica en sus genitales externos y en la época peripuberal se realizará nueva vaginoplastia. En ningún caso se hará extirpación del clítoris, sino clitoroplastia por las implicaciones sexuales de este órgano. Algunos autores proponen la adrenalectomía bilateral, con tratamiento corticoideo sustitutivo para evitar la acción posterior de los andrógenos. Se han

1. Virilización andrógeno-dependiente
   - *A. Origen fetal*
     - Hiperplasia suprarrenal congénita
       - Carencia citocromo P450C21
       - Carencia citocromo P450C11
       - Carencia 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
     - Déficit de P450 aromatasa placentaria
   - *B. Origen materno*
     - Yatrógena (testosterona, gestágenos)
     - Tumor ovárico-suprarrenal virilizante
     - Luteoma virilizante de la gestación
     - Hiperplasia suprarrenal congénita materna
   - *C. Origen desconocido*

2. Virilización andrógeno-independiente
   - *A. Formas inespecíficas*
   - *B. Síndromes polimalformativos*

FIG. 2. – Clasificación del seudohermafroditismo femenino.

descrito embarazos en enfermas. Es necesario el apoyo psicológico en estas niñas, ya que con gran frecuencia tienen tendencia a la homosexualidad.

El déficit de 11β-hidroxilasa es mucho menos frecuente, la clinica es similar, pero no existe pérdida de sal y en las niñas mayores puede aparecer hipertensión. El tratamiento médico será con hidrocortisona y el quirúrgico igual al caso anterior. También se puede hacer el diagnóstico genético.

El déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II es muy infrecuente y su masculinización resulta escasa.

Déficit de aromatasa

La aromatasa convierte andrógenos de 19 átomos de carbono (androstendiona, testosterona) en estrógenos con 18 átomos de carbono (estrona, estradiol, estriol). El déficit de aromatasa se presenta en la placenta y en los ovarios, pero no en la glándula suprarrenal. Es un trastorno autosomico recesivo poco frecuente , estando localizado el gen en el cromosoma 15.

El fallo a nivel placentario origina virilización fetal y virilización materna y no existe insuficiencia suprarrenal. En la pubertad la incapacidad ovárica para sintetizar estrógenos tiene como consecuencia la virilización puberal con hipogonadismo hipergonadotropo (fig. 3).

Se han descrito casos en hermanos por mutaciones del gen P450 aromatasa (CYP19).

Tumores maternos virilizantes

Es excepcional la virilización de un feto femenino en la vida fetal por un tumor materno productor de andrógenos.

Hay descritos algunos casos de adenomas suprarrenales benignos y de tumores ováricos como arrenoblastomas, luteomas y tumores de Krukenberg. Se virilizan la madre y la niña con sintomatología muy variable. La extirpación del tumor en la madre resolverá el caso tras el nacimiento del feto, y la niña, que según nuestra experiencia sólo nace con hipertrofia de clítoris, se desarrollará progresivamente normal al estar fuera de la influencia de los andrógenos maternos.

Es una etiología rara, pero habremos de considerarla , en aquellos casos de PHF idiopático, para lo que será necesario el estudio de los andrógenos en la madre.

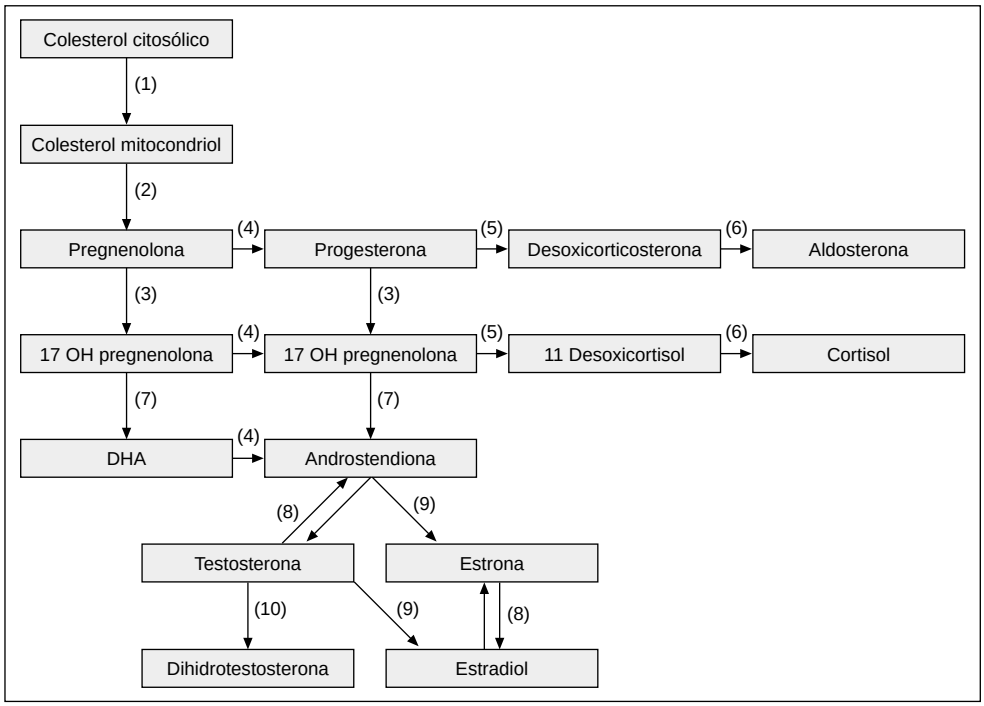


FIG. 3. Biosintesis de los esteroides. 1) proteína StAR; 2) P450scc; 3) P450c17 actividad 17α hidroxilasa; 4) 3β hidroxiesteroide deshidrogenasa; 5) P450 c21; 6) P450c11; 7) P450c17 actividad 17,20 desmolasa; 8) 17β hidroxiesteroide deshidrogenasa; 9) P450 aromatasa, y 10) 5α reductasa

Administración de fármacos andrógenicos en embarazadas

La administración de testosterona y 17-metiltestosterona puede producir PHF en determinadas circunstancias, aunque la mayoría de estos casos son consecuencia de la toma de gestágenos para el tratamiento de la amenaza de aborto. En la actualidad los gestágenos empleados no tienen capacidad virilizante.

Seudohermafroditismos femeninos idiopáticos

Podemos encontrar casos que corresponden a síndromes diversos y que, como una anomalía más, presentan situación intersexual. Son extraordinariamente infrecuentes y antes de hacer este diagnóstico debemos descartar otras causas de las ya mencionadas, sobre todo la hiperplasia suprarrenal en su forma de déficit de 21-hidroxilasa.

SEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO (PHM)

Esta patología engloba un conjunto de enfermedades, con genitales externos intersexuales o femeninos por falta de virilización, con genotipo XY, y con testículos que pueden ser desde rudimentarios o ausentes hasta normales.

Existen numerosas variantes de PHM dada la complejidad del proceso de virilización del feto (fig. 4).

Si recordamos la fisiología de la masculinización del feto, podemos encontrar las siguientes situaciones etiológicas del PHM:

1. ***Fallo androgénico*, con normalidad en la hormona antimülleriana**, anomalías orgánicas o funcionales del eje hipotalámico-hipofisario, falta de respuesta de la célula de Leydig a la LH, déficit enzimaticos implicados en la biosíntesis de la testosterona con afectación gonadal o gonadal y suprarrenal, falta de acción de la testosterona en sus tejidos diana por su no conversión en dehidrotestosterona, o anomalías del receptor y posreceptor androgénico.
2. ***Fallo de hormona antimülleriana*, con normalidad de los andrógenos**, alteración en la producción, liberación o acción de la HAM.

I. Testículo insensible a hCG/LH
   A. Alteración molecular de LH
   B. Alterarción en el receptor de hCG/LH
   C. Agenesia-hipoplasia de células de Leydig
II. Alteración biosíntesis de testosterona
   A. Enzimas que afectan a la vía glucocorticoides-testosterona
      Carencia citocromo P450scc o proteína StAR
      Carencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
      Carencia de citocromo P450c17 (17α-hidroxilasa)
   B. Enzimas exclusivas de la síntesis de testosterona
      Déficit de citocromo P450 c17 (17,20 liasa)
      Déficit de 17β-hidroxiesteroide reductasa
III. Defecto en tejidos andrógeno dependientes
   A. Alteración del metabolismo periférico de testosterona
      Déficit de 5α-reductasa
   B. Defecto en el receptor-posreceptor
      Síndrome de resistendcia parcial a andrógenos
      Síndrome de resistencia completa a andrógenos
IV. Seudohermafroditismo masculino disgenético
V. Defecto en síntesis, secreción o respuesta a AMH
   Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos
VI. Yatrógena
VII. Idiopática

FIG. 4. – Clasificación del seudohermafroditismo masculino.

3. *Fallo androgénico y de la hormona antimülleriana,* fundamentalmente en los cuadros de disgenesia testicular.
4. *Síndromes malformativos,* genéticos o no , que tienen la situación intersexual como un síntoma más.
5. *Situaciones yatrogénicas* debido a la toma de diversos fármacos por la madre embarazada.

Trataremos de manera esquematica esta variada etiología, excepto la correspondiente al punto 3, que ya ha sido expuesta en otra ponencia en este curso.

Fallo androgénico con normalidad de la hormona antimülleriana

La aplasia o hipoplasia de células de Leydig provoca unos genitales externos femeninos, con testículos y epidídimo y sin útero ni trompas. Los valores plasmáticos de testosterona son bajos y altos los de LH. No hay respuesta de la testosterona a la hCG. El testículo presenta ausencia o deficiencia del número o alteración del receptor de las células de Leydig.

La herencia es autosómica recesiva limitada al varón.

El receptor de la LH forma parte de los acoplados a la proteína G, que contiene 7 dominios transmembranosos, habiéndose descrito diversas mutaciones que desactivan el receptor de la LH.

Errores congénitos de la síntesis de la testosterona

En este grupo se implican cuatro enzimas: la P450 scc, la 3β–hidroxiesteroide deshidrogenasa, la P450c17 y la 17β–hidroxiesteroide deshidrogenasa. Las tres primeras tiene afectación suprarrenal y gonadal y la última sólo gonadal.

Las tres primeras además de la situación intersexual, tienen cuadro de hiperplasia suprarrenal.

Son situaciones autosómicas recesivas, con virilización ausente o incompleta, anomalías de las estructuras derivadas del Wolf y ausencia de estructuras müllerianas con presencia de testículos.

La testosterona está baja, hay acúmulo de metabolitos intermedios que nos dará el diagnóstico y la testosterona no aumenta con el estímulo de hCG.

Una vez confirmado el diagnóstico, hay que realizar tratamiento de la insufiencia suprarrenal cuando la haya, educar el feto como niña según el grado de masculinización y extirpar los testículos. Asimismo, se llevará a cabo tratamiento sustitutivo en sentido femenino en la pubertad.

Podemos hacer el estudio genético que confirme la enzima implicada asi como realizar el oportuno consejo genético.

Falta de acción de la testosterona en sus tejidos diana y déficit de 5a-reductasa

Proceso autosómico recesivo que padece exclusivamente el varón.

Se trata de una enzima de membrana que cataliza la conversión de testosterona en dehidrotestosterona. Tiene dos isoenzimas, una que implica al hígado y a los folículos pilosos (isoenzima 1 en cromosoma 5) y otro que lo hace con la próstata y los genitales externos, cuyas mutaciones originan el cuadro clínico (isoenzima 2 en cromosoma 2).

Clínicamente tienen un seno urogenital con clítoris hipertrófico y testes en el conducto inguinal. No hay restos müllerianos y si presencia de los wolfianos.

En la pubertad puede haber gran virilización gonadal, somatica, genital y psicológica (niñas que pasan como varónes y se casan como tales). No hay ginecomastia. La altura alcanzada corresponde al varón. La mayoría de los casos han sido descritos en la República Dominicana y en Papua (Guinea).

El diagnóstico bioquímico se basa en cifras normales de testosterona con niveles normales o bajos de DHT. Existe aumento del cociente T/DHT al estímulo con hCG. y cociente elevado de etiocolanolona/androsterona en orina.

La actividad enzimática se estudia en fibroblasto de piel genital y se puede hacer el estudio por génetica.

Anomalías del receptor y posreceptor androgénico

El receptor androgénico es una proteína que regula la trascripción de genes localizados en el brazo largo del cromosoma X, region q11-12.

Sus alteraciones dan origen a un cuadro clínico muy variable, que va desde el fenotipo femenino al varón normal estéril. La mayoria de los cuadros son mutaciones puntuales que alteran la estructura del gen o del mRNA o de

la proteína. Mutaciones idénticas pueden presentar clínica diferente sin que se conozca la causa. Las mutaciones más frecuentes son la sustitución de la arginina en posiciones 774, 840 y 855 y valina en posición 866.

La resistencia completa a los andrógenos tiene una frecuencia de 1/20.000 a 1/60.000 recién nacidos varónes.

La mutación hace que no se sintetice el gen o lo haga de forma anómala, estando descritas alteraciones posreceptor.

Clínicamente los genitales externos son femeninos, con vagina en fondo de saco y no se encuentran restos de Müller ni de Wolf. Los testes son palpables en los labios mayores y con frecuencia existe hernia inguinal. En la pubertad hay amenorrea, con escaso vello pubiano y buen crecimiento mamario.

Las mujeres heterozigotas suelen ser asintomáticas.

El estudio hormonal en periodo neonatal y prepuberal es normal, observándose en la pubertad aumento de testosterona, SHBG, estradiol y AMH.

La resistencia parcial a los andrógenos está originida por mutaciones puntuales o deleciones del gen que producen acción parcial de la testosterona en la vida fetal y posnatal.

Clínicamente los genitales externos tienen un grado variable de virilización, con ausencia de estructuras de Müller y presencia parcial de las estructuras de Wolf. Los testes están labios mayores y con azoospermia. En la pubertad hay ligera virilización y ginecomastia.

Hormonalmante el estudio es similar a la forma completa, encontrándose alteraciones del receptor y del posreceptor.

Fallo de la hormona antimülleriana con normalidad androgénica

La hormona antimülleriana es una proteína sintetizada en las células de Sertoli, que permite la regresión de los conductos de Müller, codificado por un gen localizado en el cromosoma 19. Las alteraciones encontradas pueden ser cuantitativas, cualitativas, del receptor y del posreceptor.

Clínicamente, los genitales externos son de varón, con o sin criptorquidia, estructuras wolfianas normales y estructuras müllerianas presentes en hernia inguinal o intraabdominales.

El diagnóstico se hará al operar la hernia y encontrar útero y trompas, o mediante ecografia.

La determinación de AMH será útil para diferenciar la alteración del gen (AMH baja) o la alteración del receptor (AMH normal o alta).

La biopsia testicular suele ser normal o con mínimas alteraciones debidas a la criptorquidia.

Cuadros malformativos

A diferencia de los PHF, existen muchos cuadros malformativos que presentan, como uno de sus síntomas, un PHM, ya sea el Smith-Lemli-Opitz, asociación de Charge, sindrome de Frasier, etc.

Un diagnóstico clínico adecuado, con apoyo de demostración genética cuando sea posible, facilitará el diagnóstico.

Yatrogenismos

Algunos fármacos como los progestágenos pueden producir situaciones de PHM, pero cada vez son más excepcionales.

En cuanto al *diagnóstico* y *tratamiento* en estas enfermedades, se debe realizar los de tipo estándar para las situaciones intersexuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Audi Parera L. Anomalías de la diferenciación sexual. En Pombo Arias M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica. Díaz de Santos, Madrid 1997; pp. 785-816.
2. Hermafoditismo (intersexualidad). En Nelson.Tratado de Pediatria. Mcgraw-Hill-Interamericana de España, SAU, 2000; pp. 1919-1927.
3. Pastor J.A, Gracia R, Rodriguez Hierro F: Genitales ambiguos. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez F. Tratado de endocrinologia pediatrica y de la adolescencia. Doyma. Barcelona 2000; pp. 827-843.

4

Diagnóstico y diagnóstico diferencial de los Estados Intersexuales

A. FERRÁNDEZ LONGÁS Y J. FERRÁNDEZ ARENAS

En memoria del profesor Andrea Prader,
fallecido el día 3 de junio del 2001

El diagnóstico de una situación de intersexo es relativamente fácil si se tiene en cuenta la fisiopatología de la diferenciación gonadal y genital desarrollada en los capítulos anteriores.

Como en cualquier otra situación pediátrica, los pasos a dar para llegar al diagnóstico son los clásicos de: anamnesis familiar, anamnesis personal, exploración física y pruebas complementarias que van desde los estudios de imagen, pruebas hormonales y cariotipo hasta los estudios moleculares.

ANAMNESIS FAMILIAR

Hay dos situaciones en las que la anamnesis familiar pone sobreaviso: la existencia de los casos previos en la familia de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) o de resistencia a los andrógenos sugiere cuando no da de entrada el diagnóstico. Frecuentemente se trata de casos probables que la familia relata como de niños fallecidos pronto con cuadros infecciosos o deshidrataciones. A veces recuerdan que estos niños tenían la piel, especialemente la genital, muy oscura.

La existencia de consanguinidad sugiere anomalías ligadas a una enfermedad autosómica recesiva como la HSC o defectos de la síntesis de testosterona. Antecedentes de mujeres infértiles en la familia hablan a favor de un intersexo por déficit de receptores para los andrógenos. Hoy día es fácil el estudio molecular de estos déficit, por lo que el diagnóstico y tratamiento prenatales son norma corriente en la actualidad.

ANAMNESIS PERSONAL

La administración de progestágenos durante el primer trimestre de embarazo se observa en algunos casos de hipospadias; una virilización no medicamentosa de la gestante, situación excepcional, podría obedecer a un tumor virilizante materno. En estos casos la madre puede mostrar signos de virilización refiriendo problemas con sus ciclos y dificultades para quedarse embarazada.

Si el niño es visto a las pocas semanas o meses de vida y no en el momento de nacer, la evolución de este corto periodo posnatal es muy valiosa: si no se ha incrementado la pigmentación general o la genital si existía y la ganancia de peso, el estado general y la tolerancia digestiva han sido buenas, difícilmente podrá tratarse de una HSC, especialmente, aunque de no de modo exclusivo, en su forma completa virilizante y pierde sal. Lo contrario habla a favor de HSC.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Si la anamnesis sugiere a veces el diagnóstico, la exploración física contribuye a asentarlo. Un hecho es fundamental para dirigir nuestro enfoque diagnóstico: la existencia de «bultomas» que sugieren testículos en las formaciones labioescrotales o en la región inguinal. Estos bultomas corresponden la mayor parte de las veces a testículos y por tanto a un varón incompletamente masculinizado, esto es, a un seudohermafroditismo masculino (SHM), siendo lo más frecuente un déficit de receptores para los andrógenos. Raramente se trata de ovotestes, lo que supone un hermafroditismo verdadero (HV). Si los genitales intersexuales lo son a expensas de distintos grados de virilización desde el tipo I al V que Prader describió en 1954 (1), sin existencia de «bultomas», se trata de una niña virilizada, o sea, de un seudohermafroditismo femenino (SHF), cuyo cuadro más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Si el niño presenta un cuadro malformativo el intersexo corresponde a un síntoma más del síndrome (síndrome de Denys-Drash con tumor de Wilms y nefropatía, síndrome de Frasier con gonadoblastoma, síndrome de Smith-Lemli-Opitz con severo retraso mental y déficit de la síntesis de colesterol, nanismo intrauterino severo como síndromes de Seckel o de Russel-Silver, etc.) (2).

Las tablas 1 y 2 recogen distintas posibilidades diagnósticas, dependiendo o no de la existencia de bultomas en la región genital o inguinal.

TABLA 1. – Exploración física: genitales intersexuales o femeninos con bultomas

Se trata la mayoría de las veces de un SHM
• Bultomas en región inguinal con genitales externos femeninos: suelen ser testículos = SHM (déficit total de receptores para los andrógenos) • Idem con genitales externos intersexuales: suelen ser testículos = SHM (déficit parcial de receptores para los andrógenos) • Bultoma en un lado y nada en el otro con genitales intersexuales: testículo (SHM o DGMA o HV) • Bultoma en un lado y otro menor en el otro lado con genitales intersexuales; bolsas labio-escrotales a veces asimétricas: testículo y ovario (HV), o testículo y ovoteste (HV), u ovotestes (ambos de similar volumen) (HV)

SHM: Seudohermafroditismo masculino. DGMA: disgenesia gonadal mixta asimétrica. HV: hermafroditismo verdadero.

TABLA 2. – Exploración física: genitales intersexuales sin bultomas

Se trata casi seguro de una niña virilizada: SHF
• HSC por déficit de 21-OHsa, 11ß-OHsa y 3ß-deshidrogenasa • Virilización trasplacentaria (excepcional) • Síndromes polimalformativos (el intersexo es un síntoma más) • (Déficit de aromatasa T → E_2: anecdótico)

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

Si bien la existencia de estos bultomas no permite el diagnóstico, sí que lo sugiere fuertemente: o se trata de un déficit total o parcial de receptores para los andrógenos, esto es, un seudohermafroditismo masculino (SHM), o de una disgenesia gonadal por hermafroditismo verdadero o disgenesia gonadal mixta asimétrica (DGMA). Si no se palpan estas formaciones en la zona genital ni en la región inguinal y existe un organo peniforme con distintos grados de intersexo, lo más probable es que se trate de un seudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita. Esta sospecha se ve aún más reforzada si al intersexo se añaden unos genitales fuertemente pigmentados y un estado nutricional pobre o con deshidratación que sugieren una pérdida salina.

El aspecto físico de los genitales orienta desde el primer momento al diagnóstico. Una vez enfocado ése hacia un SHM o SHF, HV o DGMA,

TABLA 3. – Estados intersexuales: diagnóstico

1. Anamnesis familiar: casos +
2. Anamnesis personal: embarazo
3. Aspecto genitales externos
4. Presencia de malformaciones
5. Cariotipo
6. Técnicas de imagen
7. Estudios hormonales
8. Estudios moleculares

que constituyen el grupo más numeroso de casos intersexuales, la metodología a seguir viene reflejada en la tabla 3. El cariotipo delimita ya de entrada las posibilidades: 46XY en el PHM, 46XX en el SHF, fórmulas de mosaicismos XX-XY en el HV y la DGMA. La presencia o no del SRY confirma si el cariotipo coincide con la existencia del factor imprescindible para la determinación gonadal.

Nos vamos a referir a los tres grandes agrupamientos diagnósticos de situaciones que cursan con intersexo y que son:

— Seudohermafroditismo masculino (SHM).
— Seudohermafroditismo femenino (SHF).
— Disgenesias gonadales por HV y DGMA.

SEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO

La tabla 4 agrupa aquellas situaciones en las que un individuo XY con testículos presenta unos genitales externos femeninos o intersexuales. Desde el punto de vista clínico, lo más frecuente (60-70 % de los casos) es el *déficit de receptores total o parcial para los andrógenos*, antes también llamado síndrome de Morris o de feminización testicular (figs. 1, 2 y 3).

El receptor de los andrógenos es una proteína con 3 dominios funcionales codificados por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma X y contiene 8 exones (3). Las madres portadoras son asintomáticas existiendo a veces en su familia antecedentes de mujeres amenorreicas; la variabilidad clínica es muy grande, dependiendo de la mutación génica y siendo probablemente la más frecuente la que afecta al dominio de unión con la dihidrotestosterona, codificado por los 5 últimos exones.

TABLA 4. – Seudohermafroditismo masculino

Individuo XY con testículos y genitales intersexuales o femeninos
1. Patología determinación gonadal
2. Déficit síntesis andrógenos
3. Déficit conversión T-DHT
4. Déficit receptores andrógenos
5. Síndromes polimalformativos (SLO, etc.)

FIG. 1. – A y B) Dos casos de gemelas monocigóticas con déficit total de receptores para los andrógenos, en edad prepuberal y a los 15 años.

Una sencilla vaginografía muestra una vagina pequeña, ciega, sin continuidad. El cariotipo es 46XY y el SRY+. Los pasos hormonales a estudiar vienen referidos en la tabla 5. La producción de testosterona tanto basal como tras hCG, y los valores de dihidrotestosterona son normales, y también las de LH y FSH con valores elevados tras LHRH, especialmente a partir de la época puberal.

FIG. 2. – A y B) Genitales externos y vaginografía (vagina ciega, corta) idénticos en ambas gemelas de la figura 1.

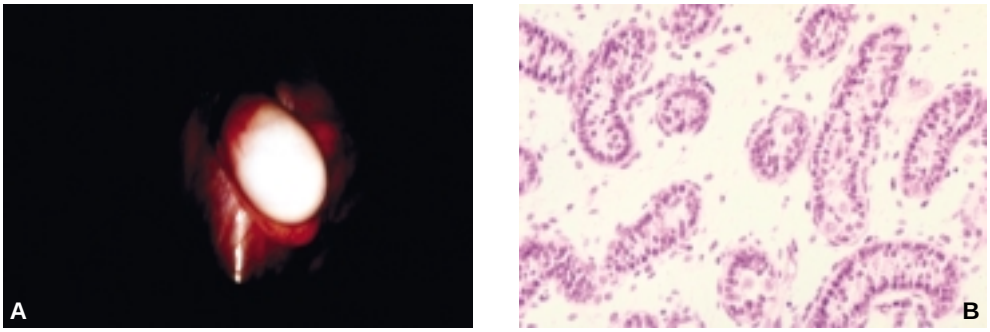


FIG. 3. – A y B) Testículo colocado intraabdominalmente en los primeros años de vida en ambos casos de la figura 1, histología testicular con fuerte disminución de las espermatogonias, diámetro tubular disminuido e incremento del espacio intersticial.

TABLA 5. – Estudios hormonales en el SHM

1. **Eje H-H-testículo**:
   Test de LHRH: Estudia la secreción de LH-FSH
   ↑ T y DHT tras hCG: enzimas 17α-hidroxilasa, 17-20-liasa, 17ß-HSD y 5α-reductasa
   Relación entre 17-hidroxis, 17-cetos, especialmente A con T y de T con DHT.

2. **Déficit de receptores para andrógenos**
   — Producción de T normal tras hCG
   — Cultivo de fibroblastos piel genital: ausencia o disminución de receptores para los andrógenos
   — Estudios metabólicos
   — Estudios moleculares: demostración del defecto génico

La producción de estrógenos es completamente normal, indicando una aromatización normal de la testosterona.

Las gónadas inguinales y raras veces intraabdominales muestran una fuerte disminución o ausencia de las espermatogenias, con incremento del espacio intersticial y un diámetro tubular disminuido (fig. 3b). La incorporación de andrógenos por parte de las células de la piel genital se halló muy baja, indicando la gran disminución de receptores para los andrógenos [gemela A: $5{,}2 \times 10^{-15}$ moles/mg de proteína; gemela B: $3{,}6 \times 10^{-15}$; valores normales $23 \pm 2{,}7 \times 10^{-15}$ (L. Audí)].

El estudio molecular puede demostrar la mutación o deleción responsable y evitar otros estudios como algunos de los anteriormente citados.

La expresividad clínica varía mucho incluso dentro de la misma familia. Uno de dos hermanos estudiados por nosotros presentó uno una situación de intersexo, siéndole asignado el sexo masculino y recibiendo en la edad adolescente grandes cantidades de testosterona, con lo que logró una cantidad apreciable de vello genital pero con crecimiento insuficiente del pene (4 cm de longitud en edad ya adulta), que ha precisado de varias operaciones para cubrir su cara ventral y aproximar el meato uretral al glande (figs. 4 y 5). Los testículos son de un volumen normal, azoospérmicos. Una hermana nacida 20 años después, igualmente 46XY y testículos en región inguinal, ha nacido con genitales externos completamente femeninos y una vagina corta y ciega, extirpándosele las gónadas masculinas. Una tía del lado materno casada sin hijos, fue intervenida a causa de hemorragias del tracto urinario, descubriéndose en la operación las gónadas masculinas con dege-

FIG. 4. A y B) y 5. – Dos hermanos con resistencia parcial a los andrógenos, el primero (fig. 4) educado como varón en tratamiento actual con grandes dosis de testosterona, la segunda educada como mujer (fig. 5).

neración cancerosa y ausencia de estructuras genitales femeninas internas. El gran número de genes implicados en estos fenómenos biológicos, así como el de mutaciones y anomalías moleculares descritas, idénticas en los gemelos homocigóticos y distintas en los hermanos no gemelares, podría explicar la distinta expresividad clínica en estos dos hermanos afectos del mismo defecto molecular.

Por otro lado, la distinta expresividad clínica que no siempre guarda relación con el defecto bioquímico podría deberse a la presencia de andrógenos provinientes de vías alternativas en el periodo fetal, cambiando la susceptibilidad del receptor androgénico mutado para inducir una actividad de los genes diana (4, 5). Del SHM-interno por déficit de la hormona antimülleriana de las células de Sertoli, sólo comentaremos que es excepcional y su hallazgo casual al operar una hernia inguinal en la que se encuentra el útero, existiendo también trompas y parte superior de vagina. Sin embargo, no existe intersexo al estar respetada la síntesis y acción de los andrógenos.

Una causa mucho más rara de SHM es una *síntesis nula o disminuida de andrógenos* (fig 6). Puede corresponder a los siguientes defectos: déficit de StAR *(steroidogenic acute regulatory protein)* descrito por Lin y cols. en 1995 (6), y que provoca una hiperplasia lipodea, siendo imposible el transporte de colesterol al interior de la mitocondria. El aspecto externo de los

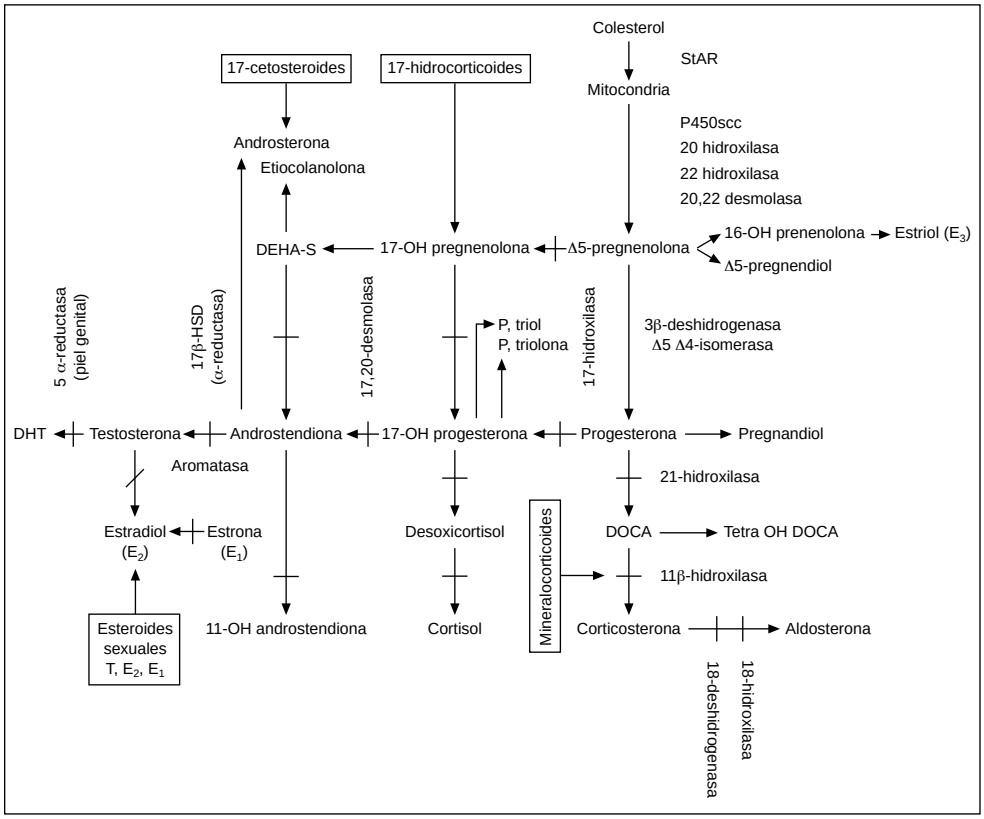


FIG. 6. – Esquema de la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales.

genitales es totalmente femenino; un déficit de 3ß-deshidrogenasa imposibilita la conversión de los delta-5 a delta-4 esteroides, pérdida salina grave si es completa y exceso de DHEA-S, andrógeno excesivamente débil para un feto varón. La pregnenolona y 17-hidroxipregnenolona metabolitos predecesores de la DHEA-S se hallan lógicamente elevadas. Los metabolitos delta-4 como progesterona, 17-hidroxiprogesterona, androstendiona, testosterona y desde luego el glucocorticoide más terminal, cortisol, se hallan muy disminuidos con un fuerte aumento del ACTH. A veces pueden hallarse los metabolitos delta-4 aumentados probablemente por la actuación de la isoenzima I a nivel periférico.

El déficit de 17α-hidroxilasa no permite la síntesis de 17-hidroxiprognenolona y 17-hidroxiprogesterona, y por tanto de glucocorticoides, y el de 17,20-liasa la conversión de éstos en sus metabolitos posteriores, los cetosteroides, principalmente la androstendiona y la DHEA-S (fig. 6). Por último, el déficit de 17α-cetorreductasa o 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa imposibilita la conversión de androstendiona a testosterona como en un caso nuestro (figs. 7, 8 y 9 y tablas 6 y 7). Las enzimas responsables de los

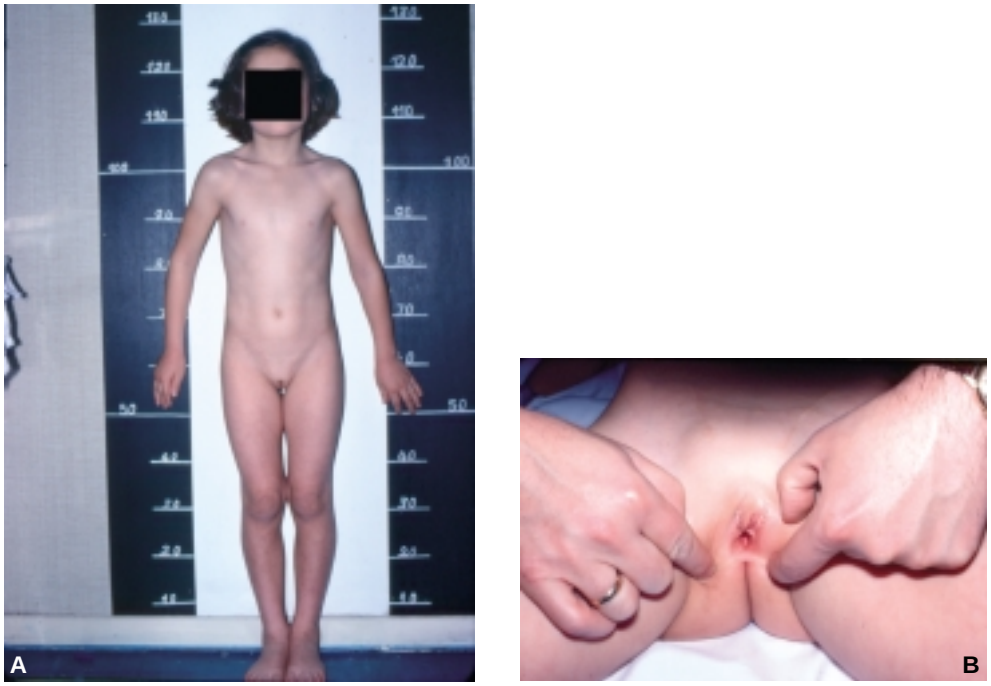


FIG. 7. – A y B) SHM por defecto de síntesis de testosterona (déficit de 17β-HSD o 17α-cetoreductasa). Nótese el abultamiento de la gónada inguinal derecha que fue biopsiada, pero no extirpada en el período neonatal, así como la cicatriz de la extirpación de la gónada izquierda.

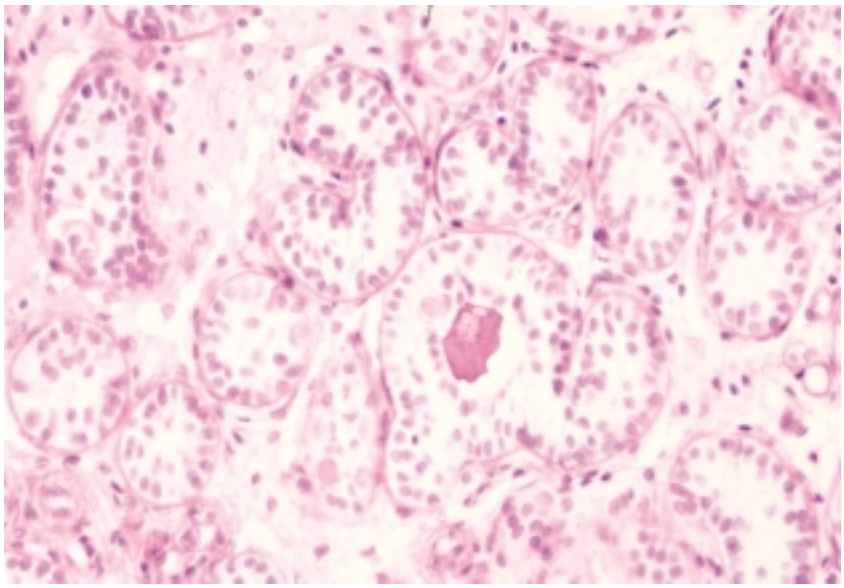


FIG. 8. – A) Anatomía patológica de la gónada del caso de la figura 7. Testículo con túbulos disminuidos de tamaño, disminución hasta la casi total ausencia de espermatogonias, intersticio con celularidad normal. Hialinosis de un túbulo.

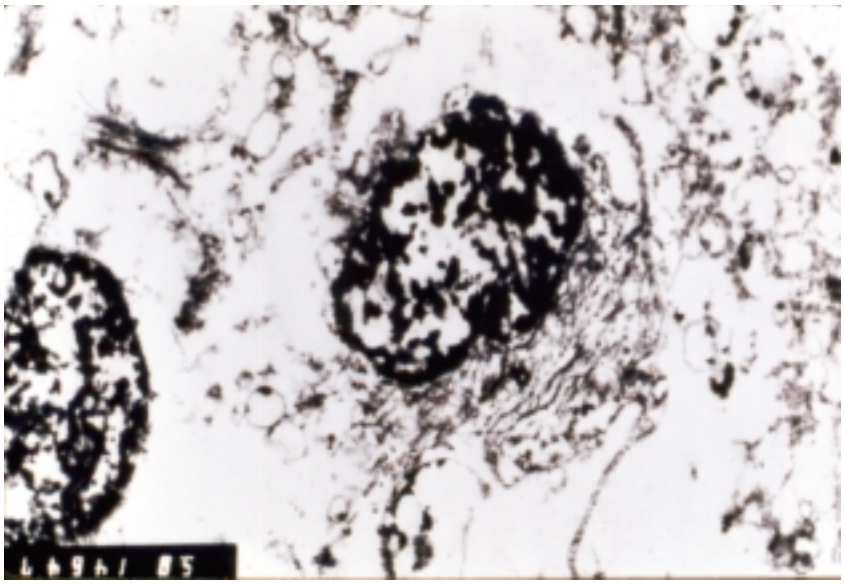


FIG. 8. – B) Anatomía patológica (ME) del caso de la figura 7. Células de Leydig con cromatina nuclear agrupada en grumos y retículo endoplásmico activo rico en vacuolas y microtúbulos que las diferencian claramente de los fibroblastos. Sin embargo, no son capaces de sintetizar testosterona (véase tabla 6).

FIG. 9. – A, B y C) Caso de la figura 7 en edad adolescente en tratamiento sustitutivo con estrógenos y neoformación de vagina.

TABLA 6. – Función hipotálamo-hipofisaria, testicular y sensibilidad a la testosterona en el caso de las figuras 7, 8 y 9

Test de LHRH 25 mcg/m^2 LH ng/ml		FSH ng/ml	**Test de HCG** 5.000 U/m^2, dosis única Testosterona en orina 24 h. mcg			**Retención de N** Tras T (10 mg. im/día, 5 días)
Tiempos						
0’	1,0	1,6	Valor basal	1,84	0,16	0,25	
máx.	1,9	4,2	Valor máximo	1,84	0,39	0,73	13,1 %
Fecha	1977			1977	1978	1978	1977
EC	6 9/12			6 9/12	7 1/12	7 9/12	6 9/12
EO (GP)	6			6	—	7	6

Secreción normal de LH y FSH, no incremento apreciable de la síntesis testicular de T tras hCG [Valor basal muy bajo (VN hasta 5 mcg/24 horas) que prácticamente no se modifica tras hCG]

TABLA 7. – Estudio de la función p450scc y p450c17 en las glándulas suprarrenales en el caso anterior

Test de ACTH, depot, 1 mg. i.m. Orina 24 horas (año 1977)

	17-OHS	**Preg-nantriol**	**17 cetos totales**	**DHA**	**Andros-terona**	**Etiocolo-nolona**	**E_1+E_2**
Día basal	8,7	—	5,7	0,98	0,82	0,65	19,8
Día 2.º	12,6	0,9	5,4	0,90	1,84	1,46	56,2
Día 3.º	3,1	0,3	2,4	0,81	0,52	0,45	62,1
Val. N	2-8	0,3-1,1	< 2	0,2-0,5	0,2-0,4	0,3-0,5	< 10

Valores expresados en mg/24 h, a excepción de E_1+E_2 en mcg/24 h.

pasos finales de la síntesis de corticoides y mineralocorticoides se expresan solamente en las suprarrenales, mientras que los citocromos p450scc y p450c17 se expresan en suprarrenales, gónadas, hígado y piel.

Por el contrario, la enzima 17ß-HSD o su isoenzima 3, que convierte la androstendiona en testosterona, sólo se expresa en tejido testicular; de ahí que su actividad sólo puede demostrarse con hCG, estímulo específico de las células de Leydig. En nuestro caso las células de Leydig no eran capaces de sintetizar testosterona, pero sí sus precursores cuyos metabolitos urinarios más próximos, androsterona, metabolito de la androstendiona y etio-

colanolona, metabolito de la DHEA-S, se hallan claramente aumentados (fig. 6 y tablas 6 y 7). En la época en que se realizó el test nuestro laboratorio medía en orina la suma de estrona (E_1) y estradiol (E_2), que se encontró muy aumentada indicando una síntesis incrementada de estrona proviniente de la androstendiona (fig. 6). Tanto la actividad de la 17α-hidroxilasa como de la 17,20-liasa queda suficientemente demostrada con los valores normales incluso elevados de 17-hidroxis y 17-cetosteroides. Por último, la administración de testosterona i.m. demostró una retención normal de nitrógeno del 13,1 % contra una retención prácticamente nula del 1,1 % de las gemelas referidas en la fig. 1, indicando una resistencia general hacia los andrógenos.

Los genitales externos suelen ser intersexuales, aunque dependiendo de la severidad del déficit pueden ser totalmente femeninos, si bien se observa en seguida que sólo hay una fosita ciega en el lugar de la vagina (figs. 7, 8 y 9). Como quiera que la secreción de la hormona inhibidora de los conductos de Müller por parte de las células de Sertoli es completamente normal, estos pacientes carecen de útero y trompas y parte superior de vagina. Los testículos se hallan en los pliegues labioescrotales o en la región inguinal, como en nuestro caso.

Todos estos defectos enzimáticos, los que afectan a los citocromos p450scc o $450c_{17}$ o a las hidroxiesteroide-deshidrogenasas, se heredan de modo autosómico recesivo y suponen aproximadamente el 10 % de los casos de SHM (7).

Morel y cols., a propósito del XVIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología pediátrica, hicieron una excelente revisión bibliográfica de los defectos de síntesis de testosterona, analizando las enzimas y las isoenzimas implicadas, su distribución tisular, su caracterización química y las distintas anomalías moleculares responsables de distintos cuadros analíticos (8).

Más recientemente, Barrio y Ezquieta, en 2001, han actualizado exhaustivamente el tema especialmente desde el punto de vista genético (9).

En el déficit 5α-reductasa no se produce la conversión de testosterona en su metabolito dihidrotestosterona (DHT), responsable de la virilización de los genitales externos fetales. De los 2 tipos descritos, la 5α-reductasa 2 que se expresa en la piel genital y genitales externos sería la responsable de distintos cuadros de seudohermafroditismo masculino, que va desde una seudovagina en el 55 % a un seno urogenital en el 34 % y un hipospadias en el 21 % de los casos (10).

En la pubertad se produce una tan llamativa virilización con pubarquia, importante musculación, cambio de voz, aumento del volumen del órgano

peniforme y migración testicular a los pliegues labioescrotales, que hace que un buen número de estos pacientes educados hasta entonces como niñas cambien de sexo. Quizás la DHT formada en el hígado y la piel por acción de la 5α-reductasa 1 intacta o también las grandes cantidades de testosterona serían responsables de esta masculinización. Desde el punto de vista bioquímico, los testículos son capaces de sintetizar testosterona, pero ésta no es convertida periféricamente a DHT. Según Hiort y cols., el estímulo prolongado con hCG 1.500 UI diarias durante 7 días provoca una distinción más clara entre pacientes y controles que si se administra una dosis única de 5.000 U/m^2. Tras hCG, mientras que en los controles la relación T-DHT se mantiene, en los pacientes se multiplica por 3 o 4 (11).

PHM en el marco de síndromes dismórfico-degenerativos

En estos casos el intersexo es un síntoma más, acompañante del síndrome. La etiología es desconocida, pudiendo corresponder a una malformación embriológica del trato urogenital o a defectos en la síntesis de andrógenos. Así podría ser en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (varones XY con testículos, genitales intersexuales, aspecto facial típico y grave retraso mental) (fig. 10 a, b). El reciente descubrimiento de un defecto de síntesis del colesterol por anomalía del colesterol-deshidrogenasa permite pensar que éste defecto puede ser importante en la etiología del seudohermafroditismo masculino, al estar muy disminuido el sustrato básico de la síntesis esteroidea como es el colesterol. Otros síndromes dismórficos degenerativos con genitales intersexuales son el de Russel-Silver, trisomía 13, deleción parcial del cromosoma 4, etc.

SEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO (SHF)

La tabla 8 agrupa estas situaciones en las que un individuo XX con ovarios presenta los genitales externos intersexuales o un órgano peniforme totalmente configurado pero con bolsa testicular vacía.

La causa más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21-hidroxilasa, 11ß-hidroxilasa y 3ß-deshidrogenasa.

El déficit de 21-hidroxilasa es responsable del 95 % de estos casos, pudiendo cursar con (forma completa en el 75 % de los casos) o sin pérdida de sal (forma incompleta), según que el déficit enzimático se exprese en las

FIG. 10. – A y B) Síndrome de Smitz-Lemli-Opitz (paciente XY, con genitales intersexuales disgenéticos extirpados, sexo asignado femenino, severo retraso mental). Colesterol total: 66 mg/100 ml.

capas fasciculada (glucocorticoides) y glomerulosa (mineralo- corticoides) o sólo en aquélla. Su frecuencia se calcula entre 1 por 10.000 a 15.000 RN.

El metabolito central elevado es la 17-OH progesterona y su metabolito posterior, androstendiona, precursor de la testosterona fig. 6). Los estudios moleculares han permitido distinguir distintos tipos de mutaciones o deleciones que afectan al gen codificador para la 21-hidroxilasa, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en la región 6p21.3 (12).

La virilización se explica fácilmente por la intensa producción de testosterona estimulada por el elevado ACTH que intenta forzar la disminuida síntesis de cortisol y que al actuar ya en el periodo fetal de la diferenciación genital (semanas 8 a 12) provoca un intersexo que va desde una hipertrofia de clítoris (grado I de Prader), hasta el desarrollo completo de un pene (grado V de Prader) si bien con ausencia de gónadas en una hipoplásica bolsa (figs. 11, 12 y 13). El exceso de ACTH se hace notar con una hiperpigmentación en la zona genital y mamilas, y en épocas posteriores por todo el cuerpo, encías, pliegues cutáneos y nudillos de manos y pies en caso de no tomar la hidrocortisona prescrita o ser la dosis insuficiente.

TABLA 8. – Seudohermafroditismo femenino

Mujer, XX, con ovarios y genitales intersexuales
1. Hiperplasia suprarrenal congénita
2. Síndromes polimalformativos
3. Virilización intrauterina (de origen materno o fetal)
4. Déficit de aromatasa ($T \rightarrow E_2$) (Mut. CYP19)

FIG. 11. – A y B) Caso de RN hembra con forma completa de HSC por déficit de 21-hidroxilasa. Nótese la virilización grado IV de Prader, la distrofia y la pigmentación genital.

La pérdida de sal se observa por la pobre ganancia de peso, la apariencia distrófica y la deshidratación que, si va acompañada de vómitos, recuerda clínicamente a veces a un proceso gastrointestinal, por ejemplo, una estenosis hipertrófica de píloro. La pérdida salina debido al déficit de síntesis de aldosterona se objetiva por la hiponatremia, hipercaliemia y la elevación de la renina-angiotensina. Este cuadro típico del déficit severo o déficit total de 21-hidroxilasa también se observa muy frecuente y paradójicamente en las formas incompletas o parciales; en estos casos la también elevada aldosterona estimulada por la elevada renina-angiotensina debido a la pérdida salina, indica una inefectividad de la aldosterona para retener sodio. Probablemente esto es debido a un mecanismo de competición de la 17-OH progesterona. Si ésta se normaliza, se observa una estabilización de la renina y de la aldosterona y el niño deja de perder Na por la orina. De esto se deduce que aun en estos casos de formas incompletas el tratamiento con hidrocortisona debe completarse con el de 6α-fuorohidrocortisona (glucocorticoide con acción mineralocorticoide) hasta que se observe que el paciente ya no pierde sal (RA normalizada).

En nuestra propia experiencia de los últimos 30 años, el déficit de 21-hidroxilasa supone el 96 % de todos nuestros casos (26 casos de forma clásica con el 81 % con pérdida salina y el 19 % con virilización simple y 21 no clásicas) y el estudio de 16 casos de formas clásicas y 14 en formas no clásicas responde a los siguientes defectos moleculares (tablas 9 y 10) (13).

Ante un RN con genitales intersexuales, hiperpigmentación genital y ausencia de gónadas en bolsa o en región inguinal debe pensarse inmediatamente en una HSC, enfocar el diagnóstico, confirmar el déficit y localizarlo según los pasos que se refieren en la tabla 11. Una gran elevación de 17-OH

FIG. 12. – A, B y C) Caso de niña de 12 años fuertemente virilizada con una forma de HSC sin pérdida salina por déficit de 21 hidroxilasa (aspecto de los genitales, orificio único perineal).

FIG. 13. – Vagina rellena de contraste, cuello y cuerpo uterino, una trompa en cada lado (figura 12).

progesterona y de androstendiona sin o sólo discreta elevación del desoxicortisol, disminución del cortisol, gran elevación del ACTH y pérdida salina con o sin aldosterona elevada, confirman el diagnóstico que el estudio molecular completará desde el punto de vista genético.

Hay que tener en cuenta que en el periodo neonatal los metabolitos implicados pueden hallarse fisiológicamente elevados, lo que junto a una hiperpigmentación genital exagerada, frecuentemente constitucional, pueden inducir a un falso diagnóstico. Si no hay pérdida salina y el ACTH es normal, difícilmente puede existir una HSC, aunque la 17-OH progesterona

TABLA 9. – Estudio genético molecular del gen CYP21 en 60 cromosomas estudiados de nuestras formas clásicas y no clásicas

Frecuencia de deleciones, duplicaciones y conversiones grandes			
	Clásicas	No clásicas	Total
Delecciones del gen	8/32 (25 %)	2/28 (7,1 %)	10/60 (16,6 %)
Conversiones grandes	3/32 (9,4 %)	2/28 (7,1 %)	5/60 (8,3 %)
Delecciones del pseudogen	1/32 (3,1 %)	0/28 (0 %)	1/60 (1,6 %)
Duplicaciones del pseudogen	0/32 (0 %)	1/28 (3,6 %)	1/60 (1,6 %)
Frecuencia de mutaciones puntuales			
	Clásicas	No clásicas	Total
655i2G	8/32 (25 %)	1/28 (3,6 %)	9/60 (15 %)
Del 8pb	0/32 (0 %)	2/28 (7,1 %)	—
I1el72Asn	2/32 (6,2 %)	2/28 (7,1 %)	4/60 (6,6 %)
Exon 6	0/32 (0 %)	0/28 /0 %)	—
306insT	0/32 (0 %)	0/28 (0 %)	—
Gln318Stop	7/32 (21,8 %)	1/28 (3,6 %)	8/60 (13,3 %)
Arg356Trp	2/32 (6,2 %)	1/28 (3,6 %)	3/60 (5 %)
Val281Leu	0/32 (0 %)	9/28 (32,1º %)	9/60 (15 %)
Pro30Leu	0/32 (0 %)	1/28 (3,6 %)	1/60 (1,6 %)
Pro453Ser	2/32 (6,2 %)	3/28 (10 m 7 %)	5/60 (8,3 %)

Número de cromosomas mutados / número de cromosomas estudiados y %.

esté algo elevada, tanto más si esta hormona se va normalizando (¡a veces tarda en hacerlo varios meses!) y la pigmentación genital se va aclarando. Estos valores elevados de 17-OHP sin corresponder a una hiperplasia suprarrenal y el no mejorar nuestro porcentaje de diagnósticos basados en la clínica, hizo que abandonásemos el programa de *screening* neonatal de HSC, midiendo la 17-OHP mediante técnicas de RIA modificado en las mismas cartulinas en las que medimos la TSH. Tras estudiar cerca de 20.000 RN, decidimos abandonar este test, si bien la controversia sobre su utilidad persiste, siendo cada vez más numeroso el grupo de investigadores que se inclinan por instaurarlo.

Las tablas 12 y 19 presentan nuestros propios valores basales de estas hormonas y metabolitos desde el periodo neonatal hasta la edad adulta (14).

En el déficit de 11ß-hidroxilasa, el metabolito elevado es el desoxicortisol y mucho menos la 17OH-progesterona, y al estar respetada la síntesis

TABLA 10. – Resumen del estudio genético molecular de nuestras formas clásicas y no clásicas

Formas clásicas (16 casos, 32 cromosomas)
Se encontró la mutación causal en 29 cromosomas (90,6 %) 1. Mutaciones puntuales en 18 cromosomas (56,2 %) La mutación más frecuente: 655i2G en 8 cromosomas (25 %) La segunda más frecuente: Gln318Stop en 7 cromosomas (21,8 %) 2. Deleción del gen en 8 cromosomas (25 %) 3. Conversión grande del gen en 3 cromosomas (9,4 %) Sin detectar en 3/32 cromosomas estudiados (9,4 %)
Formas no clásicas (14 casos, 28 cromosomas)
Se encontró la mutación causal en 22 cromosomas (78,6 %) 4. Mutaciones puntuales en 18 cromosomas (64,3 %) La mutación más frecuente: Val281Leu en 9 cromosomas (32,1 %) La segunda más frecuente: Pro453Ser en 3 cromosomas (10,7 %) 5. Delección del gen en 2 cromosomas (7,1 %) 6. Conversión del gen en 2 cromosomas (7,1 %) Sin detectar en 6/28 cromosomas estudiados (21,4 %)

TABLA 11. – Estudios hormonales en el SHF

HSC:	**Hormonas suprarrenales antes del bloqueo ↑** **Hormonas suprarrenales posbloqueo ↓** **Déficit 3ß-deshidrogenasa:** DHEA-S ↑ Δ4 esteroides y posteriores ↓ **Déficit 21-hidroxilasa:** 17-OH Progesterona (17-OHP), androstendiona (A), 11OHA y T ↑ Desoxicortisol ↓, N o discretamente ↑ (por exceso del sustrato previo 17-OHP y cierta actividad de 21-hidroxilasa), cortisol ↓ DOCA y aldosterona ↓ en las formas completas **Déficit de 11ß-hidroxilasa:** Desoxicortisol ↑ y DOCA ↑ (ésta sólo en las formas completas) 17-OHP: N o moderadamente elevada Cortisol, 11OHA y aldosterona ↓ (ésta sólo en las formas completas) ↓

TABLA 12. – Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de ACTH en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadío puberal

	ACTH (pg/ml)																	
	M + F						M						F					
Grupo	X	DE	med	intervalo	mín	n	X	DE	med	intervalo	mín	n	X	DE	med	intervalo	mín	n
Tanner I																		
Cordón	143,7	93,4	110,3	** - 326,8	28,0	18	116,4	97,9	95,2	** - 308,3	28,0	10	177,8	80,4	143,8	20,2 - 335,4		8
3 días	83,9	38,0	97,0	9,4 - 158,4		11	83,8	42,2	79,5	1,1 - 166,5		8	84,3	31,5	102,0	22,6 - 146,0		3
4-30 días	56,3	20,7	50,1	15,7 - 96,9		17	59,0	21,7	61,1	16,5 - 101,5		13	47,6	16,0	49,6	16,2 - 79,0		4
1-6 meses	50,8	35,9	42,4	** - 121,2	8,0	15	58,4	52,5	49,1	** - 161,3	8,0	7	44,1	10,4	41,2	23,7 - 64,5		8
6 m-4 años	28,4	13,2	26,6	2,5 - 54,3		29	28,7	13,7	26,6	1,8 - 55,6		19	27,7	12,9	25,4	2,4 - 53,0		10
4-7 años	32,0	19,4	28,9	** - 70,0	11,1	42	31,5	11,0	32,0	9,9 - 53,1		22	32,5	26,1	25,1	** - 83,7	11,1	20
7-10 años	30,0	15,2	26,1	** - 59,8	10,5	36	30,0	15,6	25,5	** - 60,6	10,5	24	29,9	15,0	27,7	** - 59,3	12,3	12
10-14 años	41,2	25,6	32,7	** - 91,4	12,5	32	43,8	26,2	38,6	** - 95,2	14,0	28	23,5	9,3	23,1	5,3 - 41,7		4
Tanner II	33,6	17,9	28,0	** - 68,7	9,2	35	33,8	15,8	28,0	2,8 - 64,8		19	33,3	20,8	27,4	** - 74,1	13,5	16
Tanner III	40,9	18,3	34,2	5,0 - 76,8		16	41,9	17,9	36,0	6,8 - 77,0		6	40,4	19,5	34,2	2,2 - 78,6		10
Tanner IV-V	30,4	12,4	26,9	6,1 - 54,7		12	29,2	9,1	31,4	11,4 - 47,0		4	31,1	14,4	26,3	2,9 - 59,3		8
Totales						263						160						103

Intervalo = intervalo paramétrico (X ± 1,96 DE). **Límite inferior omitido
Tipo de especimen: plasma
Método: IRMA (Nichols, San Juan Capistrano, USA)
Extracción sanguínea entre 8:00-10:30 horas

TABLA 13. – Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de DHA-S en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadío puberal

	DHA-S (ng/ml)														
	M + F					M					F				
Grupo	X	DE	med	intervalo	n	X	DE	med	intervalo	n	X	DE	med	intervalo	n
Tanner I															
Cordón	2,98	1,15	3,18	0,67 - 4,80	35	3,11	1,16	3,11	0,93 - 4,80	16	2,86	1,16	3,18	0,67 - 4,80	19
3 días	2,00	1,38	1,82	0,48 - 4,25	13	2,46	1,35	2,33	0,87 - 4,25	6	1,60	1,37	0,79	0,48 - 4,00	7
4-30 días	0,59	0,57	0,44	0,09 - 2,10	20	0,46	0,41	0,30	0,09 - 1,30	11	0,75	0,65	0,49	0,15 - 2,10	9
1-6 meses	0,23	0,17	0,18	0,05 - 0,62	11	0,16	0,15	0,11	0,05 - 0,42	5	0,30	0,17	0,22	0,17 - 0,62	6
6 m-4 años	0,19	0,37	0,07	0,04 - 1,91	25	0,14	0,10	0,10	0,04 - 0,38	14	0,26	0,55	0,05	0,04 - 1,91	11
4-7 años	0,24	0,22	0,15	0,02 - 0,95	42	0,24	0,25	0,14	0,02 - 0,95	21	0,24	0,19	0,16	0,05 - 0,62	21
7-10 años	0,55	0,42	0,43	0,06 - 1,94	42	0,51	0,43	0,39	0,06 - 1,94	24	0,61	0,40	0,53	0,18 - 1,60	18
10-14 años	0,91	0,44	0,84	0,35 - 2,05	33	0,90	0,43	0,83	0,35 - 2,05	28	0,93	0,52	1,00	0,41 - 1,57	5
Tanner II	1,20	0,70	1,08	0,26 - 2,88	30	1,44	0,71	1,47	0,26 - 2,88	17	0,88	0,58	0,76	0,26 - 2,37	13
Tanner III	1,39	0,61	1,51	0,38 - 2,49	19	1,52	0,68	1,57	0,38 - 2,44	8	1,30	0,58	1,21	0,68 - 2,49	11
Tanner IV-V	1,73	1,04	1,68	0,62 - 4,10	12	2,26	1,43	2,17	0,62 - 4,10	4	1,46	0,77	1,32	0,76 - 3,04	8
Totales					282					154					128

Intervalo = intervalo no-paramétrico (P2,5-P97,5)
Tipo de especimen: suero
Método: ELISA (IBL, Hamburg, Germany)

de DOCA no se produce pérdida salina, a no ser que el exceso de los 17-hidroxis precursores del cortisol (desoxicortisol y 17OH-progesterona) compitan con la aldosterona.

El exceso de DOCA es el responsable de la hipertensión hiporeninémica (fig. 6). La frecuencia estimada es de 1/100.000 RN. En nuestra propia casuística supone el 2 % de los casos (1 caso). La virilización puede ser tan fuerte como en el déficit anterior (fig. 14). La anomalía molecular con más de 30 mutaciones descritas afecta al gen CYP11B1, localizado en el cromosoma 8, región q21-q22, lo que permite la confirmación diagnóstica y el oportuno consejo genético.

FIG. 14. – Intensa virilización y pigmentación en un caso de HSC por déficit de 11β-hidroxilasa.

El déficit de 3ß-deshidrogenasa imposibilita la normal conversión de los Δ5-esteroides a Δ4 que provoca una acumulación de DHEA-S, andrógeno demasiado débil para un varón que puede presentar diversos grados de SHM, pero excesivo para una mujer que puede presentar un discreto grado de virilización. Los metabolitos posteriores al bloqueo, glucocorticoides, mineralocorticoides, así como andrógenos y estrógenos, se hallan ausentes o muy disminuidos. Los 2 genes responsables de la síntesis de las 2 isoenzimas descritas en el ser humano se localizan en el cromosoma 1, región 13.1 del brazo corto.

Al igual que las formas anteriores, este déficit puede cursar con o sin pérdida salina según se trate de formas severas sin actividad enzimática o formas con una cierta actividad conservada. Dado que la actividad enzimática se expresa en las glándulas suprarrenales, ovarios y testículos, algunos varones pueden presentar valores normales de testosterona de origen testicular. El diagnóstico hormonal es difícil, haciéndolo sospechar una elevación de los Δ5-esteroides tres veces por encima de lo normal y una relación entre uno de estos Δ5-esteroides, la 17-OH pregnenolona, y su metabolito 3ß-hidroxilado, 17-OH progesterona superior a 15 (15). Distintos síndromes polimalformativos en pacientes con cariotipo XX y ovarios cursan con genitales intersexuales, como el de Seckel, leprechaunismo, Zellweger, Von Recklinghausen, Russel-Silver, etc. En estos casos pueden asociarse otras malformaciones del tracto urológico o de la región caudal, indicando el origen embrionario de la malformación.

DISGENESIAS GONADALES

Nos referimos aquí solamente a aquellas anomalías de la determinación gonadal o disgenesias que cursan con genitales intersexuales y que son: hermafroditismo verdadero (HV) y la disgenesia gonadal mixta asimétrica (DGMA). La disgenesia gonadal pura XY o XX no cursan con intersexo, por lo que no nos referiremos a ellas.

Hermafroditismo verdadero (HV)

Se da en individuos con genitales intersexuales, aunque sólo en un 20 % muy ambiguos, en los que coexisten el tejido testicular y ovárico. Las formas clínicas relacionadas con la posición de las gónadas son: bilaterales: tejido

testicular y ovárico que se halla a cada lado, generalmente como ovotestes (20 %); unilaterales: si en un lado hay un ovoteste y en el otro un ovario o un testículo (50 %); alternante o lateral: en un lado se halla el ovario (generalmente en el lado izquierdo) y el testículo en el otro lado (derecho) (30 %). Según el estudio de 400 casos de Nierk y Retief, la combinación ovario-testículo se da en el 29,6 %, seguida del ovoteste-ovario en el 29,1 % (16).

Si se palpa una gónada siempre contiene tejido testicular, más frecuente en el lado derecho si sólo hay testículo, o con tejido ovárico (ovoteste). También se puede palpar una sola gónada en un lado o estar situadas las formaciones gonadales en la región inguinal. Si se trata de un ovario se suele hallar en su posición habitual, y si es un ovoteste, según predomine el tejido testicular u ovárico, se hallará en la bolsa o en el abdomen (fig. 15).

El grado clínico de intersexo varía, siendo el más fuerte (figura de caso nuestro) el constituido por un órgano peniforme con un orificio o seno urogenital a lo largo del rafe medio entre la base del órgano penil y el ano, y una formación de aspecto mixto entre los labios mayores y el escroto, en cuyo interior se palpa una gónada en ambos lados, sólo en un lado o se encuentra vacía. La palpación de una gónada con zonas de consistencia dura junto a otras más blandas sugiere la presencia de un ovoteste (17).

El cariotipo que va desde el 46XX, que es el más frecuente (2/3 de los casos), hasta todo tipo de mosaicismos X-Y como X/XY, XX/X/XXY, XX/XXY, 46Xr(Y), 46X(inv)Y, XX/XY…, no es imprescindible para el diagnóstico que viene dado por la demostración anatomopatológica de tejido testicular y ovárico.

Desde el punto de vista hormonal, la función suprarrenal es normal y en general la secreción de estrógenos predomina sobre la de andrógenos, siendo este desequilibrio un probable factor causal del desarrollo mamario que se observa en la pospubertad (17).

Disgenesia gonadal mixta asimétrica (DGMA)

Se denomina así a la existencia de unos genitales intersexuales de un individuo cuyo cariotipo es X/XY, raras veces XY, que presenta tejido testicular disgenético en un lado y gónada atrésica o ausente en el otro. Existen además estructuras müllerianas, como útero, a veces unicorne, y trompa en el lado de la gónada atrésica o ausente y conducto deferente en el lado de la gónada masculina, que habla a favor de la expresión local asimétrica de tejido testicular (fig. 16).

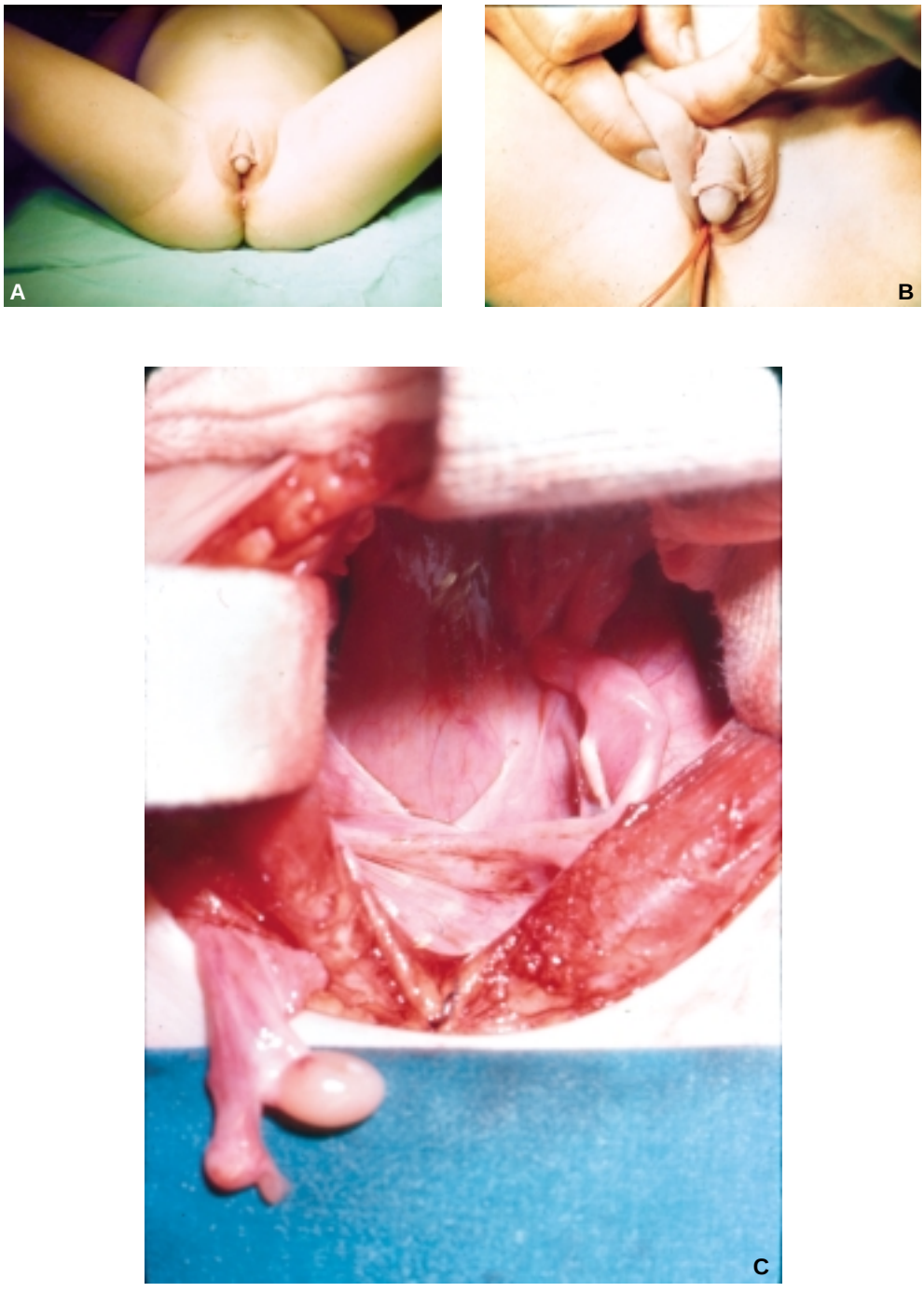


FIG. 15. – A, B y C) Caso de HV. Aspecto de los genitales externos, palpación de gónada en el lado derecho; ambas gonadas (testículo derecho y ovario izquierdo) expuestas por laparotomía.

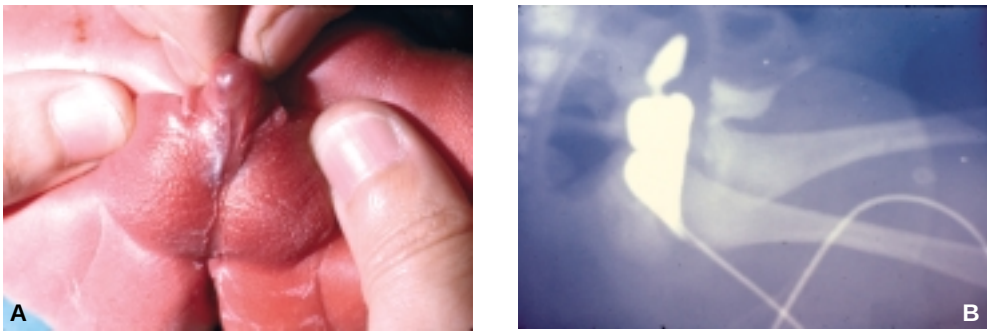


FIG. 16. – A y B) Caso de DGMA. Aspecto intersexual de los genitales externos y relleno con contraste de vagina, cuello uterino y útero.

La primera descripción de este raro cuadro clínico se debe a Bergadá y cols. en 1962 (18), que la llamó diferenciación gonadal asimétrica, recibiendo su denominación actual de Shoval desde 1964 (19). Dependiendo de la línea celular predominante, el sujeto puede presentar rasgos típicamente turnerianos o genitales masculinos prácticamente normales. Probablemente la presencia de células portadoras del cromosoma Y en un lado explica la masculinización y ausencia de restos de Müller en ese lado, mientras que su ausencia contralateral permite el desarrollo de estructuras müllerianas en el otro lado.

Mediante técnica de bandas Q, Bergadá y cols. demostraron que el 50 % de estas líneas celulares en mosaicismo presentan un Y anormal con pérdida de la parte distal del brazo largo (20). Posiblemente la inestabilidad de estas células con Y anormal pudiera originar las líneas XO.

La variabilidad clínica de esta forma de disgenesia es muy grande, dependiente de la existencia y predominancia de los genes determinantes de la diferenciación gonadal y de la función del tejido testicular resultante. En cualquier caso, éstas gónadas son siempre disgenéticas, infértiles y con gran riesgo de malignización, por lo que es obligatoria su extirpación.

La función hormonal depende de la cantidad de células testiculares funcionantes. La producción de testosterona puede ser normal, aunque suele estar disminuida y responder o no al estímulo con hCG. La secreción de LH y FSH se mantiene y conforme avanza la edad suele aumentar respondiendo a un hipogonadismo primario.

La confirmación diagnóstica se basa en los hallazgos de la anatomía patológica que muestra una gónada masculina normal o disgenética en un lado y unos restos atrésicos indiferenciados en el otro.

TABLA 14. – Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de 17-OHP en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadío puberal

	17-OHP (ng/ml)														
	M + F					M					F				
Grupo	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**n**	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**n**	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**n**
Tanner I															
Cordón	16,11	0,82	16,37	14,20 - 17,80	35	16,22	0,58	16,42	15,17 - 16,89	16	16,03	0,99	16,20	14,20 - 17,80	19
3 días	8,05	2,73	7,36	4,78 - 13,24	13	9,75	2,58	9,45	7,03 - 13,24	6	6,60	1,99	6,42	4,78 - 9,78	7
4-30 días	7,06	3,78	6,54	2,32 - 18,94	20	6,00	2,55	6,45	2,32 - 9,71	11	8,35	4,72	7,41	0,60 - 18,94	9
1-6 meses	2,57	1,26	2,88	0,40 - 4,60	10	2,16	1,29	2,77	0,40 - 3,37	5	2,98	1,22	2,98	1,32 - 4,60	5
6 m-4 años	0,55	0,36	0,46	0,19 - 1,59	25	0,51	0,33	0,42	0,19 - 1,46	14	0,62	0,40	0,61	0,20 - 1,59	11
4-7 años	0,96	0,92	0,75	0,14 - 5,16	42	0,77	0,48	0,75	0,14 - 1,77	21	1,14	1,19	0,74	0,24 - 5,16	21
7-10 años	0,87	0,68	0,70	0,28 - 4,27	42	0,83	0,80	0,63	0,29 - 4,27	24	0,92	0,48	0,86	0,28 - 1,91	18
10-14 años	1,06	0,66	0,92	0,42 - 2,89	33	1,02	0,61	0,88	0,42 - 2,88	28	1,27	0,94	1,05	0,58 - 2,89	5
Tanner II	0,83	0,36	0,77	0,29 - 1,55	30	0,82	0,37	0,79	0,29 - 1,55	17	0,84	0,35	0,77	0,40 - 1,47	13
Tanner III	1,37	0,71	1,16	0,60 - 3,16	19	1,52	0,91	1,20	0,79 - 3,16	8	1,25	0,55	1,02	0,60 - 2,24	11
Tanner IV-V	1,22	0,65	1,05	0,46 - 2,70	12	1,46	0,84	1,13	0,89 - 2,70	4	1,11	0,56	0,99	0,46 - 1,96	8
Totales					281					154					127

Intervalo = intervalo no-paramétrico (P2,5-P97,5)
Tipo de especimen: suero
Método: ELISA (IBL, Hamburg, Germany)

TABLA 15. – Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de andorstendiona en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadío puberal

	Androstendiona (ng/ml)														
	M + F					M					F				
Grupo	X	DE	med	intervalo	n	X	DE	med	intervalo	n	X	DE	med	intervalo	n
Tanner I															
Cordón	4,64	1,80	4,26	2,38 - 8,36	19	4,43	1,76	3,90	2,38 - 7,11	10	4,88	1,93	4,26	2,45 - 8,36	9
3 días	2,21	0,81	2,10	0,97 - 3,73	18	2,58	0,72	2,22	1,58 - 3,73	9	1,84	0,74	1,90	0,97 - 3,19	9
4-30 días	0,69	0,52	0,50	0,15 - 2,25	34	0,72	0,43	0,55	0,22 - 1,40	16	0,68	0,60	0,42	0,15 - 2,25	18
1-6 meses	0,36	0,39	0,19	0,01 - 1,27	15	0,25	0,26	0,18	0,01 - 0,75	9	0,52	0,52	0,29	0,07 - 1,27	6
6 m-4 años	0,06	0,09	0,03	0,01 - 0,39	32	0,06	0,10	0,02	0,01 - 0,39	19	0,05	0,06	0,03	0,01 - 0,23	13
4-7 años	0,23	0,20	0,16	0,01 - 0,80	44	0,20	0,18	0,16	0,01 - 0,61	21	0,26	0,23	0,21	0,02 - 0,80	23
7-10 años	0,51	0,33	0,45	0,01 - 1,25	44	0,45	0,34	0,38	0,01 - 1,25	27	0,62	0,30	0,52	0,13 - 1,24	17
10-14 años	0,78	0,31	0,76	0,22 - 1,58	36	0,77	0,31	0,76	0,22 - 1,58	31	0,81	0,28	0,75	0,53 - 1,20	5
Tanner II	1,03	0,51	1,04	0,11 - 2,61	33	1,00	0,42	1,04	0,11 - 1,69	19	1,06	0,63	0,93	0,34 - 2,61	14
Tanner III	1,36	0,66	1,32	0,27 - 3,00	20	1,23	0,52	1,30	0,50 - 2,22	8	1,44	0,76	1,34	0,27 - 3,00	12
Tanner IV-V	1,44	0,53	1,41	0,77 - 2,49	15	1,14	0,26	1,21	0,77 - 1,37	4	1,55	0,57	1,49	0,80 - 2,49	11
Totales					310					173					137

Intervalo = intervalo no-paramétrico (P2,5-P97,5)
Tipo de especimen: suero
Método: RIA DSL-3800 (DSL, Webster, USA)

TABLA 16. – Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de 11-desoxicortisol en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadío puberal

	11-desoxicortisol (ng/ml)																	
	M + F						M						F					
Grupo	X	DE	med	intervalo	mín	n	X	DE	med	intervalo	mín	n	X	DE	med	intervalo	mín	n
Tanner I																		
Cordón	35,17	5,44	35,20	24,51 - 45,83		19	32,73	4,47	33,24	23,97 - 41,49		10	37,87	5,35	37,46	27,38 - 48,36		9
3 días	20,76	4,96	20,80	11,04 - 30,48		15	22,46	4,71	21,43	13,23 - 31,69		10	17,37	3,80	15,75	9,92 - 24,82		5
4-30 días	22,13	8,29	19,37	5,88 - 38,38		18	22,62	8,79	19,79	5,39 - 39,85		14	20,43	7,06	17,62	6,59 - 34,27		4
1-6 meses	14,51	7,94	14,48	** - 30,07	0,62	17	11,18	10,21	7,12	** - 31,19	0,62	7	16,84	5,30	16,45	6,45 - 27,23		10
6 m-4 años	1,86	1,16	1,49	** - 4,13	0,64	32	2,07	1,33	1,57	** - 4,68	0,64	21	1,47	0,60	1,21	0,29 - 2,65		11
4-7 años	2,05	1,08	1,62	** - 4,17	0,66	44	2,08	1,03	1,85	** - 4,10	0,72	23	2,02	1,15	1,44	** - 4,27	0,66	21
7-10 años	2,00	0,95	1,98	0,14 - 3,86		38	1,98	1,00	1,95	** - 3,94	0,72	25	2,03	0,90	2,03	0,27 - 3,79		13
10-14 años	2,11	0,98	1,72	0,19 - 4,03		32	2,20	1,02	1,77	0,20 - 4,20		28	1,51	0,12	1,54	1,27 - 1,75		4
Tanner II	1,85	0,69	1,62	0,50 - 3,20		34	1,81	0,77	1,51	0,30 - 3,32		19	1,92	0,59	1,99	0,76 - 3,08		15
Tanner III	2,00	0,68	1,89	0,67 - 3,33		18	1,97	0,53	1,90	0,93 - 3,01		7	2,01	0,79	1,74	0,46 - 3,56		11
Tanner IV-V	1,98	0,60	2,01	0,80 - 3,16		15	2,15	0,26	2,13	1,64 - 2,66		4	1,92	0,68	1,72	0,59 - 3,25		11
Totales						282						168						114

Intervalo = intervalo paramétrico (X ± 1,96 DE). **Límite inferior omitido
Tipo de especimen: suero
Método: RIA (ICN, Costa Mesa, USA)

TABLA 17. – Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de cortisol en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadío puberal

	Cortisol (µg/100 ml)																	
	M + F						M						F					
Grupo	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**mín**	**n**	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**mín**	**n**	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**mín**	**n**
Tanner I																		
Cordón	13,16	9,18	10,34	** - 31,15	5,30	32	13,59	12,30	8,24	** - 37,70	5,30	15	12,78	5,53	10,80	1,94 - 23,62		17
3 días	15,33	7,91	15,19	** - 30,83	4,55	17	17,69	8,31	16,18	1,40 - 33,98		9	12,68	6,99	12,76	** - 26,38	4,55	8
4-30 días	3,97	4,48	2,73	** - 12,75	0,27	20	4,73	5,52	2,74	** - 15,55	1,34	11	3,03	2,77	2,61	** - 8,46	0,27	9
1-6 meses	9,28	5,00	11,65	** - 19,08	2,58	12	9,27	6,13	8,94	** - 21,28	2,58	6	9,30	4,17	11,65	1,13 - 17,47		6
6 m-4 años	12,41	6,23	10,59	** - 24,62	4,15	23	11,16	5,71	9,96	** - 22,35	4,15	13	14,04	6,80	12,57	0,71 - 27,37		10
4-7 años	15,98	7,31	14,10	1,65 - 30,31		42	16,90	7,59	18,49	2,02 - 31,78		21	15,06	7,09	12,22	1,16 - 28,96		21
7-10 años	18,39	8,45	16,96	1,83 - 34,95		39	16,54	8,28	14,93	0,31 - 32,77		22	20,78	8,29	23,12	4,53 - 37,03		17
10-14 años	18,55	8,29	19,18	2,30 - 34,80		32	19,15	8,65	20,87	2,20 - 36,10		27	15,28	5,60	17,60	4,30 - 26,26		5
Tanner II	14,82	5,82	14,05	3,41 - 26,23		29	13,66	5,39	11,56	3,10 - 24,22		17	16,47	6,25	17,26	4,22 - 28,72		12
Tanner III	16,35	6,05	15,11	4,49 - 28,21		19	15,01	6,81	14,57	1,66 - 28,36		8	17,33	5,57	17,11	6,41 - 28,25		11
Tanner IV-V	13,29	7,04	13,52	** - 27,09	3,33	12	11,18	7,86	9,55	** - 26,59	4,48	4	14,35	6,89	16,11	0,85 - 27,85		8
Totales						277						153						124

Intervalo = intervalo paramétrico (X ± 1,96 DE). **Límite inferior omitido
Tipo de especimen: suero
Método: ELISA TDx/TDxFLx (Abbott, Illinois, USA).
Extracción sanguínea entre 8:00-10:30 horas.

TABLA 18. – Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de ARP en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadío puberal

	ARP (ng/ml/h)														
	M + F					M					F				
Grupo	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**n**	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**n**	**X**	**DE**	**med**	**intervalo**	**n**
Tanner I															
Cordón	16,17	10,99	14,50	1,73 - 42,29	19	13,29	10,80	11,57	1,73 - 31,08	10	19,36	10,90	16,90	4,09 - 42,29	9
3 días	17,03	15,12	9,38	1,47 - 39,90	13	15,61	15,95	9,14	1,47 - 39,90	8	19,29	15,16	20,18	2,36 - 35,00	5
4-30 días	9,54	6,67	7,75	2,62 - 24,00	18	9,94	7,08	7,99	2,62 - 24,00	14	8,17	5,63	6,74	3,14 - 16,05	4
1-6 meses	8,04	6,11	5,13	0,63 - 21,37	17	8,40	7,48	5,13	2,13 - 21,37	7	7,78	5,38	6,90	0,63 - 15,20	10
6 m-4 años	3,85	3,92	2,47	1,19 - 22,90	32	4,09	4,76	2,27	1,19 - 22,90	21	3,38	1,34	2,94	2,24 - 6,31	11
4-7 años	2,36	1,37	2,04	0,32 - 6,41	44	2,35	1,44	2,02	0,32 - 6,41	23	2,38	1,33	2,06	0,74 - 6,16	21
7-10 años	2,01	2,43	1,49	0,47 - 15,53	37	1,52	0,74	1,44	0,66 - 3,08	24	2,91	3,92	1,75	0,47 - 15,53	13
10-14 años	1,47	1,05	1,19	0,38 - 4,80	32	1,38	0,96	1,17	0,38 - 4,80	28	2,06	1,59	1,40	1,03 - 4,42	4
Tanner II	1,79	1,04	1,59	0,43 - 4,19	33	2,05	1,08	1,60	0,91 - 4,19	19	1,43	0,90	1,24	0,43 - 3,82	14
Tanner III	2,08	1,42	1,91	0,14 - 5,39	18	2,73	1,89	3,16	0,14 - 5,39	7	1,67	0,90	1,55	0,49 - 2,97	11
Tanner IV-V	1,80	0,60	1,76	0,78 - 2,71	14	2,22	0,45	2,28	1,61 - 2,71	4	1,64	0,58	1,54	0,78 - 2,66	10
Totales					277					165					112

Intervalo = intervalo no-paramétrico (P2,5-P97,5)
Tipo de especimen: plasma
Método: RIA RENCTK (Sorin, Saluggia, Italy)
Dieta normal de sodio. Extracción en posición tumbada para neonatos y lactantes, y posición sentada para niños mayores.

TABLA 19. – Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de aldosterona en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadío puberal

	Aldosterona (pg/ml)																	
	M + F						M						F					
Grupo	X	DE	med	intervalo	mín	n	X	DE	med	intervalo	mín	n	X	DE	med	intervalo	mín	n
Tanner I																		
Cordón	1040,2	298,4	1065,4	455,3 - 1625,1		19	898,0	299,9	872,13	10,2 - 1485,8		10	1198,2	213,9	1190,1	779,0 - 1617,4		9
3 días	1805,9	954,5	1682,0	** - 3676,7	558,0	12	1672,1	1187,5	1152,0	** - 3999,6	558,0	7	1993,2	561,3	2245,0	893,1 - 3093,3		5
4-30 días	745,9	272,8	725,8	211,2 - 1280,6		17	744,1	257,9	725,82	38,6 - 1249,6		13	751,8	361,4	828,0	43,5 - 1460,1		4
1-6 meses	640,2	253,0	596,0	144,3 - 1136,1		17	641,4	324,4	631,0	5,6 - 1277,2		7	639,4	208,9	586,5	230,0 - 1048,8		10
6 m-4 años	282,9	176,3	250,0	** - 628,4	60,0	31	304,8	185,8	260,5	** - 669,0	60,0	20	242,9	158,0	214,0	** - 552,6	63,0	11
4-7 años	293,3	186,0	259,9	** - 657,9	48,0	44	297,8	165,5	260,0	** - 622,2	115,0	23	288,3	210,3	258,0	** - 700,5	48,0	21
7-10 años	250,2	226,5	204,3	** - 694,1	29,0	37	215,0	133,6	210,2	** - 476,9	29,0	24	315,3	335,6	193,0	** - 973,1	50,0	13
10-14 años	267,3	166,2	233,4	** - 593,1	76,0	32	240,9	134,2	225,7	** - 503,9	76,0	28	451,8	267,5	471,5	** - 976,1	122,1	4
Tanner II	213,3	124,5	176,7	** - 457,3	39,0	34	227,0	123,2	173,0	** - 468,5	68,0	19	196,0	128,1	180,3	** - 447,1	39,0	15
Tanner III	205,9	128,8	170,0	** - 458,3	57,0	16	171,0	59,3	160,0	54,8 - 287,2		5	221,7	150,3	171,0	** - 516,3	57,0	11
Tanner IV-V	202,5	112,0	225,2	** - 422,0	48,0	14	165,5	92,0	181,5	- 345,8	48,0	4	217,3	120,2	234,1	** - 452,9	50,0	10
Totales						273						160						113

Intervalo = intervalo paramétrico (X ± 1,96 DE). **Límite inferior omitido
Tipo de especimen: plasma
Método: RIA ALDOCTK-2 (Sorin, Saluggia, Italy)
Dieta normal de sodio. Extracción en posición tumbada para neonatos y lactantes, y posición sentada para niños mayores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. Morphologie, Häufigkeit, Entwicklung und Vererbung der verschiedenen Genitalformen. Helv Paediat Acta 1954; 9: 231.
2. Prader A. Störugen der Geschlechtsdisfferenzierung (Intersexualität). En Labhart A. (ed.). Klinik der inneren Sekretion, Springer Verlag 1978, Cap. XII: 654-688.
3. Chang C, Kokontis J, Liao S. Molecular cloning of human and rat complementary cDNA encoding androgen receptors. Science 1988; 240: 324-326.
4. Holterhus PM, Homburg N, Struve D, Hiort O. Partial activity of mutant Leu 712 Phe androgen receptor-a likely basis for marked phenotypic variability in a PAIS family. Horm Res 1999; Supl. 2: 75.
5. Hiort O. Neonatal endocrinology of abnormal male sexual differentiation: molecular aspects. Horm Res 2000; 53 (Suppl): 38-41.
6. Lin D, Suganara T, Stauss III JF y cols. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. Science 1995; 267: 1828-1831.
7. Forest MG et al. Les moyens de diagnostic etiologique des pseudo-hermaphrodismes masculins. En Livre des rapports des seminaries d'endocrinologie pédiatrique et diabétologie. R. Rappaport ed. 1986, Paris: 170-176.
8. Morel Y, Calemard-Michel L, Portrat-Doyen S, Mebark F. Genetique des Pseudo-Hermaphrodismes Masculins par Anomalies de la Synthese de la Testosterone. An Esp Ped 1996; Supl. 79: 14-26.
9. Barrio R, Ezquieta B. Mecanismos genéticos de la diferenciación sexual: sus alteraciones. En Diéguez C. y Yturriaga R. (eds.). Gónadas. Actualizaciones en endocrinología-7, 2001; Cap. 13: 199-228.
10. Lumbroso S, Lobaccaro JM, Sultan C. Anomalies de la differentitation sexuelle masculine: deficit en 5 α-reductase et insensibilités aux androgenes. An Esp Ped 1996; Supl. 79: 33-38.
11. Hiort O. y cols. Molecular genetic analysis and human chorionic gonadotropin stimulation tests in the diagnosis of prepubertal patients with partial 5 α-reductase deficiency. Eur J Pediatr 1996; 155: 445-451.
12. White PC, Grossberger D, Onufer BJ, Chaplin DD, New MI, Dupont B, Strominger J. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man . Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 1089-1093.
13. Bello E. La hiperplasia suprarrenal congénita. Experiencia del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Caracterización genético-molecular. Estudio hormonal y resultados a largo plazo del crecimiento, desarrollo puberal y densidad mineral ósea. Tesis Doctoral. Zaragoza 2001.
14. Cortés A. Estudio de la función endocrina tiroidea, gonadal, corticosuprarrenal, del sistema IGF-I y de la osteocalcina en niños sanos zaragozanos de 0 a 14 años: Tesis Doctoral. Zaragoza 1999.
15. Forest MG. Hiperplasia suprarrenal congénita. En Pombo M (ed.). Tratado de Endocrinologia Pediátrica. Díaz de Santos, Madrid 1997: 901-935.
16. Van Nierk WA, Retief AE. The gonads of human true hermaphrodites. Human Genet 1981; 58: 117-122.
17. Pérez-Palacios G, Kofman S, Méndez JP, Ulloa-Aguirre A. True hermaphrodism. En Martínez Mora J (ed.). Intersexual States. Disorders of Sex Differentiation 1994; Chapter 12: 253-268.

18. Bergadá C, Cleveland WW, Jones HW, Wilkins L. Gonadal histology in patients with male pseudohermaphoditism and atypical gonadal disgenesis: Relation to theories of sex differentiation. Acta Endocrinol 1962; 40: 493-520.
19. Shoval AR. Hermaphroditism with atypical or «mixed» gónadal dysgenesis. Relationship to gónadal neoplasm. Amer J Med 1964; 36: 281-292.
20. Bergadá C, Coco R, Santamarina A, Chemes H. Variants of sexual differentiation in relation to sex chromosomal aberrations. Ped Endocrinol. Acta Endocr 1986, Suppl. 279: 183.

5

Estados intersexuales: tratamiento quirúrgico

C. PIRÓ BIOSCA

INTRODUCCIÓN

Podemos decir que estamos ante un caso de intersexualidad o ambigüedad sexual frente a un individuo con discordancia entre la morfología de sus genitales externos e internos. Son el resultado de errores en el desarrollo sexual del feto, ya sea a nivel cromosómico, embriológico o por defectos bioquímicos.

De forma muy simplificada, pero práctica, pensaremos que estamos frente a este problema cuando ante un recién nacido o un niño tenemos dudas sobre su sexo, es decir no sabemos si es niño o niña.

El nacimiento de un niño con ambigüedad sexual constituye un problema muy serio y una urgencia, no sólo médica sino socio familiar, por la angustia que genera en los padres del recién nacido y por los problemas judiciales que se derivarían en caso de un error de diagnóstico, con el consiguiente cambio de sexo a nivel administrativo-judicial.

Por tanto, es preciso no escatimar esfuerzos a la hora de realizar de forma rápida un diagnóstico exacto, decidir una asignación correcta de sexo y planificar los tratamientos médicos y quirúrgicos necesarios para conseguir un individuo sano, con unos genitales anatómica y funcionalmente correctos que le permitan vivir una vida adulta identificado física y psíquicamente con el sexo asignado.

En la mayoría de los casos, los estudios (análisis bioquímicos, cariotipo, estudios de imagen) que nos permitirán el diagnóstico pueden realizarse en el plazo de 72 horas.

En un porcentaje muy pequeño, en que haya que realizar cultivos de piel genital o biopsias gonadales, o en los que sea preciso realizar un tratamiento con testosterona (para ver su respuesta sobre el tamaño del pene), será necesario retrasar más tiempo la asignación del sexo.

A pesar de todos los métodos diagnósticos a nuestro alcance, en algunas ocasiones es difícil decidirse por uno u otro sexo; por ello es preciso que exista un equipo de profesionales preparados para asumir la responsabilidad de esta decisión.

Los niños con un problema de intersexualidad deben ser atendidos por un grupo multidisciplinar formado por pediatras-endocrinos, genetistas, cirujanos-urólogos pediátricos, analistas, psicólogos, etc.

La asignación de sexo estará generalmente condicionada por la anatomía de los genitales externos, por las posibilidades de reconstrucción quirúrgica, por la respuesta hormonal en la pubertad y también, en parte por las preferencias de los padres.

En general, la asignación definitiva de sexo decanta hacia la asignación del sexo femenino, excepto en los casos en que está garantizada una función sexual masculina correcta.

Siempre se ha pensado que es más sencillo técnicamente, y mejor para el individuo, construir unos genitales femeninos (tanto desde el punto de vista anatómico como funcional), que un pene cosmética y funcionalmente correcto.

Últimamente, se está reconsiderando este criterio, por dos razones fundamentales. Por un lado, se ha constatado que la impregnación hormonal del cerebro fetal condiciona la orientación sexual definitiva del individuo (1). Hay estudios realizados en niñas afectas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) que en la infancia tienen un comportamiento más similar a los varones de su edad que a las niñas. Asimismo, en la vida adulta hay un incremento de la bisexualidad o de la homosexualidad en estas pacientes (2,3).

Por otro lado, los buenos resultados quirúrgicos obtenidos con la construcción de penes aceptables (cosmética y funcionalmente) mediante implantes bien inervados y vascularizados, de piel del antebrazo o de la pared abdominal, (4, 5), abren camino para la posibilidad de reconstrucción quirúrgica en el sentido masculino en determinados pacientes.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El papel del cirujano frente a este tipo de patología tiene tres vertientes:

1. Intervenciones diagnósticas, como pueden ser biopsias de piel, biopsias gonadales y laparoscopias exploradoras.
2. Intervenciones reconstructivas, en el sentido del sexo asignado.
3. Intervenciones de exéresis de gónadas (de la gónada no concordante con el sexo asignado y de las gónadas disgenéticas).

Esquemáticamente, y ciñéndonos al segundo apartado, es decir, a las intervenciones reconstructivas, diremos que si el sexo asignado es el femenino se realizará una genitoplastia feminizante, y si el sexo asignado es el masculino, se deberá corregir el hipospadias, realizar una orquidopexia, o colocar prótesis testiculares.

¿Cuándo deben ser realizadas estas intervenciones quirúrgicas? En general, se piensa que, psicológicamente, hasta los 18 meses de edad no se establece la identidad sexual del niño, y que los niños menores de esta edad toleran bien una reasignación de sexo. Sin embargo, estos conceptos están cambiando, y es aconsejable realizar la cirugía de forma precoz, tanto por el bien del niño como por la tranquilidad de los padres.

Con los progresos de la anestesia pediátrica y en manos de cirujanos habituados a operar a pacientes muy pequeños, esta patología puede operarse en el periodo de recién nacido (6). En el caso en que el sexo asignado sea el femenino, antes de los dos meses de vida, los estrógenos maternos, facilitan la cirugía al mantener una vagina con las paredes mejor vascularizadas (7).

En cualquier caso, las intervenciones reconstructivas no deben retrasarse más allá de los 18 meses de vida.

En nuestro entorno geográfico casi el 90 % de ambigüedades sexuales son producidas por un tipo de seudohermafroditismo femenino, la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). En estas pacientes el sexo que les debemos asignar, hoy por hoy, es el sexo femenino, por muy virilizados que estén sus genitales externos.

Por tanto, deberemos realizarles una genitoplastia feminizante, para reconstruir unos genitales externos femeninos no sólo cosméticamente correctos sino que permitan el día de mañana las relaciones sexuales y la fertilidad de estas pacientes.

La genitoplastia feminizante consta de tres partes: clitoridoplastia, construcción de labios menores y vaginoplastia.

A ser posible deben ser realizadas todas en el mismo acto quirúrgico.

Clitoridoplastia

Históricamente la cirugía sobre el clítoris hipertrófico que presentan estas pacientes ha pasado por distintos enfoques. Inicialmente se reducía a técnicas de amputación (Gross).

Más adelante se consideró que era mejor conservar el clítoris como elemento erógeno y se practicaron técnicas de «enterramiento» o recesión (8), que si bien conseguían aspectos estéticos buenos, producían erecciones dolorosas. En el momento actual, la técnica más empleada es la llamada Clitoridectomía parcial de Spence y Allen (9), en la que se reseca la mayor parte de los cuerpos cavernosos, preservando la vascularización y la inervación del glande, suturándolo, a la porción proximal del resto de tejido cavernoso. Es una solución estética y funcional buena(10).

Construcción de labios menores

Se realiza a expensas de la piel sobrante de la reducción del clítoris, dividida en forma longitudinal en el aspecto dorsal del clítoris. Esto crea dos colgajos vascularizados, que se suturan a ambos lados del glande, de la bandeleta uretral y del introito de la neovagina.

Vaginoplastia

Al hablar de esta fase de la reconstrucción, debemos distinguir dos situaciones muy diferentes a la hora de planificar la técnica quirúrgica, y que hacen referencia a la altura en que se une la vagina a la uretra de la paciente.

Mediante estudios de imagen, fundamentalmente la genitografía, conoceremos la anatomía de la uretra y la vagina de estas niñas y veremos a qué nivel desemboca la vagina.

En los casos más frecuentes, la vagina aboca en la uretra en una posición próxima al suelo perineal, por debajo del esfínter externo. En pocos casos, generalmente coincidentes con las pacientes más virilizadas (Prader IV o V), la desembocadura vaginal se encuentra por encima del esfínter externo.

En los casos de vaginas de desembocadura baja, la corrección quirúrgica es muy reglada y de relativa fácil realización, exclusivamente por vía perineal.

Hay casos de virilización mínima en los que la vagina desemboca de forma separada a la uretra en el suelo perineal y sólo existe una fusión labial. En

estos casos basta con una técnica *DE CUT-BACK*, para conseguir una anatomía totalmente femenina (11).

En otras ocasiones, la vagina desemboca en un punto más elevado de la uretra, pero por debajo del esfínter externo, y se debe emplear una técnica de colgajo cutáneo perineal (12).

En nuestra experiencia ambas técnicas han sido utilizadas con buenos resultados posoperatorios.

Cuando la vagina desemboca por encima del esfínter externo, la técnica quirúrgica es mucho más complicada, tanto si la técnica es por vía perineal (13), como por vía abdominoperineal (14), o por vía rectosagital posterior (15).

Estas técnicas, todas ellas complejas y ninguna fácil de realizar, son utilizadas con poca frecuencia, (ya que afortunadamente los casos de vagina de desembocadura alta son poco frecuentes), y es por ello que cada hospital o cada cirujano dedicado a este tema debe elegir una de ellas para poder adquirir una cierta experiencia. En nuestro hospital se había utilizado la técnica de Hendren o de *pull-through*, pero con cierta frecuencia se producían importantes secuelas de retracción del descenso vaginal.

En 1989, Passerini describió una técnica de vaginoplastia en un solo tiempo quirúrgico, específica para los casos de máxima virilización (IV y V de Prader), y es la que hemos empleado desde entonces(fig. 1). Esta técnica se inicia por vía perineal, desde donde se realiza una clitoridectomía parcial con conservación de la vascularización y la inervación, y una disección completa de la piel del «falo», que se divide en dos partes en el sentido longitudinal; además se diseca completamente la uretra hasta la base del «falo» y se abre longitudinalmente en su parte dorsal. Con los dos colgajos cutáneos y con la bandeleta de mucosa uretral se construye un tubo que constituirá los dos tercios inferiores de la vagina. A continuación, por vía abdominal, se realiza una cistostomía, se abre longitudinalmente el trígono en su parte mucosa y muscular y debajo del mismo se encuentra el tercio superior de vagina. Se diseca la vagina en dirección distal hasta llegar al punto en que se une a la uretra, y se liga el punto de unión de la misma con la uretra. A través de un espacio que previamente habremos disecado entre recto y uretra se pasa el tubo conseguido con la piel del «falo» y la uretra peneana, es decir, la neovagina, y se sutura de forma terminoterminal con el tercio superior de la vagina.

No tenemos experiencia en la técnica de Peña, la vía recto sagital posterior. Tiene el inconveniente de que suele ser precisa una colostomía previa. Sin embargo, hay autores como Braz, que cree que es posible obviar la colostomia realizando una correcta preparación intestinal y manteniendo una alimentación parenteral de 7-10 días en el postoperatorio (16).

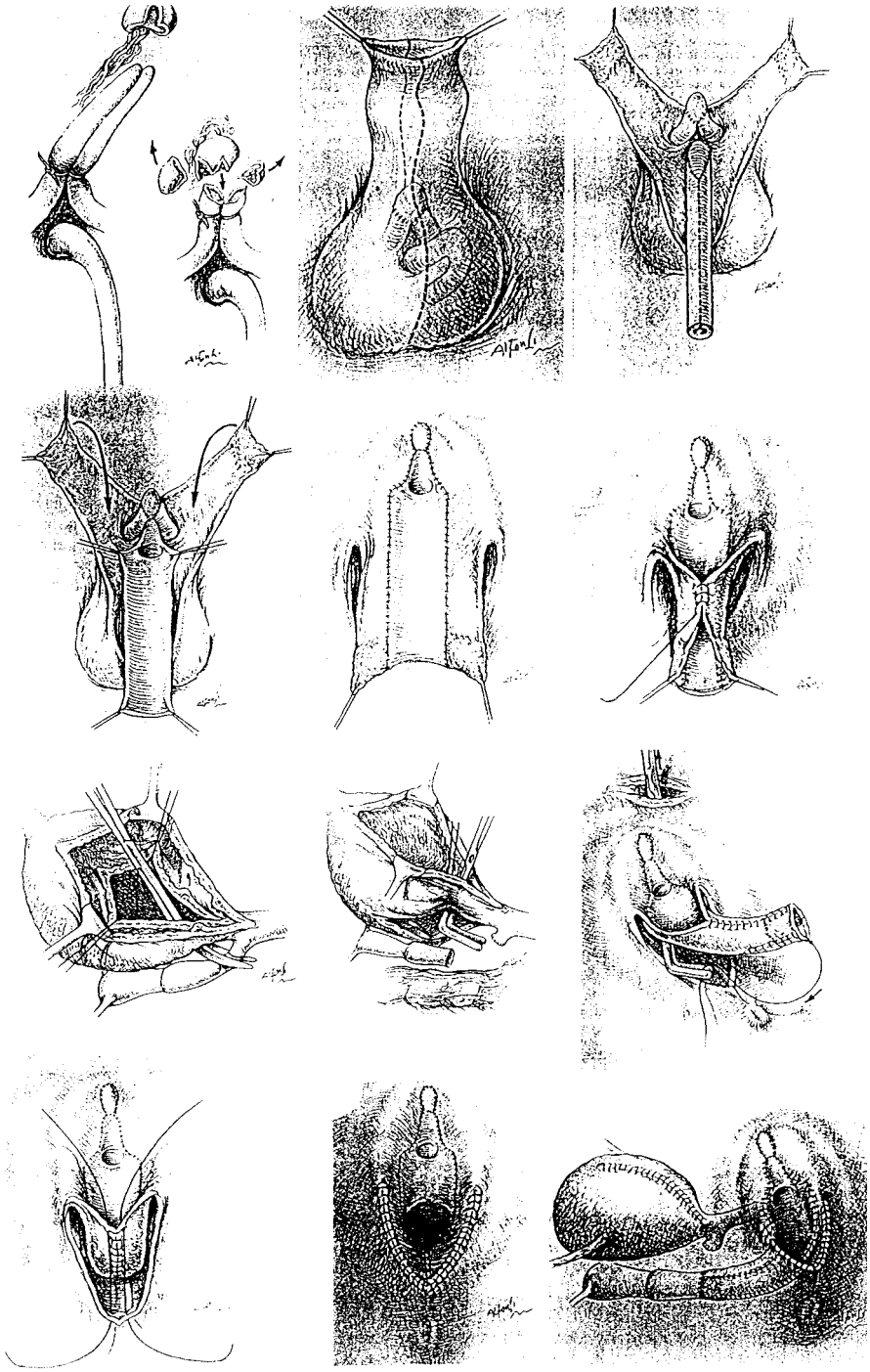


FIG. 1. – Clitorovaginoplastia. Técnica de Passerini.

Teniendo en cuenta que, según nuestra experiencia, la parte más complicada de la técnica de Passerini es la sutura de la neovagina con el tercio superior de la vagina por vía transtrigonal, quizá lo ideal sería combinar ambas técnicas, la de Passerini (para realizar la clitoridectomía parcial y la confección de los dos tercios inferiores de vagina), con una disección del tercio superior de la vagina por vía rectosagital posterior (técnica de Peña).

Dejando aparte los casos de HSC, en los que siempre existe una vagina, hay casos de intersexualidad en que no existe vagina, como en algunos casos de seudohermafroditismo masculino, hermafroditismo verdadero o disgenesias gonadales mixtas. Si a estos pacientes se les ha asignado el sexo femenino, es preciso construirles una vagina.

En estos casos, la mayoría de los cirujanos opina que la mejor edad para esta cirugía quizá sea el final de la adolescencia, aunque previamente y de forma precoz se habrá hecho la clitoridectomía parcial y la exéresis de las gónadas no concordantes o disgenéticas. Sin embargo, otros autores preconizan realizar estas correcciones durante la infancia (17).

Se han descrito muchas técnicas para crear una neovagina en los casos de agenesia vaginal. En algunas pacientes existe un rudimento de vagina, de poca profundidad, y es posible «crear» una vagina aceptable mediante dilataciones progresivas, sin cirugía (técnica de Frank) (18, 19).

Han sido utilizados con mucha frecuencia los colgajos libres de piel (generalmente de la cara interna de los muslos) para construir una vagina (20) (técinca de McIndoe). Tienen el inconveniente, como todos los injertos libres, es decir, sin vascularización, de retraerse, lo que obliga a estas pacientes a realizar dilataciones frecuentes. También son vaginas sin lubrificación.

Menos problemáticas parecen ser las vaginas construidas con injertos pediculados de piel (no se retraerán y no precisarán dilataciones tan frecuentes), aunque carecerán de lubricación. De este tipo son los colgajos obtenidos, previa colocación de un expansor en labio mayor, que permiten conseguir grandes colgajos cutáneos (técnica de Lilford).

También la llamada técnica de Málaga, descrita por Giraldo, permite la construcción de una vagina mediante dos colgajos laterales de piel y fascia, aprovechando la vascularización de la arteria perineal superficial y de la pudenda externa (22).

Sin embargo, la técnica descrita por Baldwin en 1904, empleando un segmento de colon o de sigma vascularizado como vagina (23, 24, 25, 26), sigue siendo quizá la mejor opción para este tipo de pacientes con agenesia vaginal (fig. 2). Tiene poca tendencia a la retracción, por lo que no suelen ser necesarias las dilataciones, y además tiene lubricación, proporcionada

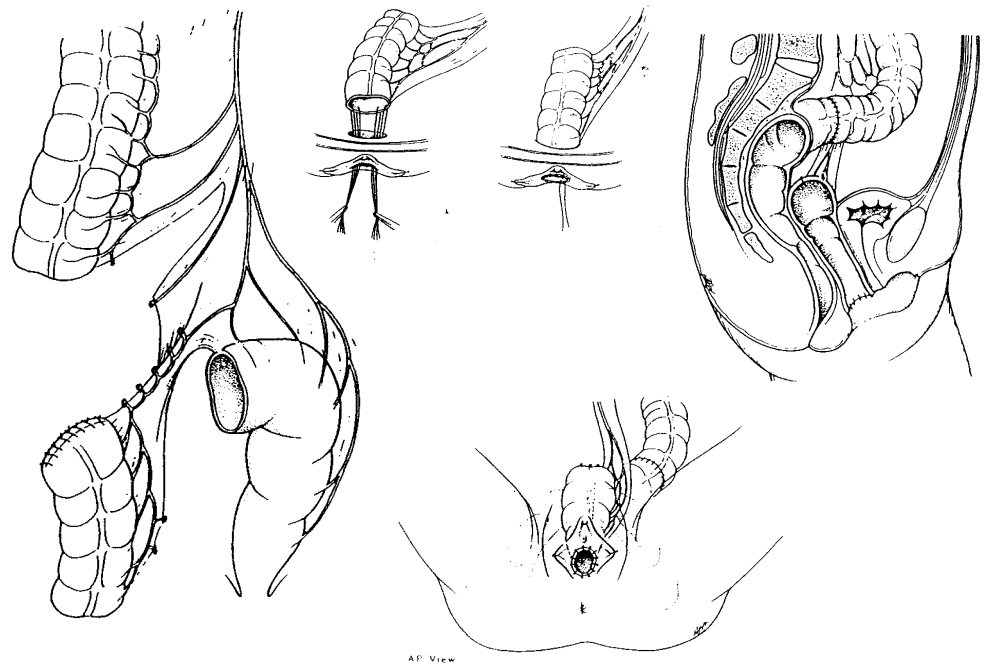


FIG. 2. – Vaginoplastia con asa colónica. Colovaginoplastia.

por la secreción propia del intestino. Ésta es la técnica que ha sido utilizada con mas frecuencia en nuestro hospital, excepto en casos muy especiales en que no se podía conseguir intestino para la vaginoplastia, utilizando en estos casos la técnica de McIndoe.

Mencionaremos sólo de pasada otras técnicas de vaginoplastia como las que utilizan injertos libres de mucosa vesical o colgajos de peritoneo pélvico.

En los casos en que el sexo asignado sea el sexo masculino, la cirugía reconstructiva generalmente se basa en las técnicas de hipospadias.

Generalmente se trata de hipospadias severos, penoescrotales o interescrotales, con una incurvación muy importante. En muchas ocasiones se debe realizar un tratamiento con testosterona intramuscular en las semanas previas a la intervención (27), con lo que se consigue un aumento de tamaño del pene y una mejor vascularización. Estos dos factores facilitarán la cirugía y mejorarán el resultado final.

La técnica más utilizada en nuestro hospital para estos casos es la de Duckett (28). Esta técnica permite realizar la corrección de la incurvación y la uretroplastia en un solo tiempo quirúrgico. La uretroplastia se realiza mediante injerto pediculado de mucosa prepucial (fig. 3).

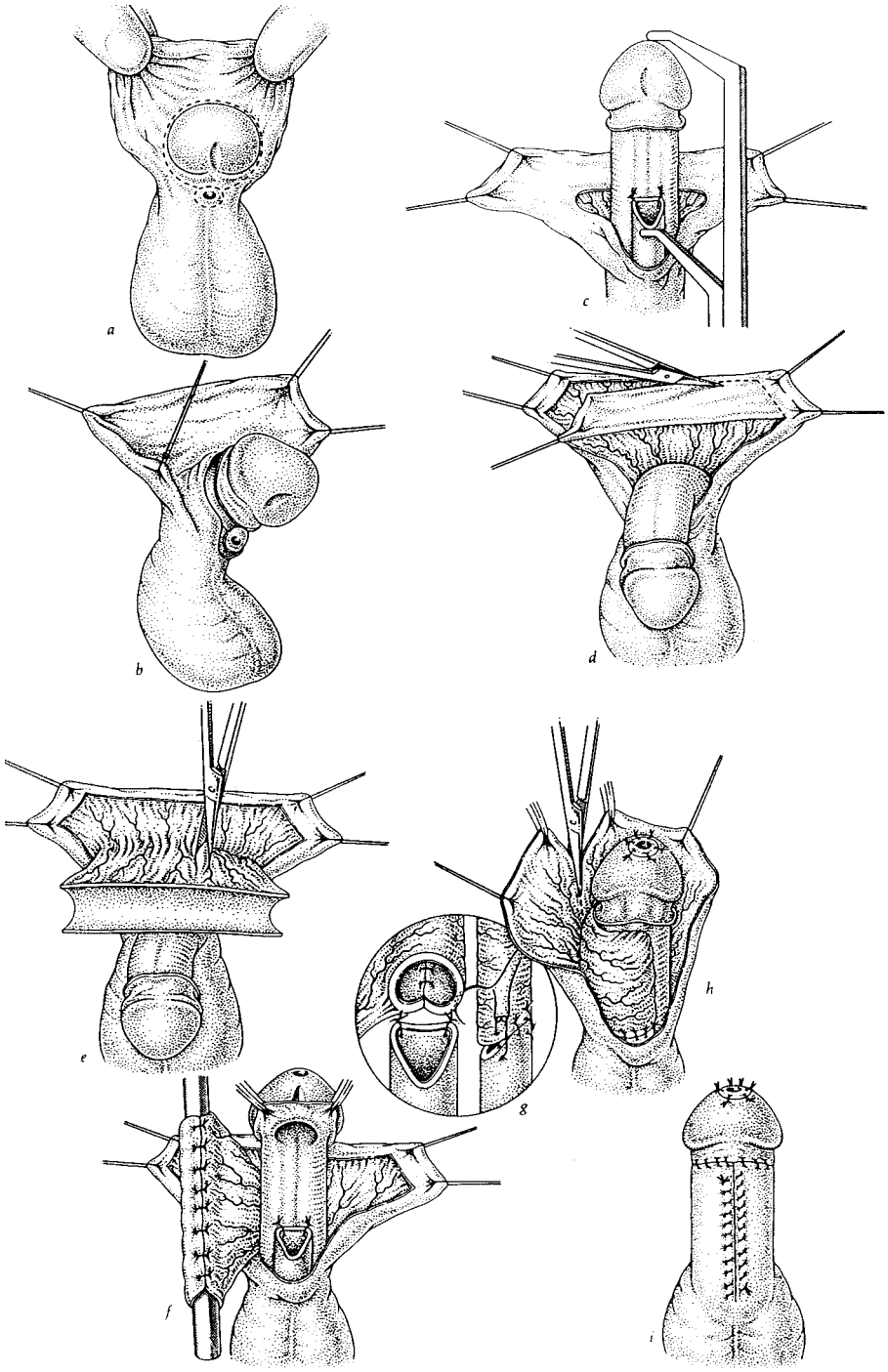


FIG. 3. – Uretroplastia. Técnica de Duckett.

En muchas ocasiones la longitud de la mucosa prepucial es menor que la longitud del segmento de uretra que hay que construir. En estos casos se le puede añadir un colgajo libre de mucosa labial (29) o de mucosa vesical (30) (fig. 4). Siempre que sea posible hay que obtener un colgajo de mucosa labial de longitud suficiente para el segmento que nos hace falta para completar la uretroplastia. Preferimos utilizar esta mucosa antes que la mucosa vesical (técnicamente es de más fácil obtención y los resultados son mejores).

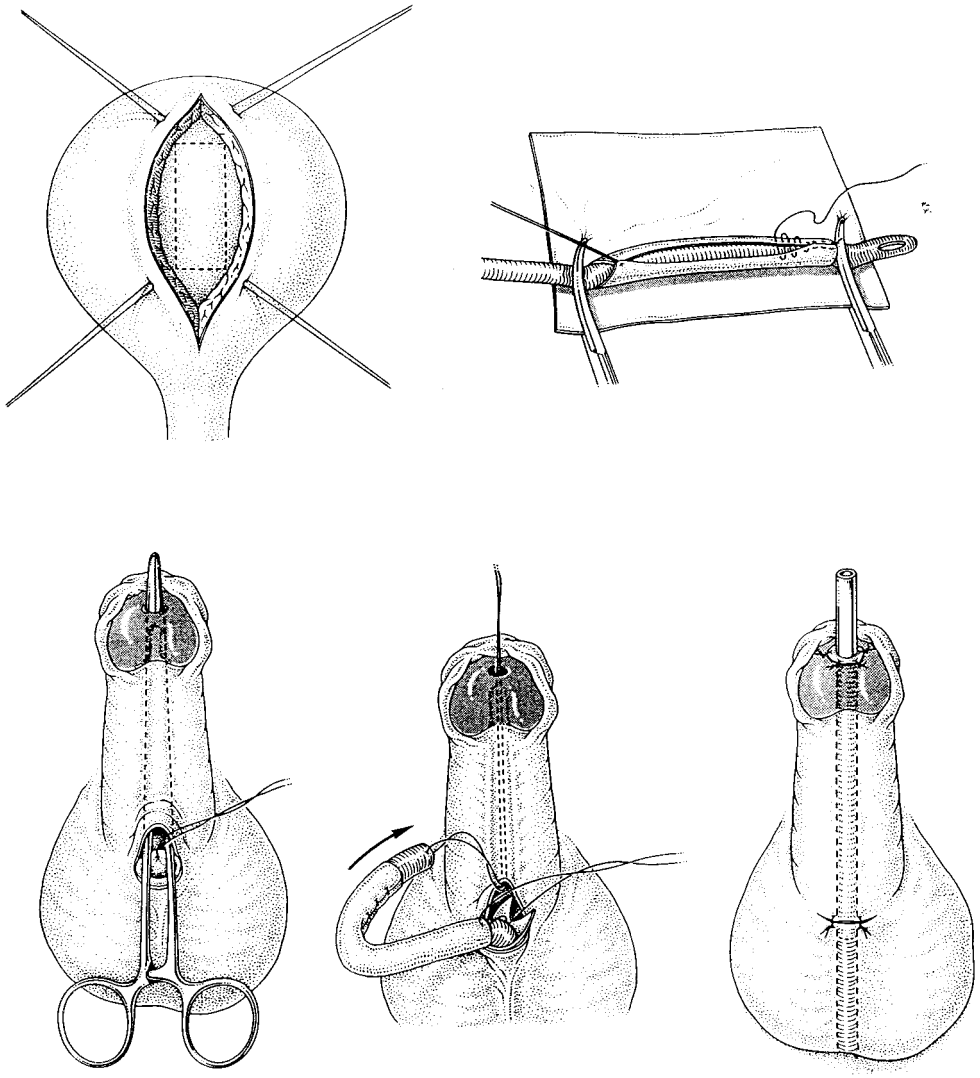


FIG. 4. – Uretroplastia con mucosa vesical.

Éstas son, hoy por hoy, de forma muy resumida, los esquemas de tratamiento quirúrgico de los niños afectos de ambigüedad sexual. Sin embargo, quizás para un futuro no tan lejano, como hemos citado brevemente al principio, en algunos casos muy concretos, se podrá asignar el sexo masculino a un niño con escaso desarrollo peneano, ya que las nuevas técnicas microquirúrgicas de faloplastia le permitirán tener una anatomía y una sexualidad más acorde con sus instintos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Money J. The concept of gender identity disorders in child-hood and adolescence after 39 years. J Sex Marital Ther 1994; 20:163-177.
2. Hurting AL, Rosenthal IM. Psycological findings in early treated cases of female pseudohermaphroditism caused by virilizing congenital adrenal hyperplasia. Arch Sexual Behaivor 1987; 16: 209.
3. Stegani MM, Mota SP, Amarante ACM y cols. Hiperplasia suprarenal congénita: experiencia de 30 años. Cir Inf 2000; 10 (1): 5.
4. Gilbert DA, Jordan GH, Devine ChJ, Winslow BH, Scholsenberg JM. Phallic reconstruction in prepubertal and adolescet boys. J Urol 1993; 149: 1521.
5. Hage JJ, Bouman FG, Graaf FM, Bloem JJ. Construction of de neophallus in female-to-male transsexuals: The Amsterdam experience. J Urol 1993; 143: 1463.
6. De Jong TP, Boemers TM. Neonatal management of female intersex by clitorovaginoplasty. J Urol. 1995; 154 (2): 830.
7. Passerini-Glazel G. Feminizing genitoplastia. J Urol 1999; 161: 1592.
8. Lattimer JK. Relocation and recession of the enlarged clitoris with preservation of the glans: an alternative to amputation. Urology 1961; 86: 113.
9. Spence HM, Allen TO. Genital reconstruction in the female with adrenogenital syndrome. J Urol 1973; 45: 126.
10. Kogan SJ, Smey P, Levitt SB. Subtunical total reduction clitoroplasty, a safe modification of existing techniques. J Urol 1983; 130: 746.
11. Hendren WH, Crawford JD. Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some news concepts. J Pediatr Surg 1969; 4: 49.
12. Fortunoff S, Lattimer J, Edson M. Vaginoplasty technique for female pseudohermaphrodites. Surg Gynecol Obstet 1964, 118: 545.
13. Hendren WH, Atala A. Repair of the high vagina in girls with severely masculinized anatomy from the adrenogenital síndrome. J Pediatr Surg 1995; 30: 91.
14. Passerini-Glaze G. A new one stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermphrotites. J Urol 1989; 142 (2): 565.
15. Peña A, Filmer B, Bonilla E, Méndez M, Stolar C. Transanorectal approach for the treatement of urogenital sinus : Preliminary report J Pediatr Surg 1992; 27: 681.
16. Braz A. Posterior sagittal transanorectal approach in patients with ambiguous genitalia: report of 8 cases. Pediatr Surg Int 1999; 15: 108.
17. Hitchcok RJI, Malone PS. Colovaginoplasty in infants and children. Br J Urol 1994; 73: 196.

18. Frank RT. The formation of an artificial vagina without operation. Am J Obstet Gynecol 1938; 35: 1053.
19. Ingram JM. The bicycle seat stool in the treatement of vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol 19981; 140: 867.
20. Buss JG, Lee RA. McIndoe procedure for vaginal agenesis: results and complications. Mayo Clin Proc 1989; 64: 758.
21. Lilford RJ, Sharp DT, Thomas DFM. Use of tissue expansion techniques to create skin flaps for vaginoplasty, case report. Br J Obstet Gynecol 1988; 95 :402.
22. Giraldo F, Gaspar D, González C, Bengoechea M, Ferrón M. Treatement of vaginal agenesis with vulvoperineal fasciocutaneous flaps. Plast Recons Surg 1994; 93: 131.
23. Baldwin JF. The formation of an artificial vagina by intestinal transplantation. Amer Surg 190; 40: 398.
24. Radhakrishnan J. Colon interposition vaginoplaty: a modification of the Wagner-Baldwin technique. J Pediatr Surg 1987; 22: 1175.
25. Wesley JR, Coran AG. Intestinal vaginoplaty for congenital absence of the vagina. J Pediatr Surg 1992; 27: 885.
26. Hendren WH, Atala A. Use of the bowel for vaginal reconstruction. J Urol 1994; 152: 752.
27. Husman DA. Microphalic hypospadias. The use of human chorionie gonadotrophin and testosteroe before surgical repair. J Urol 1999; 162: 1440.
28. Duckett JW. Transverse preputial island flap technique for repair of severe hypospadias. Urol Clin North Am 1980; 7: 423.
29. Duckett JW, Coplen D, Ewal B. Buccal mucosal urethral replacement. J Urol 1995; 153: 1660.
30. Hendren WH, Reda EF. Bladder mucosa graft for construction of males urethra, J Pediatr Surg 1986; 21: 189.

6

Concepto, clasificación y etiología del hipogonadismo femenino

M. CHUECA GUINDULAIN, M. OYARZÁBAL IRIGOYEN

El hipogonadismo femenino se caracteriza por un fallo gonadal debido a la alteración del propio ovario o secundario a un fallo hipotálamo-hipofisario. Este fallo de la gónada puede ocurrir en distintos momentos de la vida y por causas diversas, lo que va a condicionar una presentación clínica diferente.

El ovario posee dos funciones relevantes: producir gametos femeninos (oogénesis) y secretar hormonas esenciales en la regulación de la función reproductora y que influyen en la diferenciación y el desarrollo de los órganos sexuales (hormonogénesis).

Los mecanismos celulares y moleculares responsables de la producción de oocitos y hormonas por la gónada femenina son parcialmente independientes entre sí. Sin embargo, ambas funciones son llevadas a cabo de modo concertado gracias a la acción de un complejo sistema de control que implica interacciones múltiples entre el hipotálamo, la hipófisis y el ovario. Para la adquisición de la capacidad reproductora a partir de la pubertad se requiere una adecuada formación e integración funcional durante las etapas tempranas del desarrollo. Los elementos que componen este eje reproductor son: 1) el sistema neuronal hipotalámico responsable de la producción del neuropéptido GnRH; 2) las células gonadotropas de la hipófisis anterior que secretan LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculoestimulante), y 3) el ovario.

Hay que destacar que la formación de la gónada y de los elementos hipotálamo-hipofisarios del eje gonadotropo se llevan a cabo de modo inde-

pendiente en etapas tempranas del desarrollo embrionario, produciéndose posteriormente su integración funcional en circuitos de retroalimentación positivos y negativos, esenciales para una correcta función reproductora.

DESARROLLO DEL OVARIO

La diferenciación de la cresta genital bipotencial del embrión en desarrollo en sentido femenino está determinada por el sexo genético. Una dotación de cromosomas sexuales XX induce la formación del ovario, mientras que un cariotipo XY determina el desarrollo del testículo (1). Aunque se asume que la ausencia de cromosoma Y, y más en concreto del gen SRY, es un factor necesario para la diferenciación del esbozo gonadal pluripotencial en ovario, diversas observaciones experimentales sugieren que ésta no es condición suficiente para el desarrollo del ovario normal en el que debe participar la expresión coordinada de distintos genes localizados tanto en el cromosoma X como, muy probablemente, en autosomas. Así, se ha determinado la existencia de un gen Z como gen (o grupo de genes) determinantes de la diferenciación ovárica, pero hasta la fecha su naturaleza en contra de lo que sucede con el determinante testicular SRY no ha sido suficientemente aclarada. Un posible participante en la diferenciación del ovario es el gen DAX-1 que en doble copia interrumpe la diferenciación testicular en individuos genéticamente masculinos (XY). De este modo, la diferenciación gonadal en testículo u ovario está determinada por el balance entre la dotación genética determinada masculina (gen SRY) y femenina (putativo gen Z), siendo inducido el desarrollo ovárico por la ausencia permisiva de la primera y la expresión activa de la segunda (2).

ONTOGENIA DEL EJE GONADOTROPO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

Las neuronas productoras de GnRH se originan en el área olfatoria de la cavidad nasal del embrión desde donde migran siguiendo la vía olfatoria hasta alcanzar el hipotálamo basal (3). Esta migración neuronal parece ser dependiente de una proteína codificada por el gen del síndrome de Kallman, en el brazo corto del cromosoma del X. Las neuronas productoras de GnRH se integran, desde el punto de vista funcional, en una unidad operativa altamente sincronizada denominada generador hipotalámico de pul-

sos de GnRH (4). Este sistema está constituido por un complejo circuito neuronal responsable de la liberación episódica coordinada de GnRH. La aparición de las células gonadotropas en la hipófisis anterior coincide aproximadamente en el tiempo con la identificación de neuronas productoras de GnRH en el hipotálamo mediobasal, lo que sugiere un posible control neuroendocrino de la diferenciación de las células hipofisarias productoras de LH y FSH. En torno al día 90 de gestación son detectables pulsos de secreción de LH y FSH en la circulación fetal inducidos por episodios de liberación de GnRH al circuito portal hipotálamo-hipofisario.

INTEGRACIÓN FUNCIONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISO-OVÁRICO. CAMBIOS ENDOCRINOS HASTA LA PUBERTAD

Una vez que el ovario y los elementos hipotálamo-hipofisarios del eje gonadotropo se han desarrollado, tiene lugar, *a posteriori*, su integración en un circuito neuroendocrino de regulación muy precisa. Un elemento clave es el inicio de la expresión gonadal de los receptores de gonadotropinas, los receptores para la LH (LHR) y la FSH (FSHR). Esto posibilita la acción de las gonadotropinas sobre sus dianas celulares en el ovario y el cierre de los circuitos de retroalimentación. Se han encontrado receptores FSHR y LHR funcionales en el ovario a partir de los días 4 y 7 respectivamente de vida posnatal.

A partir del cuarto mes de VIU y hasta terminar la primera mitad de la gestación los niveles circulantes de LH y FSH son muy elevados debido a la activación del generador de pulsos de GnRH en ausencia de un desarrollo adecuado de los sistemas de retroalimentación negativa. Estos sistemas de control aparecen durante la segunda mitad de la gestación, periodo en el que los esteroides sexuales, fundamentalmente placentarios, inhiben el generador de pulsos de GnRH y por ello los niveles séricos de LH y FSH. En el momento del nacimiento la rápida eliminación de los esteroides placentarios determina una reactivación transitoria del generador hipotalámico de pulsos GnRH, lo que provoca intensas descargas episódicas de FSH y LH, detectables hasta el primer año de vida (5). A partir de este momento se produce una intensa inhibición del generador de pulsos de GnRH que se extiende a lo largo de toda la infancia y que se caracteriza por bajos niveles circulantes de esteroides sexuales y de gonadotropinas. Los mecanismos de inhibición del sistema pulsátil de GnRH durante esta etapa son probablemente múltiples e implican el refuerzo de los sistemas inhibitorios que

operan sobre el SNC, así como un incremento muy significativo en su sensibilidad a la retroalimentación negativa de bajos niveles de esteroides de origen ovárico. La reactivación del generador de pulsos de GnRH se produce en los meses que preceden a la llegada de la pubertad e implica una serie de cambios. Los mecanismos neuroendocrinos son extremadamente complejos (6, 7). Otros factores tales como factores de crecimiento, catecolaminas, neuropéptido Y, producto del gen DAX-1 y aminoácidos activadores también contribuyen a la función reproductora normal. Si existe un fallo en cualquier eslabón de esta cadena no tendrá lugar el desarrollo puberal y aparecerá una situación de infantilismo sexual.

Pubertad

La pubertad la podemos definir como la etapa durante la cual se alcanza la capacidad reproductora y está marcada por la maduración de los órganos genitales, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, cambios psicológicos y la aparición de la primera menstruación.

Ciclo menstural

Este ciclo es un conjunto de acontecimientos que culminan en la liberación de oocitos secundarios maduros aptos para ser fertilizados. El ciclo menstrual exige la cooperación entre el hipotálamo, hipófisis, ovario y útero. A lo largo del mismo se producen modificaciones en el funcionamiento de estos órganos.

Como consecuencia de los cambios en la secreción de esteroides ováricos se producen también modificaciones en las mamas, la piel, el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular (disminuye el colesterol sérico), la insulina (antagonismo de las acciones de la insulina y la disminución de la tolerancia a la glucosa) y el hueso (estimulando el crecimiento óseo y el cierre de la epífisis) (8, 9). Por tanto, la ausencia mantenida de menstruación conlleva un riesgo elevado de morbilidad, además de la alteración en la función reproductora.

Clínica del hipogonadismo

Puede variar según el momento de aparición y de la causa (10, 11). A veces, durante la infancia, se pueden encontrar signos que hagan pensar en la

existencia de un hipogonadismo, como puede ser la existencia de estigmas fenotípicos turnerianos. Por el contrario, si el hipogonadismo aparece en la edad adulta, ocurrirá una involución de los caracteres sexuales secundarios, fundamentalmente amenorrea secundaria en la mujer. Clínicamente, las alteraciones hipotálamo-hipofisarias y las formas congénitas se caracterizan por infantilismo sexual, y las formas adquiridas presentan los síntomas de la causa (tumor) y con frecuencia síntomas de otros déficit hormonales hipofisarios asociados.

Los hipogonadismos se incluyen dentro de los trastornos en el desarrollo de la pubertad. Se habla de pubertad retrasada (12) cuando una mujer no ha iniciado el desarrollo mamario a los 13 años, o bien cuando, aun habiéndolo comenzado, éste se desarrolla incompletamente (13) (definiendo la amenorrea primaria cuando existe ausencia de menarquia a los 15 años de edad). En términos generales es en este contexto clínico de ausencia de desarrollo puberal y desarrollo puberal incompleto cuando se debe pensar en la posible existencia de un hipogonadismo (14).

INCIDENCIA

Aproximadamente el 2,5 % de los adolescentes de ambos sexos de una población normal presentarán un retraso en la adquisición de caracteres sexuales a una edad superior a dos desviaciones estándar de la media (15). Una proporción importante de estos adolescentes presentan un retraso puberal fisiológico que se ha definido como retardo constitucional del crecimiento y pubertad que debe ser considerado y diferenciado de aquellos pacientes con verdaderos déficit hormonales (a6).

CLASIFICACIÓN SEGÚN ETIOLOGÍA

Los hipogonadismos pueden ser congénitos y adquiridos, y éstos, a su vez, permanentes o transitorios (17, 18).

El retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, de la finalización del crecimiento y de la adquisición de la fertilidad se debe fundamentalmente a dos causas (19). En primer lugar puede ser debido a un defecto gonadal primario con deficiente producción de sus hormonas gonadales (estrógenos en el caso de la mujer). En segundo término, a una deficiente producción de las hormonas hipotálamo-hipofisarias que regulan la activi-

dad hormonal de las gónadas. En el primer caso las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH estarán elevadas (hipogonadismo hipergonadotropo), pues les falta el *feedback* negativo de los esteroides sexuales, que están disminuidos; en el segundo caso, la producción de gonadotropinas hipofisarias estarán ausentes (hipogonadismo hipogonadotropo), hecho que no se diferencia de una niña normal que también las va a tener bajas. Junto a estos dos grandes grupos sindrómicos, el asociado a síndromes malformativos y el secundario a enfermedades crónicas completan el espectro etiológico.

FALLO GONADAL PRIMARIO O HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO

Incluye a aquellos pacientes en los que la producción y acción de los esteroides sexuales estan reducidas. En los primeros 4 años de vida y a partir de los 9-10 años, la hipófisis, al faltarle la retroalimentación negativa de estos esteroides, aumenta la producción de gonadotropinas. Sin embargo, la elevación de las gonadotropinas no puede normalizar la función gonadal. Las causas pueden ser congénitas y adquiridas (5).

Etiología común a ambos sexos

Alteraciones congénitas del receptor de las gonadotropinas

Recientemente se han clonado y mapeado los genes de los receptores de las gonadotropinas (LH-R y FSH-R) (20), estando ambos en 2p21, y se han identificado diversas mutaciones y deleciones que conducen a una disminución de la función de estos receptores, independiente de las gonadotropinas (hipogonadismo hipergonadotropo); en otros casos se produce un aumento de la función de estos receptores.

Mutaciones que ocasionan pérdida de la función del receptor de la LH

Hasta la fecha se han encontrado seis sustituciones de una base del gen del LH-R que conducen a dos mutaciones nonsense o sin sentido que ocasiona un codón de parada, y a cuatro mutaciones missense o mutaciones con error de sentido en los que cambia un aminoácido en la proteína. La ma-

yoría son homocigotos y se considera que el trastorno es A-R. Clínicamente, existe una forma grave y una menos grave, lo que tiene relación con la actividad del receptor. En las mujeres hay amenorrea, falta de respuesta del ovario a la LH y respuesta normal a la FSH con desarrollo folicular normal.

Mutaciones que ocasionan pérdida de la función del receptor de la FSH

Son más raras. Clínicamente las mujeres homocigotas presentan disgenesia ovárica e hipogonadismo hipergonadotropo, mientras que las mujeres heterocigotas son fenotípicamente normales.

Déficit de la biosíntesis y de la acción periférica de los estrógenos

Síndromes malformativos

Más de una veintena de síndromes (21) con posible o demostrado hipogonadismo hipergonadotrófico han sido descritos (síndrome de Noonan, T21, T18, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Smith-Lemli-Opitz). El síndrome de Noonan asocia muchas de las características fenotípicas del síndrome de Turner, aunque con un cariotipo normal en ambos sexos.

Etiología del sexo femenino

FORMAS CONGÉNITAS

Síndrome de Turner y variantes

Es la causa mas frecuente de ausencia de desarrollo sexual debido a fallo gonadal primario (1/2500 RN) (22). Habitualmente, por el retraso de crecimiento o los estigmas propios de este síndrome, el diagnóstico se hace antes de la pubertad.

El 50-60 % de los casos presenta una pérdida total de un cromosoma X, secundario a un fenómeno de no disyunción meiótica durante la gametogenésis o durante la primera división celular del cigoto, constituyendo la monosomia clásica 45X. Un 20 % de pacientes tiene una anomalía estructural que puede incluir:

1. Deleción o microdeleción de un fragmento del brazo corto (46XXp-) o del brazo largo (46XXq-).
2. Cromosoma en anillo (46Xr[X]) que se produce cuando se pierden ambos extremos distales del cromosoma y la parte restante se agrupa en torno al centrómero.
3. Isocromosoma que resulta de la división transversal del cromosoma y la subsiguiente duplicación del brazo corto (46XiXp) o del brazo largo (46XiXq), con pérdida de las restantes partes del cromosoma.

Otro 20 % de casos presenta un mosaicismo, es decir, la existencia de dos o más líneas celulares originadas a partir de un mismo cigoto por un fenómeno de nodisyunción mitótica y en la que una de ellas tiene como mínimo una anomalía de un cromosoma X (45X/46XX). Estos mosaicismos pueden encontrarse en todas las células del organismo o únicamente en algunos tejidos; por ello pueden pasar inadvertidos si la línea celular estudiada no está afectada. Es importante estudiar en estos casos la presencia del fragmento del cromosoma Y, ya que ello determina un mayor riesgo de presentar gonadoblastomas.

El síndrome de Turner no tiene una presentación clínica uniforme; existe una importante variabilidad fenotípica que parece estar relacionada con la variedad cromosómica. Algunas niñas tienen pocos estigmas turnerianos y la amenorrea primaria es el motivo de consulta. Un pequeño porcentaje de pacientes al llegar la pubertad tienen una función ovárica, aparece desarrollo mamario y menstruaciones, por lo que hay que ser cauto antes de anunciar que la pubertad no se desarrollará espontáneamente. En estos casos la fertilidad es muy escasa y el embarazo, aunque posible, es desde luego excepcional. Es frecuente que la función ovárica sea irregular y pronto desaparezca.

La disgenesia gonadal pura

Es una causa más rara de ausencia de desarrollo sexual. Son mujeres fenotípicamente normales con cariotipo 46XX o 46XY y disgenesia gonadal. Una proporción significativa de estas pacientes presentan un inicio retrasado de la pubertad sin ser clínicamente aparentes los estigmas turnerianos y la talla es normal. En la disgenesia gonadal pura 46XY o síndrome de Swyer el fenotipo es femenino pero pueden presentarse diversos grados de hipertrofia de clítoris. Éstos son casos que, aunque son varones lo que nos llega a la consulta, es una niña que no hace el desarrollo puberal como una mujer, porque no lo es.

FORMAS ADQUIRIDAS QUE CAUSAN FALLO OVÁRICO

Ooforitis

Suele formar parte de un síndrome autoinmune poliglandular y aparece habitualmente pasada la edad puberal, como amenorrea secundaria (23). Produce lesión del ovario por infiltración linfocitaria, pero también se han visto autoanticuerpos circulantes que reconocen, entre otros, diferentes antígenos gonadales (células de la granulosa, teca, cuerpo lúteo, oocitos, receptor LH, receptor FSH) que se han propuesto como marcadores de disfunción gonadal, más que como agentes causales de la disfunción. Todo esto condiciona un déficit de estrógenos, detención de la pubertad y amenorrea primaria o secundaria con menopausia precoz.

La etiopatogenia no está clara; se ha asociado a factores genéticos, HLADR3, gen AIRE como responsables del fallo autoinmunitario poliglandular tipo 1.

Fallo ovárico asociado a enfermedades sistémicas

Destacar la galactosemia. Es el único error innato del metabolismo conocido que tiene un efecto directo sobre la función gonadal; daña a los ovarios respetando la gónada masculina. El acúmulo de galactosa 1-fosfato podría ser tóxico para el desarrollo del ovario. Hay que tener en cuenta la hemocromatosis y la cirrosis como otras causas de fallo ovárico (24).

Tóxicos gonadales

La radioterapia y la quimioterapia (25) utilizada en el tratamiento de neoplasias sólidas y hematológicas en la infancia puede comprometer el funcionalismo gonadal. Los avances en el tratamiento de las enfermedades malignas han mejorado espectacularmente la supervivencia de los pacientes afectados, lo que ha supuesto un aumento en la frecuencia de efectos secundarios a largo plazo. En general estos tratamientos repercuten con más intensidad en la función de gametogénesis que la propia secreción esteroidea de la glándula, influyendo la edad a la que se inició el tratamiento del fármaco, las dosis administradas y su duración. En cuanto a la quimioterapia, el ovario de las niñas prepuberales y puberales es moderadamente resistente, si bien se han descrito alteraciones leves y transitorias tras la ad-

ministración de dosis altas de ciclofosfamida, clorambucil y busulfán. Los antimetabolitos como metotrexato y fluoruracilo provocan escasa toxicidad; sin embargo, la procarbazina está considerada como el fármaco con mayor gonadotoxicidad. El cisplatino puede afectar también la función ovárica. El daño gonadal se asocia con síntomas de insuficiencia estrogénica como amenorrea, hipoplasia endometrial, atrofia y sequedad vaginal. Hay que tener en cuenta el efecto de sinergismo entre ellos en cuanto a la capacidad de producir gonadotoxicidad.

La radioterapia también puede producir daño ovárico; el ovario es más radiorresistente que el teste, ya que en cada ciclo ovárico sólo una célula germinal presenta actividad meiótica. La amplitud del campo de irradiación como la dosis y el fraccionamiento de la misma se relacionan con las alteraciones gonadales provocadas. El trasplante de médula ósea y los efectos de la radioterapia metabólica por administración de I131 también pueden ser importantes en la afectación gonadal.

Fallo ovárico prematuro idiopático

Se llama menopausia prematura verdadera y se caracteriza por una precoz ausencia o disminución notable de folículos primordiales de causa desconocida. Los casos descritos tienen la última menstruación a los 24 años y los ovarios muestran un tamaño reducido en el que el examen microscópico muestra un estroma ovárico denso con pocos folículos o sin ellos y con apariencia semejante a los ovarios de la menopausia.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

Se produce un fallo en el sistema hipotálamo-hipofisario y desde el punto de vista fisiopatológico el déficit puede ser hipotalamico o hipofisario. Cuantitativamente, el déficit puede ser parcial (producción disminuida o alterada su pulsatilidad) o total (26).

Causa hipotalámica

En cuanto a las alteraciones de origen hipotalámico se puede deber a una alteración en la síntesis o secreción de GNRH, a una dificultad en el acceso

desde el hipotálamo a la hipófisis o incluso a una insensibilidad hipofisaria al estimulo de la GnRH. Todo ello se reflejará en una incapacidad para estimular la síntesis y liberación de gonadotropinas.

Una forma de clasificar las alteraciones hipotalámicas se basa en la integridad anatómica del hipotálamo, siendo las de causa orgánica aquellas en las que las estructuras responsables de la síntesis, el transporte o la recepción de la señal de la GnRH están comprometidas; en cambio, las funcionales obedecen a un bloqueo del núcleo arqueado similar al que se produce en el periodo prepuberal, en respuesta al estrés, el ejercicio físico o la modificación en los hábitos alimentarios (27).

Alteraciones hipotalámicas orgánicas

Defectos del desarrollo de la línea media del SNC pueden asociarse a una gran variedad de defectos hipotalámicos con relación a la síntesis y liberación de GnRH.

Congénitas

Dentro de las alteraciones hipotalámicas, las formas más frecuentes son las congénitas (28, 29) que se caracterizan por amenorrea primaria y se distinguen defectos en la migración de las neuronas productoras de GnRH (síndrome de Kallman) y alteraciones en la síntesis (relacionado con el gen que codifica la síntesis de GnRH) o en la capacidad de respuesta hipofisaria a la GnRH por la ausencia de receptores específicos, situaciones estas últimas encuadradas dentro de la denominación genérica de HHI (30, 31, 32, 33).

Hasta la fecha, 4 genes (KAL, DAX1 (34, 35), GNRHR (36, 37), PC1 (38, 39) se han identificado como causa de hipogonadismo hipogonadotropo en humanos (40, 41); KAL, el gen responsable del síndrome de Kallman (42, 43) (hipogonadismo hipogonadotropo y anosmia entre otras alteraciones neurológicas), es la causa más frecuente de HH congénito, estimándose su frecuencia en 1/10.000 varones y 1/50.000 mujeres. Existen tres mecanismos de herencia: AR, AD y ligada al cromosoma X, lo que sugiere que varios genes están implicados en la secreción de GnRH. Se ha podido identificar como responsable el gen Kal, localizado en la región terminal del brazo corto del cromosoma X en la región Xp22,3. El gen Kal codifica la producción de una proteína llamada Al, necesaria para la normal migración de las células GnRH al hipotálamo y el nor-

mal desarrollo del SN. Las neuronas olfatorias y las células secretoras de GnRH tienen un origen embrionario común desde donde migran a su lugar definitivo. Normalmente, los axones de las neuronas olfatorias atraviesan la lámina cribiforme del etmoides y las meninges y alcanzan el bulbo olfatorio, donde sinaptan con las dendritas de las células mitrales y las células secretoras de GnRH emigran a lo largo de los nervios olfatorios para alcanzar su localización final en el hipotálamo; en el síndrome de Kallman, la ausencia de la proteína Kal impide esta migración. Se han descrito diversos tipos de mutaciones como responsables del síndrome y en un porcentaje próximo al 50 % de los pacientes no es posible encontrar ningún tipo de mutación. El hipogonadismo se debe a falta de neuronas productoras de GnRH y la anosmia a la hipoplasia de los bulbos y de los nervios olfatorios. Dentro de una misma familia pueden aparecer variantes incompletas de esta enfermedad. En algunos pacientes se hace el diagnóstico en los años puberales al comprobar que la pubertad no aparece espontáneamente y existe anosmia que generalmente ha pasado inadvertida. En los casos más graves el paciente ha consultado antes de la pubertad por micropene o criptorquidia o por malformaciones añadidas. Estas mutaciones constituyen menos del 20 % de todos los casos de hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (HHI), el descubrimiento de mutaciones adicionales de genes continuará este síndrome.Todavía no se ha identificado ninguna mutación del gen de GnRH en humanos con HHI.

Adquiridas

Cualquier lesión que afecte a la zona del núcleo arcuato o a sus vías eferentes puede alterar la secreción pulsátil de GnRH, produciendo un HH que incluye procesos infecciosos del SNC (meningitis, tuberculosis, abscesos de la base), traumatismos o tumores: disgerminomas, gliomas, meningiomas, craneofaringiomas. La presencia de granulomas sobre el tallo en algunas enfermedades sistémicas (sarcoidosis, histiocitosis X, hemocromatosis) o la irradiación o cirugía previa sobre la zona pueden comportar lesiones que limiten la producción de GnRH, bien por destrucción directa o indirectamente por comprensión del sistema de comunicación.

Afectación hipotalámica funcional

Se produce debido a un bloqueo en la liberación de GnRH provocado por factores ambientales (estado nutricional, gasto energético y metabo-

lismo hormonal periférico). Existen tres situaciones que lo pueden provocar (44): 1) Pérdida de peso; 2) ejercicio (45), que si es intenso y prolongado retrasa el crecimiento y la pubertad; este retraso no es sólo debido a la delgadez, sino al propio ejercicio y al estrés. Si se interrumpe el ejercicio por una lesión, la pubertad suele progresar rápidamente y aparece la menarquia en meses, aunque no hayan aumentado de peso considerablemente. Se ha sugerido que esto ocurre cuando las niñas hacen al menos 15 horas de ejercicio físico/semana, y 3) los factores psíquicos: es cada vez más frecuente el caso de jóvenes (todavía no anoréxicas) en amenorrea que se enfrentan a situaciones conflictivas de tipo personal, familiar, laboral o académico. Aparentemente están bien adaptadas al ambiente y no son conscientes de su estado, que sólo reconocen si se hace una anamnesis orientada en este sentido. Las formas leves constituyen la causa más frecuente de alteración menstrual pospuberal. La paciente típica es una adolescente de nivel socioeconómico medio-alto muy exigente consigo misma y que ocupa su tiempo libre con múltiples actividades en las que casi siempre trata de destacar. Esta circunstancia se suele acompañar de un sentimiento de baja autoestima y de la sensación de falta de control personal sobre las múltiples actividades que desarrollan. En un ámbito subclínico suelen quedar los trastornos dietéticos; de hecho, aunque el consumo de calorías es similar al de las mujeres con ciclos menstruales regulares normales, existe una proporción menor de lípidos y superior de hidratos de carbono y de fibra.

Causa hipofisaria

Si el déficit es hipofisario puede afectar sólo a las hormonas gonadotropinas o ser múltiple (panhipopituitarismo parcial o total). Desde el punto de vista etiológico, hay formas congénitas (esporádicas o familiares) y formas adquiridas (tumores, traumatismos); entre las formas congénitas, las más habituales son las esporádicas, siendo las más raras las hereditarias ligadas al sexo.

Congénitas

Déficit aislado de gonadotrofinas

El déficit aislado de FSH/LH se ha descrito en casos esporádicos y en otros con carácter familiar y herencia autosómica recesiva.

Deficiencia de FSH debido a alteraciones del gen de su subunidad B

Las gonadotropinas son heterodímeros compuestos de una subunidad alfa común y de una subunidad beta específica para cada una de ellas. Se han descrito recientemente los casos de algunos pacientes con deleciones en el codón 61 del exon 3 del gen que codifica la subunidad beta de la FSH, lo que produce una proteína truncada y, por tanto, carencia de FSH con hipogonadismo. Característicamente, los valores de esta hormona son indetectables y no se elevan tras la administración de GnRH. En las mujeres la falta de FSH se traduce en una producción escasa de estrógenos, maduración folicular alterada y esterilidad.

Deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias. Panhipopitituarismo

Puede ser primario, idiopático o secundario. Las formas primarias pueden aparecer de forma esporádica o más rara vez familiar (ligada al X o AR). A veces existen antecedentes de parto distócico o de parto de nalgas sugiriendo una lesión adquirida neonatalmente.

Las formas secundarias se asocian con frecuencia a malformaciones congénitas de la línea media de la cabeza y del SNC, por ejemplo, holoprosencefalia y labio leporino. La sintomatología durante la etapa prepuberal se debe al déficit de otras hormonas hipofisarias; la existencia de micropene o de hipoplasia de labios menores asociada a hipoglucemia y crecimiento lento deben sugerir el diagnóstico de panhipopituitarismo. Durante los años prepuberales es prácticamente imposible saber con certeza si existe o no un déficit de gonadotropinas.

Déficit aislado de hormona de crecimiento y otras hormonas

Los pacientes con déficit aislado de hormona de crecimiento presentan de forma invariable retardo puberal a pesar de mantener intacta la secreción del resto de hormonas hipofisarias. Algunos pacientes con RCCD pueden presentar déficit moderados de la secreción de GH que son transitorios y confinados al enlentecimiento fisiológico del crecimiento que precede al brote de crecimiento de la pubertad. Los niños con déficit múltiples de hormonas hipofisarias usualmente se presentan con retardo de crecimiento e infantilismo sexual.

Adquiridas

Tumores funcionantes

Prolactinoma o hiperprolactinemia (46) u otros tumores hipofisarios (productor de GH, de TSH o de gonadotropinas)

Tumores no funcionantes

Adenomas no funcionantes o craneofaringioma (47).

Procesos infecciosos e inflamatorios

La tuberculosis, la histiocitosis y la sarcoidosis pueden interferir con la función hipofisaria posterior o anterior o ambas debido a la por infiltración hipotalámica.

Secundario a irradiación de la región craneal y cervical

Puede ocasionar la suficiente destrucción tisular como para afectar la actividad del hipotálamo e hipófisis.

Retardo fisiológico de la pubertad

El retardo fisiológico de la pubertad o RCCD es con diferencia la causa más frecuente de hipogonadismo hipogonadotrófico transitorio y sólo puede diagnosticarse con seguridad después de haber excluido otros trastornos específicos.

HIPOGONADISMO SECUNDARIO ASOCIADO A SÍNDROMES MALFORMATIVOS

Existe una larga lista de síndromes polimalformativos en los que se encuentra presente el hipogonadismo. El mecanismo patogénico del hipogo-

nadismo es variado; puede deberse a deficiencia de gonadotropinas, a lesión gonadal primaria, a alteración neurológica y gonadal, y, finalmente, en algunos casos el mecanismo patogénico es desconocido.

HIPOGONADISMO SECUNDARIO A ENFEMEDADES CRÓNICAS

Suele ser hipogonadismo por disfunción hipotálamo-hipofisaria, reversible si lo es la enfermedad causal (48, 49, 50) (normalmente enfermedades crónicas graves como cardiopatía, nefropatías o hemopatías). Prácticamente, todas las enfermedades crónicas, si son de suficiente gravedad y duración, repercuten negativamente sobre el crecimiento y la maduración. Estos retrasos son cada día más frecuentes, pues los avances terapéuticos hacen que lleguen a la edad puberal pacientes con afecciones que antes eran letales a corto plazo.

Influyen diversos mecanismos fisiopatológicos que conducen al estado de malnutrición, en el cual se va a producir una conservación y mayor aprovechamiento de la energía, la cual es derivada hacia procesos más importantes para el organismo que el crecimiento y la reproducción, como son la respiración, los mecanismos de defensa y la función de los órganos vitales como el corazón, pulmón y riñón. Destaca la disminución de la somatomedina C y del GnRH. La disminución de somatomedina C se produce por síntesis reducida de la misma o por síntesis aumentada de sustancias con acción antisomatomedina que van a producir disminución del crecimiento y elevación de GH, cuya acción neoglucogénica preserva al cerebro de la malnutrición. La producción reducida de GnRH impide la liberación de LH y FSH y conduce a retraso de pubertad o a involución de la misma si ésta ya se había producido. Excepcionalmente, en algunas enfermedades crónicas, como por ejemplo la insuficiencia renal o la alteración del desarrollo puberal, se producen debido a un mecanismo doble, por un lado, la disfunción hipotálamo-hipofisaria y, por otro, la lesión directa de la gónada.

En cuanto a la sintomatología, el retraso puberal es un síntoma menor dentro del cuadro clínico propio de la enfermedad causal. El patrón de crecimiento y maduración es característico. Si el proceso causal surge antes de la pubertad, la velocidad de crecimiento disminuye intensamente, la talla cae a percentiles cada vez más bajos, alejándose del percentil que venía siguiendo previamente, y la maduración ósea también se retrasa. Si el proceso casual desaparece, la velocidad de crecimiento

TABLA 1. – Enfermedades crónicas que pueden cursar con hipogonadismo

Patología	*Etiología*
Insuficiencia renal crónica	Hipogonadismo hipogonadotropo
Síndrome nefrótico	Hipergonadotropo secundario a lesión gonadal
Fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, enfermedad celíaca	Malnutrición
Insuficiencia hepática	Malnutrición
Neuropatías: asma grave	Corticoides, hipoxia, infecciones de repetición, malnutrición
Leucemia	Tratamiento
Anemias hemolíticas crónicas: talasemia mayor	Depósito de hierro en las glándulas
Endocrinopatías: hipotiroidismo juvenil no tratado, hipertiroidismo, déficit de HGH, diabetes,hiperprolactinemia, déficit congénito de leptina, hiperandrogenismo, hipercortisolismo	Variable
Fármacos	Afectación a diferentes niveles
Fáctores ambientales; fitroestrógenos	Desconocido
Anorexia nerviosa	Insufiencia del eje HHG, producción reducida de GnRH
Bulimia	Alteración eje HHG

vuelve a acelerarse y la talla vuelve a percentiles que ocupaba previamente. Cuando el proceso casual surge en el curso del mismo, el estirón puberal se enlentece y los cambios puberales se detienen o incluso regresan. Si el proceso causal desaparece, la velocidad, de crecimiento se acelera y los cambios puberales se vuelven a poner en marcha. El grado de recuperación total o parcial depende del momento en el que actúa el proceso causal de su duración, de su intensidad y de las características de la enfermedad causante. El peso suele estar reducido de modo que los pacientes, además de tener retraso puberal, son delgados y bajos, a excepción del hipotiroidismo y del síndrome Cushing. La maduración ósea está generalmente retrasada, paralelamente al retraso de talla, y esto es lo que permite el crecimiento recuperador. En la tabla 1 se describen las principales enfermedades causales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cañete R, Jiménez L. Ontogenia y diferenciación gonadal. Gónadas. Actualizaciones en Endocrinología. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 1, 2000.
2. Barrio R, Ezquieta B. Mecanismos genéticos de la diferenciación sexual: sus alteraciones. Gónadas. Actualizaciones en Endocrinología. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo13, 2000.
3. De Roux N, Morel Y, Hardelin JP. Genetic anomalies of the gonadotropic axis. Rev Prat 1999; 49 (12): 1277-1282.
4. Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L. Fisiología del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico. Gónadas. Actualizaciones en Endocrinología. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 2, 2000.
5. Labarta JI y cols. Hipogonadismo hipergonadotrópico. En Pubertad normal y patologica, 2.º curso de postgrado. Valladolid, 1996.
6. Veldhuis JD. Neuroendocrine mechanisms mediating awakening of the human gonadotropic axis in puberty. Pediatr Nephrol 1996; 10 (3): 304-317.
7. Hopwood NJ. Pathogenesis and management of abnormal puberty. Spec Top Endocrinol Metab 1985; 7: 175-236.
8. Minagawa M, Yasuda T, Niimi H J. Spinal and femoral bone mass accumulation during normal adolescence: comparison with female patients with sexual precocity and with hypogonadism**.** Clin Endocrinol Metab 1996; 81 (3): 1248-1253.
9. Park KH, Lee SJ, Kim JY, Kim JY, Bai SW, Kim JW. A concomitant decrease in cortical and trabecular bone mass in isolated hypogonadotropic hypogonadism and gonadal dysgenesis. Yonsei Med J 1999; 40 (5): 444-9.
10. Ruibal JL, Sánchez P, Piñero E, Bueno G, Reverte F. Características etiológicas clínicas y hormonales de un grupo de pacientes con hipogonadismos permanentes. An Esp Pediatr 1997; 46: 447-454.
11. Dzenis IG, Bogdanova EA. Clinico-genealogic analysis of different forms of hypogonadism in girls. Akush Ginekol 1985; (11): 11-14.
12. Ducharme JR, Collu R. Pubertal development: normal, precocious and delayed. Clin Endocrinol Metab 1982; 11 (1): 57-87.
13. Argente J. Diagnosis of late puberty. Horm Res 1999; 51 Suppl 3: 95-100.
14. Sizonenko PC. Delayed sexual maturation. Pediatrician 1987; 14 (4): 202-11.
15. Moura MD, Navarro PA, Silva de Sa MF, Ferriani RA, Unzer SM, Reis RM. Hypogonadotropic hypogonadism: retrospective analysis of 19 cases. Int J Gynaecol Obstet 2000; 71 (2): 141-145.
16. Albanese A, Stanhope R. Investigation of delayed puberty. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43 (1): 105-110.
17. Toublanc JE, Roger M, Chaussain JL. Etiologies of late puberty. Horm Res 1991; 36 (3-4): 136-140.
18. Huffman JW. Delayed female sexual maturation. How to approach differential diagnosis. Postgrad Med 1985; 78 (2): 239-242, 245-250, 253-260.
19. Job JC, Chaussain JL, Toublanc JE. Investigation of delayed puberty. Ann Endocrinol (Paris) 1982; 43 (6): 435-451.
20. Themmen APN, Martens JWM, BrunnerHG. Gonadotropin receptor mutations. Journal of Endocrinology 1997; 153: 179-183.
21. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal function in patients with Down syndrome. Am J Med Genet 1987; 27 (2): 449-458.

22. Del Valle J, Gómez AL. Disgenesias gonadales. Gónadas Actualizaciones en Endocrinología. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 6, 2000.
23. Castaño L. Gónadas y autoinmunidad. Gónadas. Actualizaciones en Endocrinología. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 11, 2000.
24. Isidro ML, Vidal O, Cordido F. Alteraciones gonadales por enfermedades metabólicas y sistémicas. Gónadas. Actualizaciones en Endocrinología. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 14, 2000.
25. Salvador J, Román J, Fruhber G. Alteraciones gonadales tras radioterapia y quimioterapia. Gónadas. Actualizaciones en Endocrinología. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 12, 2000.
26. Martul P, Rica I, Pineda J. Hipogonadismo hipogonadotrópico. En: Pubertad normal y patológica, 2.º curso de posgrado. Valladolid, 1996.
27. Hurtado A, Fernández-Llamazares, Escolar HF. Hipogonadismo hipogonadotrófico. En: Herrera (ed). La pubertad, 1994.
28. Swain A, Zanaria E, Hacker A, y cols. Mouse Dax 1 expression is consistent with a role in sex determination as well as in adrenal function. Nature Genet 1996; 12: 404-409.
29. Layman LC, Peak DB, Xie J, y cols. Mutation analysis of the gonadotropin releasin hormone receptor gene in idiopathic hypogonadtropic hypogonadism. Fert Steril 1997; 68: 1079-1085.
30. Levy CM, Knudtzon J Kallmann syndrome in two sisters with other developmental anomalies also affecting their father. Clin Genet 1993; 43 (1): 51-53.
31. Achermann JC, Jameson JL. Advances in the molecular genetics of hypogonadotropic hypogonadism. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14 (1): 3-15.
32. Matsuo T, Okamoto S, Izumi Y, Hosokawa A, Takegawa T, Fukui H, Tun Z, Honda K, Matoba R, Tatsumi K, Amino N. A novel mutation of the KAL1 gene in monozygotic twins with Kallmann syndrome. Eur J Endocrinol 2000; 143 (6): 783-787.
33. Layman LC. Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism. Am J Med Genet 1999; 89: 240-248.
34. Achermann JC, Gu WX, Kotlar TJ, Meeks JJ, Sabacan LP, Seminara SB, Habiby RL, Hindmarsh PC, Bick DP, Sherins RJ, Crowley WF, Layman LC, Jameson JL. Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (12): 4497-4500.
35. Seminara SB, Achermann JC, Genel M, Jameson JL, Crowley WF. X-linked adrenal hypoplasia congenita: a mutation in DAX1 expands the phenotypic spectrum in males and females. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (12): 4501-4509.
36. Lalli E, Ohe K, Hindelang C, Sassone-Corsi P. Orphan receptor DAX-1 is a shuttling RNA binding protein associated with polyribosomes via mRNA. Mol Cell Biol 2000; 20 (13): 4910-4921.
37. Altincicek B, Tenbaum SP, Dressel U, Thormeyer D, Renkawitz R, Baniahmad A. Interaction of the corepressor Alien with DAX-1 is abrogated by mutations of DAX-1 involved in adrenal hypoplasia congenita. J Biol Chem 2000; 275 (11): 7662-7667.
38. Kottler ML, Counis R, Bouchard P. Mutations of the GnRH receptor gene: a new cause of autosomal-recessive hypogonadotropic hypogonadism. Arch Med Res 1999; 30 (6): 481-485.
39. 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, Suppl 1: 267-275.
40. Seminara SB, Oliveira LM, Beranova M, Hayes FJ, Crowley WF. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. J Endocrinol Invest 2000; 23 (9): 560-565.

41. Izumi Y, Tatsumi K, Okamoto S, Hosokawa A, Ueno S, Fukui H, Amino N. A novel mutation of the KAL1 gene in Kallmann syndrome. Endocr J 1999; 46 (5): 651-658.
42. John H, Schmid C. Kallmann's syndrome: clues to clinical diagnosis. Int J Impot Res 2000; 12: 121-123.
43. Gasztonyi Z, Barsi P, Czeizel AE. Kallmann syndrome in three unrelated women and an association with femur-fibula-ulna dysostosis in one case. Am J Med Genet 2000; 93 (3): 176-180.
44. Lado-Abeal J, Prieto D, Lorenzo M, Lojo S, Febrero M, Camarero E, Cabezas-Cerrato J. Differences between men and women as regards the effects of protein-energy malnutrition on the hypothalamic-pituitary-gonadal-axis.Nutrition1999; 15 (5): 351-358.
45. Young N, Formica C, Szmukler G, Seeman E. Bone density at weight-bearing and nonweight-bearing sites in ballet dancers: the effects of exercise, hypogonadism, and body weight. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78 (2): 449-454.
46. Hansen KA, Tho SP, Gómez F, McDonough PG. Nonfunctioning pituitary macroadenoma presenting with mild hyperprolactinemia and amenorrhea. Fertil Steril 1999; 72 (4): 663-665.
47. Livesey EA, Brook CG. Gonadal dysfunction after treatment of intracranial tumours. Arch Dis Child 1988; 63 (5): 495-500.
48. Kwan EY, Lee AC, Li AM, Tam SC, Chan CF, Lau YL, Low LC. A cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassaemia major in Hong Kong. J Paediatr Child Health 1995; 31 (2): 83-87.
49. Boffa C, Franchi E, Colleoni MC, Mariani D, Rivolta S, Siccardo L, Terzoli S, Carnelli V. Preliminary data on the endocrinologic evaluation of thalassemic adolescents. Pediatr Med Chir 1984; 6 (6): 759-764.
50. Sparacia G, Iaia A, Banco A, D'Angelo P, Lagalla R. Transfusional hemochromatosis: quantitative relation of MR imaging pituitary signal intensity reduction to hypogonadotropic hypogonadism. Radiology 2000; 215 (3): 818-823.

7

Hipogonadismo femenino. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

C.J. DEL VALLE NÚÑEZ, A.L. GÓMEZ GILA

INTRODUCCIÓN

El término hipogonadismo hace referencia a una situación clínica patológica, consistente en una hipofunción gonadal. Se trata de la manifestación clínica ocasionada por un grupo heterogéneo de trastornos que interfieren en el normal funcionamiento del eje hipotálamico-hipofisario-gonadal (HHG). En el sexo femenino se manifiesta por un desarrollo puberal incompleto o ausente, en el caso de la mujer adolescente, o por la regresión de los signos de estrogenización en la mujer con un desarrollo sexual previamente normal. Clínicamente y en última instancia, se traducirá en una alteración de la función menstrual dando lugar a amenorrea u oligomenorrea.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación diagnóstica debe plantearse ante una niña que a los 13 años de edad cronológica no ha iniciado el desarrollo puberal o ante la adolescente que, habiéndolo iniciado, no lo ha completado a los 16 años.

El proceder diagnóstico debe iniciarse con la realización de una cuidadosa y dirigida anamnesis que, por sí misma, puede proporcionar suficiente información acerca de la causa del hipogonadismo, seguida de un minucioso examen físico.

Es habitual que la paciente acuda al médico acompañada de su madre, lo que motiva que, generalmente, sea ésta la que asuma el protagonismo en la consulta quedando la enferma relegada a simple objeto de la discusión. Sin embargo, es realmente importante conseguir que, en el caso de una adolescente, sea ella la que se comunique directamente con el médico.

Anamnesis

En la tabla 1 se resumen los datos importantes que deben ser recogidos en la historia clínica para la evaluación de un hipogonadismo femenino.

TABLA 1. – Datos a recoger en la historia clínica para la evaluación de un hipognadismo femenino

1. Anamnesis.
   a. Antecedentes familiares:
      — Edad de inicio del desrrollo puberal y evolución
      — Edad de la menarquia
      — Patrón de crecimiento
      — Enfermedades autoinmunes
      — Enfermedades hereditarias
   b. Antecedentes personales:
      — Circunstancias que rodearon el embarazo y parto
      — Enfermedades crónicas
      — Tratamientos previos (radioterapia, quimioterapia, otras drogas)
      — Enfermedades autoinmunes
   c. Motivo de consulta:
      — Historia del desarrollo puberal
      — Historia menstrual
      — Estilo de vida o modificaciones del mismo
      — Signos de hipertensión intracraneal
      — Sentido del olfato
2. Examen físico.
   a. Somatometría
   b. Exploración general
   c. Exploración de los caracteres sexuales secundarios y del aparato genitourinario

Antecedentes familiares

El momento del inicio del desarrollo puberal y su evolución suelen ser muy similares dentro de la misma familia; por ello es importante conocer la edad en que iniciaron y concluyeron el desarrollo puberal los padres y hermanos/as. Por lo que respecta a la madre y hermanas, interesa saber la edad en que tuvieron la menarquia, así como su patrón de crecimiento; ésto, que siempre será de interés, lo es más en el caso de los varones (padre y hermanos), puesto que permitirá descartar si tuvieron un desarrollo puberal retrasado. Asimismo, la existencia de alguna enfermedad autoinmune o hereditaria en la familia, que pudiera ser la causa del hipogonadismo, se incluirá en la anamnesis, ya que orientará desde un primer momento el diagnóstico.

Antecedentes personales

Deben ser recogidos los posibles trastornos obstétricos y perinatales ante la posibilidad de la existencia de un parto traumático acompañado o no de asfixia perinatal, lo que sugeriría una anomalía congénita o surgida en el momento del parto que podría estar relacionada con el retraso en el desarrollo puberal. La existencia de una enfermedad sistémica crónica puede ser causante de un retraso madurativo y, como consecuencia de ello, ser la responsable de la ausencia de desarrollo puberal dentro de los límites cronológicos considerados normales. Los antecedentes de radioterapia o quimioterapia deben ser cuidadosamente recogidos, así como requerir información sobre cualquier otra medicación que incremente la secreción de prolactina, tenga actividad estrogénica o sea tóxica para los ovarios, ya que estos tratamientos, bien por sí mismos o como consecuencia de la enfermedad que motivó su uso, pueden ser los causantes del hipogonadismo.

Es igualmente interesante preguntar acerca de la existencia de enfermedades autoinmunes en la paciente, ya que la autoinmunidad es reconocida como un mecanismo de fallo ovárico prematuro (1) y un elevado porcentaje de mujeres con síndrome poliglandular autoinmune tipo I presenta un fallo ovárico antes de los 20 años de edad (2).

La galactosemia también se asocia con fallo ovárico, ocasionando ausencia de desarrollo puberal, desarrollo puberal incompleto o menopausia prematura, sin que la restricción dietética de galactosa sirva para prevenirlo.

Motivo de consulta

En la adolescente, este apartado de la anamnesis debe comenzar requiriendo información acerca de la presencia de caracteres sexuales secundarios y de la secuencia de su aparición (3). Si éstos no se han iniciado a los 13-14 años, sugiere, por una parte, que el eje hipotalámico-hipofisario no se ha activado, fallando en la secreción de GnRH y/o de gonadotropinas como consecuencia de una interrupción en el mismo por una fractura a nivel del tallo hipofisario o por anomalías estructurales (mutaciones) de los genes que codifican para cada uno de los integrantes de dicho eje (GnRH, LH, FSH) o a nivel de sus respectivos receptores y, por otra parte, que los ovarios no responden al estímulo hipofisario por causas intrínsecas. En el caso de que los caracteres sexuales secundarios estén presentes, pudieran no haberse completado, lo que sugiere que el desarrollo puberal se inició pero fue interrumpido antes de conseguir la maduración sexual. Si los caracteres sexuales están prácticamente completos, habiendo tenido la menarquia, pero no se hubieran establecido menstruaciones cíclicas, ello sugeriría la presencia de una interrupción del eje HHG antes de que los periodos ovulatorios se hubieran instaurado.

Obtener información acerca del último periodo menstrual, si lo hubo, y de las características de los ciclos previos (regularidad, duración, volumen del sangrado, presencia o no de signos asociados con la ovulación) es fundamental; asimismo, es preciso indagar sobre la posible asociación de trastornos menstruales y amenorrea con la existencia de antecedentes de cambios en el estilo de vida, con la ingesta de medicamentos, drogas o abuso de alcohol o con una historia de ganancia o pérdida rápida de peso, de exceso de actividad física, de depresiones o de estrés, ya que interfieren en el normal funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario (4, 5). La existencia de cefaleas o alteraciones de la visión orientará el diagnóstico hacia una tumoración de la región hipotálamo-hipofisaria. No debe olvidarse interrogar al paciente acerca de la capacidad olfativa, ya que habitualmente no suelen comunicarlo espontáneamente e incluso, a veces, no son conscientes de un defecto en el sentido del olfato; la anosmia es un síntoma característico del síndrome de Kallmann (6).

Examen físico

Independientemente del orden en que se haga, la adolescente debe ser objeto de una exploración completa que incluirá medidas auxológicas, un

examen general exhaustivo y la valoración de los caracteres sexuales secundarios, junto a la exploración del aparato genitourinario.

Somatometría

Algunos parámetros auxológicos pueden ser de gran interés para hacer una orientación diagnóstica en el caso de un hipogonadismo. Deben valorarse la talla, el peso y la envergadura; se calculará la relación entre segmento superior e inferior o la talla sentada. Los datos antropométricos elementales pueden poner de manifiesto el hábito corporal. Así, tanto la obesidad como la delgadez se asocian a hipogonadismo. La talla alta en una adolescente puede ser compatible con una dotación cromosómica anómala (46,XY) y, por el contrario, la talla baja, con presencia o no de signos turnerianos, puede sugerir la existencia de una disgenesia gonadal.

La relación peso/talla ofrecerá información del estado nutritivo de la paciente, lo que debe permitir orientar el diagnóstico hacia una enfermedad crónica del tipo de anorexia nervosa, enfermedad digestiva o de cualquier otra que repercuta negativamente sobre el balance nutritivo, en los casos en que el peso sea bajo para la talla; lo contrario puede observarse en algunas endocrinopatías y cuadros sindrómicos (hipotiroidismo, hipercortisolismo, síndrome de Prader-Willi, etc.).

La proporción entre segmentos corporales suele estar alterada en los casos de hipogonadismo; así, la relación segmento superior/segmento inferior está disminuida como consecuencia del crecimiento desproporcionado de las extremidades inferiores.

La velocidad de crecimiento debería ser obtenida durante un periodo de 6, o mejor, 12 meses, aunque el ideal sería poder reconstruir la curva de crecimiento de la paciente; ésta pondrá de manifiesto un patrón de crecimiento que no se aleja de los percentiles normales o, por el contrario, que la paciente ha ido perdiendo talla, característica de patología orgánica importante que posiblemente también sería la causa del hipogonadismo.

Examen general

El examen clínico general permitirá descartar la existencia de signos relacionados con alguna enfermedad pulmonar, cardíaca, hepática, renal o gastrointestinal, así como la presencia de rasgos fenotípicos característicos

de algún cuadro sindrómico específico (síndromes de Turner, de Noonan, de Prader-Willi, de Laurence-Moon-Bield-Bardet, etc.), que puedan ser el origen del hipogonadismo.

En una adolescente con retraso puberal, la presencia de una tensión arterial elevada orientará el cuadro a un déficit enzimático en la esteroidogénesis (déficit de P450c17).

Debe ser explorada la glándula tiroides, ya que tanto la hipofunción como la hiperfunción pueden ocasionar trastornos en el desarrollo puberal.

La inspección y palpación abdominal podrían poner de manifiesto la presencia de una hernia inguinal que invitaría a descartar patología de insensibilidad a los andrógenos.

Exploración genital y de los caracteres sexuales

La exploración de la paciente en este apartado debe ir orientada a identificar los posibles efectos que la alterada secreción de esteroides sexuales esté ocasionando. Será inspeccionada como un sujeto de bioensayo en el que los esteroides gonadales dirigen el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios que pueden o no estar presentes. La presencia de desarrollo mamario significa que la paciente está expuesta a la acción de los estrógenos y la de vello púbico y axilar indica la exposición a los andrógenos. Es, pues, una oportunidad para identificar signos que sugieran un exceso de andrógenos o un déficit o exceso de estrógenos (7).

Si las mamas están bien desarrolladas reflejan la existencia de una adecuada secreción de estrógenos por los ovarios, mientras que el escaso desarrollo mamario sugiere una baja producción de estrógenos por una alteración a cualquier nivel del eje HHG, sin olvidar que la progesterona estimula el componente acinar de la glándula mamaria, lo que le confiere el aspecto redondeado a la misma. Las características físicas del pezón y de la areola, al ser éstos ricos en receptores para los estrógenos, también proporcionan indicios del ambiente hormonal al que están expuestos. Debe valorarse, igualmente, en la exploración de las mamas, la presencia de secreción, espontánea o tras expresión de las mismas, así como las características del líquido secretado.

El hirsutismo, el acné, la calvicie y la obesidad troncular hablan de la existencia de altos niveles de andrógenos. La ausencia de vello púbico y axilar en un sujeto con fenotipo femenino debe orientar el cuadro hacia un síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos.

La inspección debe extenderse a los genitales externos y a la vagina, buscando signos de deficiente estrogenización o de exceso de andrógenos. Una mucosa vaginal seca, pálida y atrófica, y un moco cervical escaso, sugieren unos niveles bajos de estrógenos, mientras que el exceso de andrógenos da lugar a una hipertrofia del clítoris.

Exámenes complementarios

La anamnesis, junto con el examen físico de la paciente, contribuirán a orientar el cuadro y, con ello, a dirigir la solicitud de pruebas complementarias.

Analítica general

La realización de exámenes rutinarios de índole general (perfil hepático, renal o hematológico, análisis elemental de orina) permitirá descartar la presencia de cualquier patología orgánica crónica que suele interferir en el normal funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario.

Evaluación hormonal

1. *Determinaciones basales.* Los niveles plasmáticos basales de gonadotropinas son de gran utilidad para diferenciar el hipogonadismo primario del hipogonadismo de origen hipotalámico-hipofisario. En el primero de los casos los niveles basales de LH y FSH estarán elevados, especialmente los de FSH, mientras que en el segundo las gonadotropinas pueden estar bajas o incluso normales, y no permiten distinguir entre un fallo hipotalámico o hipofisario. Sin embargo, el hallazgo de niveles bajos de gonadotropinas tiene poco valor, ya que no permite diferenciar un hipogonadismo de origen hipotalámico-hipofisario de un retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo puberal (RCCD).

   Las determinaciones de gonadotropinas están sujetas a una gran variabilidad, dependiendo del momento del día en que se valoran, siendo la FSH la que menos modificaciones experimenta a lo largo de las 24 horas por tener una vida media más larga (8). La demostración de picos de LH en la fase IV REM del sueño es característica del inicio de la pubertad, lo que no ocurre en el hipogonadismo hipotalámico. La utilización de métodos ul-

trasensibles para la medición de la LH ha permitido demostrar la presencia de pulsos nocturnos incluso en la etapa prepuberal, si bien de baja amplitud y escasa frecuencia, que se hacen más amplios y frecuentes en los periodos peripuberal y puberal. Con esta técnica Wu y cols.(9) demostraron la presencia de picos de LH y FSH en pacientes con síndrome de Kallman, que eran indistinguibles de los obtenidos en niños prepuberales.

En las dos formas de hipogonadismo el resultado final es un fallo en la producción normal de los esteroides sexuales ováricos, por lo que la medición basal del estrógeno que se utiliza para valorar la función ovárica, el 17β-estradiol, ofrecerá unos niveles plasmáticos bajos. Si tenemos en cuenta que niveles de estradiol por debajo de 15 pg/ml ofrecen poca garantía por lo que respecta a la fiabilidad de los resultados, no tiene interés su valoración en el diagnóstico del retraso puberal, ya que previamente al inicio de la pubertad los niveles de estradiol son prácticamente indetectables; el aumento de su producción se traducirá en el desarrollo mamario, que será perceptible incluso antes de que aquél pueda ser detectable con fiabilidad en plasma. No obstante, ante una adolescente con gonadotropinas no elevadas y con desarrollo puberal incompleto o que consulta por amenorrea secundaria, la realización de un test de progestágenos es útil para valorar indirectamente su situación estrogénica; si no tiene menstruación tras la administración de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía bucal durante 5-10 días, se puede presumir que el nivel plasmático de estradiol es menor de 40 pg/ml (10). La valoración de los efectos hormonales en la citología vaginal es más fidedigna pero suele ser peor aceptada por las pacientes.

Determinaciones plasmáticas de prolactina y de hormonas tiroideas, así como de cortisol libre urinario, permitirán descartar la existencia de hiperprolactinemia, de patología tiroidea o de hipercortisolismo, a veces causantes del hipogonadismo, ya que el normal funcionamiento del eje HHG precisa que otras hormonas (PRL, TSH, ACTH) se sinteticen y segreguen de forma normal; igualmente, un exceso de GH puede ser causa de disfunción en dicho eje (4).

2. *Pruebas dinámicas.* En situaciones normales la GnRH se une a receptores hipofisarios específicos y promueve la liberación de gonadotropinas de una manera bimodal. En primer lugar, origina la depleción de las gonadotropinas almacenadas en las células gonadotropas y, posteriormente, da lugar a la liberación de las gonadotropinas recién sintetizadas. Por ello, el test agudo de GnRH (100 μg IV en forma de bolo) está indicado para tasar la función

hipofisaria y, especialmente, para valorar el grado de maduración puberal en sujetos con anomalías en el desarrollo sexual. Así, si la respuesta está acorde con la edad de la paciente, sugiere que la maduración del eje hipotálamo-hipofisario es normal, pero es preciso conocer que existe un amplio solapamiento entre situaciones de normalidad y de patología, por lo que el papel del test de GnRH está controvertido en el diagnóstico del hipogonadismo y, además, es ineficaz para diferenciar el origen hipofisario o hipotalámico del mismo. Existen, en efecto, muchos pacientes con déficit de GnRH y función hipofisaria normal que no responden a un bolo de GnRH, sin embargo, se ha propuesto potenciar el estímulo utilizando una primación con dosis repetitivas de GnRH antes del test agudo. Asimismo, la utilización de una perfusión pulsátil de GnRH, a modo de cebamiento, puede restablecer un patrón de respuesta de gonadotropinas normal, con mayor expresión para la LH, cuando existe un déficit o una alteración de la secreción pulsátil de GnRH. Por ello, puede constituir un test diagnóstico útil en caso de hipogonadismo hipogonadotrópico de origen hipotalámico (anorexia nervosa, enfermedades crónicas, amenorreas psicógenas, retrasos puberales, etc.); sin embargo, esta prueba y la cuantificación de la secreción espontánea de LH durante 12 o 24 horas pueden ser usadas en estudios de investigación, pero su utilidad es muy limitada en la práctica clínica.

El test agudo de GnRH tampoco tiene utilidad en el diagnóstico del hipogonadismo primario, ya que los niveles basales de gonadotropinas, que están elevados, resultan diagnósticos por sí mismos y la consecuencia del bolo IV de GnRH se traduciría en una hiperrespuesta de las gonadotropinas para la edad de la paciente.

Un test de ACTH puede poner de manifiesto la existencia de un bloqueo en la esteroidogénesis que, en ocasiones, es la causa del hipogonadismo. Así, un fallo ovárico funcional se describe como consecuencia de defectos hereditarios en la síntesis de andrógenos y estrógenos (déficit de las enzimas $P450_{scc}$ y $P450_{c17}$ y de la proteína StAR).

Estudios radiológicos

La realización de una radiografía de mano y muñeca izquierda para la valoración de la edad ósea es de gran utilidad ante una niña que consulta por retraso puberal. Habitualmente, en los casos de hipogonadismo la maduración ósea suele ser normal o quizás ligeramente retrasada. Si la edad ósea es inferior a 12 años siempre se debe tener presente la posibilidad de

un RCCD, pero si es superior es muy posible que la paciente tenga un verdadero hipogonadismo.

Independientemente de la localización funcional de la anomalía, es importante descartar la existencia de procesos orgánicos que justifiquen dicho trastorno. Así, si la orientación diagnóstica conduce a sospechar de alguna anomalía a nivel del SNC, la realización de una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, con o sin contraste, con especial atención al área hipotalámica-hipofisaria, evidenciará la posible existencia de un proceso expansivo intracraneal, alteraciones vasculares, silla turca vacía, etc. En pacientes con niveles de prolactina elevados o con hipogonadismo hipogonadotrópico y en situaciones en las que una causa funcional no sea aparente por la historia, también estaría justificada la realización de una RMN. Aunque la tomografía computarizada craneal puede ser usada para descartar la presencia de un proceso expansivo, la mayor resolución de la región hipofisaria para la RMN hace que esta técnica sea preferida desde el punto de vista diagnóstico (8).

La radiografía lateral de cráneo tiene poco valor, ya que sólo permite identificar la existencia de un tumor hipofisario avanzado o las calcificaciones de un craneofaringioma; por el contrario, la negatividad de la placa no descarta la existencia de patología a este nivel.

La ecografía pelviana para identificar los genitales internos es, igualmente, de gran utilidad, ya que informa de la morfología y tamaño del útero y los ovarios, así como del grado de maduración de éstos (11). La ausencia de gónadas o la presencia de gónadas atrésicas es característica de las disgenesias gonadales y la ausencia de genitales internos femeninos sugiere la probable existencia de un cuadro de insensibilidad periférica a los andrógenos.

Otros estudios

La realización de un cariotipo debe ser solicitado a todas las niñas que tengan talla baja de etiología desconocida, incluso en ausencia de estigmas turnerianos, así como en todas aquellas que presenten algún grado de intersexo.

El estudio de genética molecular permitirá una mejor aproximación al diagnóstico ante la sospecha de anomalías estructurales a nivel de genes.

En pacientes con déficit combinado de gonadotropinas y otras hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis es útil la realización de una campi-

metría visual y la inspección del fondo de ojo para descartar un tumor del SNC que, en caso de normalidad, puede poner de manifiesto la RMN.

La asociación del fallo gonadal con un síndrome poliglandular autoinmune sugiere la necesidad de evidenciar la presencia de anticuerpos organoespecíficos. La mayoría de estos pacientes tienen anticuerpos para las enzimas esteroidogénicos citocromos P450; asimismo, anticuerpos antiovarios pueden estar presentes incluso antes de que la disfunción endocrina ovárica se manifieste.

Por último, se solicitarán los estudios complementarios necesarios para completar el diagnóstico por sospecha de enfermedad crónica, enfermedad autoinmune, enfermedades endocrinas, el despistaje de uso de drogas, alcohol, etc.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal reto, desde este punto de vista, lo plantea la diferenciación entre un retraso puberal ocasionado por un déficit aislado de gonadotropinas y el ocasionado por un RCCD, ya que clínica y analíticamente resultan indistinguibles. Se suele aceptar que, con gran frecuencia, existen antecedentes familiares de retraso puberal en los casos de RCCD, pero también pueden existir tales antecedentes en el hipogonadismo hipogonadotrópico. Algunos autores sugieren que un retraso en la iniciación de la pubertad con la posterior normal progresión del desarrollo sexual puede representar la expresión clínica más moderada del espectro de la deficiencia de GnRH (6, 12). Por lo tanto, sólo una actitud de «esperar y ver» qué ocurre permitirá identificar la paciente que desarrollará una pubertad espontánea. Sin embargo, una herramienta útil y, además, asequible en cualquier medio de trabajo con la que se puede descartar en un determinado momento la posibilidad de un RCCD, es la radiografía de mano y muñeca izquierda. Así, ante una niña sin signos de desarrollo puberal y con FSH normal, la edad ósea es de gran importancia en el diagnóstico diferencial. Para Eugster y Pescovitz (13), una edad ósea superior a 12 años haría improbable que el desarrollo puberal pudiera iniciarse espontáneamente, y Rosenfield y Barnes (14) consideran que cuando la edad ósea es igual o superior a 13 años la causa más probable del retraso puberal es el déficit de gonadotropinas.

El *hipogonadismo de origen hipotalámico-hipofisario* puede ser ocasionado por alteraciones estructurales o funcionales a nivel de este eje.

Las *lesiones estructurales* pueden interferir con el patrón normal de síntesis y secreción de GnRH y, secundariamente, impedir la estimulación de las células gonadotropas de la hipófisis. La mayoría de las veces son tumores de los cuales el más frecuente es el craneofaringioma que habitualmente da lugar a un déficit combinado de hormonas hipofisarias. El diagnóstico se fundamenta en los datos aportados por la historia clínica y los exámenes complementarios (RMN), así como por la presencia de síntomas que evidencian el déficit de alguna de las otras hormonas producidas en la hipófisis.

Más raros son los casos de hipogonadismo originados por procesos infiltrativos del eje hipotalámico-hipofisario (histiocitosis X, hemocromatosis, sarcoidosis); la presencia de signos clínicos sistémicos orientará el diagnóstico en este sentido.

Hoy en día son relativamente frecuentes las lesiones del eje hipotalámico-hipofisario ocasionadas por la radioterapia craneal. Esta terapia forma parte de los protocolos de tratamiento de tumores cerebrales y de las leucosis, y la alta tasa de supervivencia que se consigue con dicha terapia permite que las pacientes lleguen a la edad de la pubertad; ello hace posible que puedan presentar un hipogonadismo como secuela de dicho tratamiento. El grado de afectación depende de la dosis y tipo de radiación empleada; generalmente refleja una disfunción a nivel hipotalámico, ya que éste es más sensible a la radioterapia que la hipófisis. El progresivo fallo se hace evidente meses después de la radiación y con frecuencia se asocia a otros déficit hormonales del lóbulo anterior de la hipófisis. Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial no presenta problema, puesto que la historia clínica ha debido de poner de manifiesto el antecedente.

Las *anomalías funcionales* del eje hipotalámico-hipofisario causantes de hipogonadismo suelen ser transitorias y, por lo tanto, pueden revertir cuando la causa subyacente responsable del mismo haya desaparecido. Estas alteraciones funcionales se observan con mucha más frecuencia en mujeres y son secundarias a enfermedades crónicas, a cambios bruscos en el estilo de vida o a situaciones de estrés, que pueden ser identificadas por la historia clínica.

El uso de esteroides anabolizantes también ocasiona hipogonadismo hipogonadotrópico como consecuencia del efecto de *feed-back* negativo que ejercen a nivel hipofisario e hipotalámico y mediado, parcialmente, a través de la aromatización de andrógenos a estrógenos (15), si bien esta causa se observa con mayor frecuencia en el sexo masculino.

Determinadas *alteraciones genéticas*, comunicadas en los últimos años, han ido constituyendo los fundamentos patogenéticos de numerosos casos de hipogonadismo de origen hipotalámico-hipofisario (tabla 2) (16). Son

TABLA 2. – Alteraciones genéticas en el eje H-H-G causantes de hipogonadismo

Gen	*Locus*	*Herencia*	*Hallazgos asociados*
KAL	Xp22	Ligado-X	Anosmia, agenesia renal, sincinesia, labio leporino/paladar hendido, defectos oculomotor/visoespacial, malrotación tubo digestivo
DAX1 (AHC)	Xp21	Ligado-X	Fallo adrenal primario, espermatogénesis deteriorada
SF1 (FTZF1)	9p33	AD	Fallo adrenal primario, XY con genitales femeninos, útero
Leptina/R	7q31/1p31	AR	Obesidad
PC1	5q15-21	AR	Obesidad, hipocortisolemia
GnRHR	4q21	AR	---
HESX1	3p21	AR	Displasia septoóptica, DCHH
LHX3	9q34	AR	DCHH (excepto ACTH), rigidez de columna cervical
PROP1	5q35	AR	DCHH (excepto ACTH, habitualmente)
FSHβ	11p13	AR	↑ LH, ↓ FSH
LHβ	19q13	AR	↑ LH, (↑ FSH.) No descrita en el sexo femenino

De la referencia (16).
AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; DCHH = déficit combinado de hormonas hipofisarias

trastornos hereditarios que en la mayoría de las ocasiones dan lugar a un hipogonadismo hipogonadotrópico, si bien, en algunos casos (anomalía estructural de la FSH y LH), los niveles plasmáticos de gonadotropinas están elevados. La existencia de antecedentes familiares de hipogonadismo puede orientar el diagnóstico; sin embargo, hay que tener en cuenta que el cuadro clínico es muy heterogéneo existiendo en la misma familia un grado muy variado de expresión de la enfermedad, como ocurre en el síndrome de Kallmann. En esta entidad, la forma ligada al cromosoma X es la más ampliamente reconocida, pero existen otros patrones de herencia identificados que oscilan desde casos esporádicos a herencia autosómica recesiva o autosómica dominante, sin que se hayan identificado todavía los genes implicados en ellos. Estas pacientes también pueden acompañarse de un amplio rango de anomalías congénitas asociadas.

La presencia de otros déficit de hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis puede orientar el caso hacia una anomalía en algunos de los genes implicados en el desarrollo de dicho lóbulo de la hipófisis y en la diferenciación de las diferentes poblaciones de células hipofisarias; con la ayuda de la RMN es posible, en algunos casos, poner de manifiesto la anomalía estructural de esta glándula.

La asociación de hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia suprarrenal orientará el caso hacia genes que juegan un papel en el desarrollo y función del eje hipotalámico-hipofisario, así como en el desarrollo y función de las glándulas suprarrenales, como son el gen DAX-1 y, posiblemente, el gen SF-1.

Por último, si la paciente es obesa cabe pensar en la existencia de alguna mutación en los genes que parecen estar relacionados con la liberación o acción de la GnRH (leptina, receptor de la leptina, PC-1).

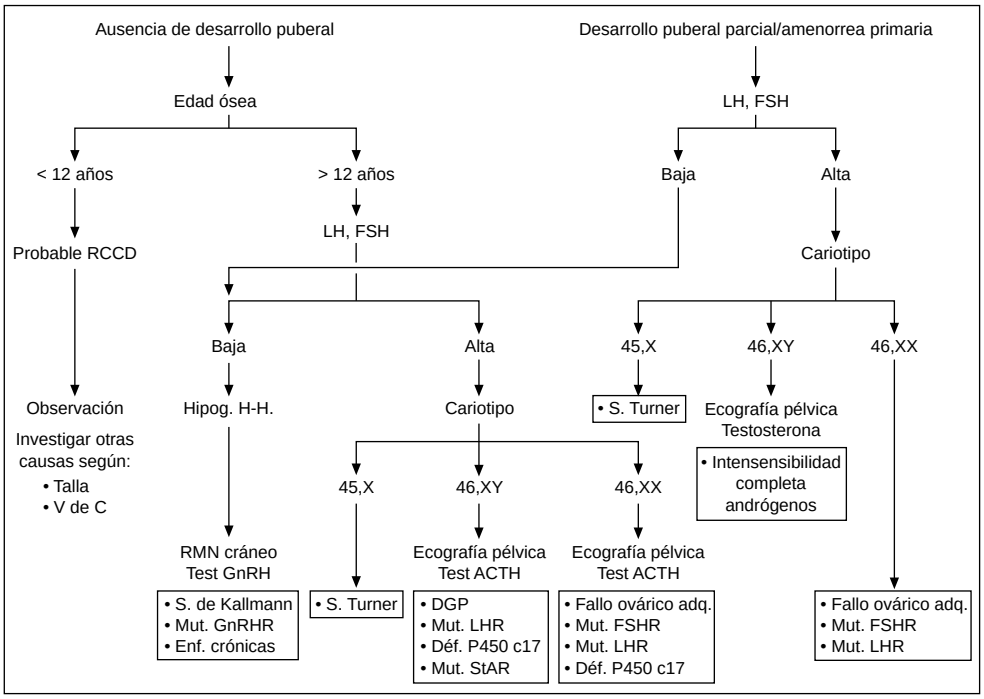


FIG. 1. – Aproximación diagnóstica a una paciente con retraso puberal o desarrollo puberal incompleto. De la referencia (13). RCCD: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo puberal; V de C: velocidad de crecimiento; H-H: hipotalámico-hipofisario; Mut: mutación; DGP: disgenesia gonadal pura; GnRHR: receptor de GnRH; LHR: receptor de LH; FSHR: receptor de FSH.

Los pacientes con un cuadro sindrómico característico (síndromes de Turner, de Noonan de Prader-Willi, de Möebius, etc.) no ofrecen dificultades, una vez identificado el síndrome, para reconocer el hipogonadismo hipogonadotrópico que habitualmente lo acompaña.

El diagnóstico del *hipogonadismo primario* se basa en la medición en plasma de los niveles basales de gonadotropinas. Éstas siempre se encontrarán elevadas como consecuencia del fallo en la producción normal de estrógenos por anomalías intrínsecas de los ovarios; por lo tanto, el diagnóstico suele ser fácil de establecer. Sin embargo, en la etapa prepuberal, el uso de los ensayos tradicionales para la cuantificación de gonadotropinas hace difícil apreciar las elevaciones basales moderadas de las mismas. De no disponer de métodos ultrasensibles para su cuantificación, la realización de un test agudo de GnRH permitirá establecer el diagnóstico durante la infancia.

La realización de un cariotipo confirmará la existencia de alteraciones cromosómicas causantes del hipogonadismo primario y la historia clínica orientará el diagnóstico hacia posibles alteraciones genéticas (mutaciones del gen del receptor de las gonadotropinas, déficit de P450c17, galactosemia) o patología adquirida (disfunción ovárica de origen autoinmune, radioterapia, quimioterapia).

La figura 1 puede servir para la aproximación diagnóstica a una paciente con retraso puberal o desarrollo puberal incompleto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 989-1006.
2. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, y cols. Clinical variation of autoinmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Engl J Med 1990; 322: 1829-1836.
3. Fogel CI. Endocrine causes of amenorrhea. Lippincotts Prim Care Pract 1997; 1: 507-518.
4. Yen SSC. Female hypogonadotropic hypogonadism: Hypothalamic amenorrhea syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 29-58.
5. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. En Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM y Larsen PR (eds.). Williams Textbook of Endocrinology, 9.ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1998: 751-817.
6. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, y cols. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4388-4395.
7. Kiningham RB, Apgar BS, Schwenk TL. Evaluation of amenorrhea. Am Fam Physician 1996; 53: 1185-1194.

8. Welt CK, Hall JE. Gonadotropin deficiency. Differential diagnosis and treatment. En Wierman ME (ed.). Diseases of the pituitary. Diagnosis and treatment. New Jersey: Humana Press, 1997: 221-246.
9. Wu FCW, Butler GE, Kelnar CJH, y cols. Patterns of pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in prepubertal (midchildhood) boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome): A study using an ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 1229-1237.
10. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril 1990; 53: 804-808.
11. Fleischer AC, Shawker TH. The role of sonography in pediatric gynecology. Clin Obstet Gynecol 1987; 30: 735-746.
12. Hayes FJ, Seminara SB, Crowley WF. Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 739-763.
13. Eugster EA, Pescovitz OH. Delayed puberty. En DeGroot LJ, Jameson JL (eds.). Endocrinology, 4.ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001: 2022-2031.
14. Rosenfield RL, Barnes RB. Menstrual disorders in adolescence. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 491-505.
15. Finkelstein JS, Whitcomb RW, O'Dea LSL, y cols. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. I. Effects of testosterone administration in normal and gonadotropin-releasing hormone deficient men. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 609-620.
16. Achermann JC, Jameson JL. Advances in the molecular genetics of hypogonadotropic hypogonadism. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 3-15.

8

Inducción de la pubertad femenina

C. LUZURIAGA TOMÁS

El planteamiento de la inducción de la pubertad femenina nos hace considerar una serie de preguntas: a qué población, porqué, con qué, cuando comenzar, cómo tratar y cuándo finalizar; en este capítulo intentamos dar respuesta a estas cuestiones:

¿A QUÉ POBLACIÓN TRATAREMOS?

La respuesta parece sencilla: «aquella población femenina que al alcanzar la edad puberal no ha presentado la pubertad de forma espontánea». No debemos confundirlo con aquellas circunstancias en las que no se ha producido la menarquia «amenorrea primaria» y sí los cambios puberales, pues aunque también puedan precisar un tratamiento debe establecerse otro enfoque diagnóstico y consecuentemente terapéutico.

Las indicaciones del tratamiento inductor de la pubertad son:

- Hipogonadismos y Disgenesias gonadales.
- Hermafroditismo o pseudohermafroditismo y aquellos trastornos de la diferenciación sexual en los que se haya decido asignar un sexo femenino.
- Retraso puberal familiar
- Otros retrasos puberales (alteraciones hipotalámicas funcionales)
- Nutricional.
- Ejercicio físico estenuante e intenso.

- Déficit de estrógenos secundario a la anomalía enzimática (aromatasa)
- Trastornos metabólicos, la galactosemia, único error innato del metabolismo en el que se ha descrito que puede asociarse a un fallo ovárico, no de los testículos, produciéndose un hipogonadismo hipergonadotropo.

Dentro de los hipogonadismos cobra un especial interés por su mayor frecuencia:

Los hipogonadismos hipergonadotropos como la disgenesia gonadal «Síndrome de Turner».
Los hipogonadismos hipogonadotropo secundarios a una afectación de la adenohipofisis como ocurre en los déficit hormonales por tumores o secuelas tras quimioterapia o radioterapia. Hay que considerar el resto de la terapia combinada que ha de establecerse.

En algunas circunstancias podría también contemplarse el tratamiento en aquellas situaciones de retraso puberal que tenga una importante repercusión psicológica. Siempre teniendo en cuenta la actuación de los estrógenos sobre las epífisis óseas, es decir su repercusión en la talla final, de ahí la importancia de instaurar el tratamiento a una edad apropiada, por encima de los 12 años de edad ósea y/o biológica y cuando la pubertad espontánea no se haya producido y/o se produzca de forma incompleta.

¿POR QUÉ TRATAR?

La respuesta puede ser: *porque hay una alteración de la integración funcional del eje principal hipotálamo-hipófiso–ovario.* Si consideramos que la pubertad se produce por modificaciones madurativas en el eje principal. Es decir, un cambio en el «reloj biológico«, que se define, como el despertar de la gónada a una mayor secreción de gonadotropinas hipofisarias cuando se ha desarrollado correctamente el ovario y los elementos del eje gonadotropo. Aunque las alteraciones puedan ser congénitas o adquiridas tendremos que establecer en que momento o etapa se ha producido el trastorno y ver las repercusiones: puede ocurrir desde antes del desarrollo o maduración de los órganos genitales internos, en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, en las menstruaciones, en la fertilidad, en el brote de crecimiento puberal, en la afectación de la masa ósea y por último en los

problemas psicológicos secundarios a los trastornos que se hayan producido. Valorando ciertos aspectos de la pubertad femenina comprenderemos mejor el tratamiento.

Los objetivos del tratamiento son: desarrollar los caracteres sexuales secundarios, acelerar el crecimiento e inducir el estirón de la pubertad, optimizar la talla adulta, mineralización de la matriz ósea, adquirir un fenotipo de acuerdo con el sexo femenino, asegurar la líbido y una potencia sexual normales; evitar el daño psicosocial por la patología de base, retraso puberal, la infertilidad y la osteoporosis (la potencial osteopenia) es un problema de salud, si se trata, se evitaran fracturas futuras. Posteriormente conseguir la fertilidad, en aquellos casos que sea posible, según las características del útero y/o fallo hormonal mediante programas de donación, y considerar el beneficio de los estrógenos en el sistema cardiovascular, sobre la coagulación y en el SNC.

Será necesario un tratamiento multidisciplinar que abarque todos los aspectos: hormonales, ginecológicos, psicológicos y emocionales.

¿CON QUÉ TRATAR?

Teniendo en cuenta las características funcionales del ovario

1. La función ovárica es necesaria para mantener la especie humana ya que su función primordial es generar y mantener un óvulo fértil.
2. El ovario es una *glándula endocrina* cuya función le organiza con la implicación del eje hipotálamo-hipofisario. Las hormonas gonadales, cuando son sintetizadas presentan aspectos comunes que posteriormente se diversifican para producir los tres tipos de esteroides: estrógenos, pro-

TABLA 1. – Características de los principales gestágenos (modificada del libro de Farmacología humana J. Flórez)

El desarrollo mamario depende	Función correcta de LH y FSH; secundariamente, de la función ovárica
Los genitales externos dependen	Estrógenos gonadales
El desarrollo pubiano depende	Andrógenos suprarrenales
Los cambios vulvo-vaginales dependen	Estrógenos y andrógenos
El crecimiento puberal depende	GH, IGF-1 y esteroides gonadales
La composición corporal depende	Correlación estrógenos y grasa

gestágenos y andrógenos. El precursor de todos es el colesterol, el cual es formado intracelularmente a partir de radicales acetato o es incorporado por las células y utilizado en las mitocondrias; Tras separase la cadena lateral el colesterol se transforma en pregnenolona, que es la reacción limitante de la velocidad de síntesis. Esta reacción es AMPc-dependiente, el AMPc es inducido por la interacción de la LH o de la hCG con sus receptores específicos.

A partir de la pregnenolona, la síntesis puede seguir dos vías, la Δ^4 o Δ^5, de acuerdo con la posición en que se va a mantener la instauración de la molécula esteroidea.

Las hormonas esteroideas actúan a través de receptores específicos que penetran por difusión en sus células diana, el esteroide se une a macromoléculas receptoras de manera específica y con gran afinidad, las cuales se encuentran tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula. Los receptores de cada hormona esteroidea son estructuralmente distintos y se encuentran a concentraciones muy diferentes en sus respectivas células, pero presentan algunos rasgos comunes que permiten sugerir que se trata de una clase especial de proteínas reguladores: a) poseen un sitio determinado para la fijación de la hormona y otro sitio diferente con alta afinidad por el ADN; b) tienden a agregarse en un medio de baja fuerza iónica para formar dímeros o tetrámeros de subunidades; c) la unión a la hormona incrementa la afinidad por el núcleo. Los receptores esteroideos pueden constar de diversas subunidades y mostrar grados distintos de asociación según si el esteroide está unido o no y según si progresa hacia el núcleo o permanece en el citoplasma.

ESTRÓGENOS

Síntesis de estrógenos

Las células de la granulosa son capaces de producir fundamentalmente estrógenos, progesterona y 17α-hidroxiprogesterona; durante la fase folicular, la pregnenolona formada a partir del precursor, colesterol, sigue también la vía Δ^5 para formarse 17α-hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona, androstendiona y testosterona, la cual sufre el proceso de aromatización del anillo A del esteroide con pérdida de C19, para convertirse en el estrógeno 17β-estradiol; en el ovario, una pequeña parte de éste se convierte en estrona, pero en hígado, piel, tejido graso, músculo, endo-

metrio e hipotálamo, la conversión en estrona es muy abundante. En la fase folicular, la FSH es el estímulo de la secreción *17β-estradiol* tras la interacción con sus receptores de la granulosa. Las células de la *teca* producen progesterona, 17α-hidroxiprogesterona y androstendiona. En la lútea latea persiste la secreción de *17β-estradiol* a partir de la producción de androstendiona y testosterona en las células tecales estimuladas por la LH; los andrógenos difunden a las células de la granulosa, donde sufren la aromatización correspondiente (fig.1).

Estructura química

1. *Estructura esteroidea.* El principal producto es la hormona natural *17ß-estradiol* (E_2), cuyos metabolitos son *estrona* (E_1) y *estrio*l (E_3). Poseen 18 C, es característica específica la existencia de un anillo aromático o fenólico en A, y la carencia del grupo metilo en el C19. Otros esteroides naturales son los obtenidos de la orina de caballo y yegua: *equilina y equilenina***.** Existen también ésteres de estradiol *(valerato y succinato***)** para administración oral, y otros ésteres en suspensión acuosa u oleosa para administración intramuscular *depot: cipionato, propionato, valerato y fosfato.*

   Los estrógenos sintéticos más importantes poseen un grupo etinilo en C17: *etinilestradiol, mestranol***,** que en el organismo se desmetila y se convierte en *etinilestradiol, y quinestrol.*

   Los estrógenos conjugados son una combinación de las sales sódicas de los ésteres sulfato de la *estrona* y *equilina,* similares a los eliminados en la orina de yegua embarazada que se pueden administrar por vía oral.

   La tibolona carece de estructura estrogénica, pero posee actividad estrogénica.

2 *Con estructura no esteroidea.* Hay derivados estilbénicos que poseen actividad estrógenica que por su configuración *trans* muestran una relación estructural con el estrógeno, de ahí su capacidad para interactuar con el receptor estrogénico, como son: *dietilestilbestrol* y el *clorotrianiseno.*

Papel de los estrógenos

A nivel del ovario: Sobre el sistema reproductor:

- Influyen en el crecimiento del ovario y el crecimiento folicular.
- Promueven la división celular y ejercen una acción antiatrésica.

En los órganos genitales: A lo largo del ciclo fértil produce:

- El crecimiento del útero es estrógeno dependiente, aumenta la secreción del cuello.
- Crecimiento ductal de la glándula mamaria.
- Proliferación de la mucosa uterina y vaginal, secreción de moco cervical.
- Pueden incrementar la enzima responsable de su propia formación, lo que supone el incremento exponencial en la fase preovulatoria.

Todos los efectos serán completados por las acciones de la progesterona. La caída de los estrógenos provoca la atrofia y necrosis de la mucosa uterina, es decir la descamación del endometrio que se desprende en forma de sangrado.

En la pubertad:

- Estimulación del crecimiento del útero, trompas y vagina.
- Favorecen el desarrollo mamario, al influir en el crecimiento de los conductos, del estroma y la deposición de la grasa.
- Estimulación de secreciones sebáceas
- Estimulación del crecimiento óseo y cierre de las epífisis.
- Incremento de la masa ósea.
- Distribución de la grasa, composición corporal, configuración del fenotipo femenino.

Actúan sobre el SNC: Se ha demostrado la existencia de receptores estrogénicos que se distribuyen por diferentes núcleos especiales.

- Capacidad de formación de receptores de LH y FSH y estimulo de actividad receptora sobre células gonadotrofas de la hipófisis.
- En el hipotálamo modifican la frecuencia pulsátil del GnRH.
- Aumento de los receptores de progesterona en el hipotálamo así le prepara para su acción.
- Regula conducta sexual.
- Favorecen la actividad intelectual.

Efectos sistémicos: metabólicos y cardiovasculares.

- Ralentización de la masa ósea.
- Actividad anabólica, con retención de nitrógeno, agua y sal

Efecto de los estrógenos a dosis estrictamente «sustitutivas».- Las que se usan en el tratamiento del hipogonadismo o en la menopausia, los estrógenos tienen un efecto beneficioso sobre el aparato cardiovascular. Este efecto se debe a múltiples mecanismos:

- Disminución del colesterol sérico.
- Aumento de las proteínas de alta densidad.
- Interfieren en el endotelio vascular
- Interfieren en la coagulación

En relación a su efecto en el metabolismo lipídico: Los estrógenos elevan el HDL-colesterol y los triglicéridos, pero bajan el LDL-colesterol y la lipoproteína a. La adición de progestágenos bloquea la elevación del HDL-colesterol. La mejoría del perfil lipídico sólo explica parte de los efectos beneficiosos que los estrógenos ocasionan sobre el aparato cardiovascular en estas condiciones, aproximadamente como un 30 %.

En el endotelio vascular : También se ha descrito sus acciones sobre el endotelio vascular, al aumentar la producción de *prostaciclina* y *óxido nítrico* en el endotelio vascular. mientras que reducen la producción de tromboxano A2 en las plaquetas y de endotelina.

Sobre la coagulacón Los estrógenos en mujeres posmenopáusicas mejoran la sensibilidad a la insulina y previenen la elevación del fibrinógeno y del factor inhibidor de la activación de la plasmina, pero también bajan la antitrombina III y elevan los factores VII y X, lo que los hace neutros desde el punto de vista de la coagulación.

Otros efectos beneficiosos: Tienen un efecto bloqueante de los canales del calcio y, en cambio, abren los canales del potasio, tienen efecto antioxidante y facilitan la formación de colaterales. Por todo ello mejoran el riesgo cardiovascular. Sin embargo los progestágenos interfieren en los efectos sobre el óxido nítrico.

Efectos de los estrógenos a dosis «suprafisiológicas. Como las que contienen los preparados anticonceptivos:

- Disminución de la tolerancia a la glucosa, sobre todo si hay una secreción insuficiente de insulina por parte del páncreas.
- Aumento de triglicéridos y proteínas de baja densidad
- Aumento de los factores de coagulación.
- Estimulación de la síntesis de las proteínas de transporte de tiroxina, de andrógenos, cortisol y transcortina. Tambien del cobre y del hierro.

- Pueden originar colelitiasis al modificar la composición de la bilis.
- Pueden cambiar la capacidad secretora hepática, favoreciendo la retención de bilirrubina, y aumentando la secreción de enzimas.
- Incrementa la síntesis de renina y angiotensina y favorecen la secreción de aldosterona.
- Favorecen la síntesis de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y plasminógeno y disminuyen la actividad d la antitrombina III.

Características farmacócineticas

Los estrógenos se absorben bien por cualquier vía, incluidas la piel y la vagina

Los estrógenos naturales por vía oral sufren rápida inactivación intestinal y hepática por la acción de la 17b-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, se oxidan. Después de la administración de un estradiol por vía oral se ha calculada una tasa de estrógenos estrona/estradiol elevado con un índice de 3 a 5; por ello estudiada su biodisponibilidad se ha utilizado en la actualidad en ensayos cínicos controlados en el síndrome de Turner con resultados eficaces y seguros por esta vía de administración. Se fijan en el plasma a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas sexuales; todos ellos sufren conjugaciones para convertirse en glucurónidos (C3 y C16) y en sulfatos (C3), reduciendo así su actividad y facilitando su eliminación biliar y urinaria; en el intestino, el glucurónido se puede hidrolizar y el estrógeno se reabsorbe. Los efectos hepáticos son moderados. En algunos estudios se ha mostrado una elevación de los triglicéridos pero generalmente dentro del rango normal. Los efectos de los estrógenos naturales administrados por vía oral sobre el metabolismo lipidico y los factores de riesgo cardiovascular ha sido objeto de números estudios aunque la mayoría de ellos disponibles por el momento se ha hecho en mujeres menopáusicas y concluyen con un efecto favorable sobre las modificaciones del perfil lipídico, además varios estudios advierten de la ausencia de acción hipertensiva y así mismo un efecto favorable sobre la presión arterial. Tienen un efecto directo sobre la pared arterial. Por otra parte las alteraciones de los factores implicados en la hemostasis son muy reducidos a las dosis sustitutivas habituales. Podemos resumir que aunque exista un menor tiempo de utilización con la administración oral del 17-b-estradiol no se han evidenciado repercusiones clínicas desfavorables en la experiencia acumulada de estos años.

En cambio, por vía transcutánea o vaginal alcanzan niveles de estradiol en el intervalo de la fase folicular normal, con menor elevación de la estrona. Una forma moderna de administración de estradiol *es los parches transdérmicos* de estradiol, de superficies y contenidos diversos, que liberan lentamente la hormona y consiguen mantener niveles estables en plasma.

Los estrógenos sintéticos, tanto los esteroides como los no esteroideos, se metabolizan lentamente, resisten más que el estradiol la metabolización hepática y por ello *se emplean por vía oral*.

El *etinilestradiol,* estructura esteroidea, metaboliza lentamente en el hígado y por ello se ha utilizado con frecuencia en la inducción de la pubertad femenina.

Los estilbenos, estrógenos de estructura no esteroidea, pueden sufrir procesos de oxidación con formación de reactivos intermedios de tipo semiquinona y quinona, que pueden ser responsables de su acción teratógena y carcinógena. No se utilizan en la inducción del la pubertad femenina.

Para administración intramuscular se puede utilizar determinados ésteres arilo y alquilo que retrasan extraordinariamente la absorción parenteral; su acción se inicia lentamente, pero llega a durar varias semanas (valerato y cipionato de estradiol).

La metabolización de los estrógenos es estimulada por diversos inductores, entre los que destacan los barbitúricos y rifampicina.

Reacciones adversas de los estrógenos

Son dependientes de los factores siguientes: 1) La dosis es diferente cuando su utilización es a dosis fisiológicas y/o sustitutivas o a dosis supra-fisiológicas. 2) Tiempo de utilización y duración de tratamiento. 3) Administración exclusiva de estrógenos o administración asociada a progestágenos de forma cíclica. 4) El sexo de la persona que recibe la medicación.

En el *tratamiento sustitutivo,* las reacciones más frecuentes son las náuseas se dá en el 6-10 % de las pacientes y los vómitos pero no causan anorexia y desaparecen tras 1-2 semanas de tratamiento; se pueden evitar iniciando el tratamiento con dosis pequeñas. La hiperplasia endometrial aparece con una frecuencia del 12 %, con hemorragia uterina anormal si el estrógeno se administra de forma continuada y no asociado a un progestágeno; por ello es recomendable administrar los estrógenos de modo cíclico durante 21-25 días del mes, asociando progestágenos en los días 14 al 25. La

hiperplasia endometrial es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de adenocarcinoma de endometrio, com se ha podido comprobar cuando se han utilizado en mujeres con endometriosis o miomas uterinos al acelerar su evolución. Es frecuente también (12 % de las pacientes) la turgencia, tensión e hipersensibilidad en las mamas.

En las mujeres con cáncer de mama sensible a estrógenos o con cáncer de endometrio su uso está contraindicado. También puede acelerar la evolución de los melanomas y aumentar el riesgo de litiasis biliar. en pacientes

Dosis altas, como las que se emplean en el tratamiento de algunos cánceres de mama, producen náuseas de modo constante; si hay metástasis óseas, pueden provocar hipercalcemia. En el tratamiento del cáncer de próstata causan náuseas, ginecomastia y episodios de sofoco.

El *dietilestilbestrol* administrado a mujeres durante el primer trimestre del embarazo provoca modificaciones en el aparato genital de los fetos, que aparecerán varios años después del tratamiento: a) en las hijas: adenocarcinoma de vagina, adenosis vaginal y erosiones del cuello uterino; b) en los hijos: pueden aparecer quistes de epidídimo, criptorquidia y testículos hipoplásicos.

En la *terapéutica relacionada con la acción anticonceptiva,* las reacciones adversas pueden ser más intensas.

Utilización de los estrogénos

1. Fallo ovarico primario *congénito,* (síndrome de Turner o disgenesias gonadales, hermafroditismo y pseudohermafroditismo), o *adquirido* como ocurre en algunas mujeres con trastornos de la fertilidad, menopausia precoz o climaterio fisiológico. Puede ser también secundario a trastornos de origen hipotálamo-hipofisario. Es decir, siempre que haya alteración en el funcionamiento del ovario y consecuentemente deficiencia estrogénica.
2. Hemorragia funcional o alteraciones funcionales del endometrio, si hay un predominio de secreción estrogénica se utilizarán progestágenos y si por el contrario hay un predominio de los progestágenos se utilizaran los estrogénos. Actualmente se utilizan fármacos combinados como los anticonceptivos simples o los más actuales con tres tipos de grageas para variar la composición de estrógenos y progestagénos a lo largo de los 21 días que se ingieren así se acercan de forma más fisiológica al ciclo menstrual.
3. Dismenorrea, sino se logra controlar el dolor con analgésicos o antinflamatorios, se puede frenar la ovulación utilizando estrogénos o anticonceptivos simples o de tres composiciones variables en los 21 días de administración.

4. Cuando se precise de reposo ovárico por ejemplo en los hiperandrogenismos ováricos funcionales y/o síndrome del ovario poliquístico si la clínica es importante bien, en forma de oligomenorrea, dismenorrea, hemorragia funcional, hirsutismo y acné severo, y la paciente no desea una gestación. Actualmente se utilizan anticonceptivos de tres grageas por su adecuada y variable composición de estrógenos y progestágenos, tambien se pueden utilizar otros preparados asociando antiandrógenos y etinilestradiol, o progestágenos no derivados exentos de los efectos secundarios de exacerbaciones del hiperandrogenismo o las alteraciones del metabolismo lipídico o hidrocarbonado ue llevan los anavulatorios. Esto contribuye no sólo a regular el ciclo induciendo reglas por privación hormonal, sino tambien contrarrestar el incremento de riesgo de cáncer de endometrio y de ovario que es frecuente en las pacientes con esta patología.

PROGESTÁGENOS

Síntesis de los progestágenos

En la fase folicular del ciclo se sintetiza, la *progesterona* que es la hormona natural, en muy pequeña cantidad en las células foliculares; después de la ovulación, el cuerpo lúteo la produce y segrega en grandes cantidades- la producción de progesterona es de 2-3 mg/día antes de la ovulación y de 20-30 mg/día durante la fase lútea-. Para ello, la pregnenolona sigue la vía Δ^4, por lo que se convierte en progesterona y 17a-hidroxiprogesterona, bajo la acción estimulante de la LH. En otro contexto, durante las primeras semanas del embarazo, la progesterona se forma principalmente en el cuerpo lúteo, bajo la acción estimulante de la hCG, pero después lo hace en la placenta cuyas células trofoblásticas captan con enorme avidez las lipoproteínas LDL, las internan, hidrolizan los lípidos y utilizan el colesterol resultante para convertirlo en pregnenolona y progesterona.

La progesterona se forma también en la corteza suprarrenal, utilizando el mismo precursor, el colesterol, de una forma más constante bajo la influencia del eje CRF-ACTH-suprarrenal, cuando la pregnenolona sigue la vía Δ^4, y se convierte en progesterona y 17a-hidroxiprogesterona.

Los niveles sanguíneos de progesterona son de 1ng/ml en mujeres impúberes, mujeres en fase folicular y en varones, y ascienden a 5-20 ng/ml en la fase lútea; en el momento del parto llegan hasta 100-200 ng/ml.

Estructura química

La hormona natural es la *progesterona* que, al ser rápidamente metabolizada en el hígado, no es útil por vía oral. Existen múltiples derivados sintéticos con estructura esteroidea, obtenidos con el objeto de que puedan ser útiles por vía oral o de que actúen en forma depot durante varios meses. Puesto que muestran una gran relación estructural con los andrógenos (y en menor grado con los estrógenos), los derivados sintéticos pueden poseer, con diversa intensidad actividad progestágena, androgénica y estrogénica, o incluso actividad antagonista sobre alguno de estos receptores, Sus acciones, pues son polivalentes y no se ajustan a un patrón fijo. Se clasifican:

1. Derivados de la progesterona y 17a-hidroxipogesterona: por vía oral, acetatos de clormadinona, megestrol y medroxiprogesterona; por vía parenteral, acetato de medroxiprogesterona, acetofénido de dihidroxiprogesterona (algestona), caproato de hidroxiprogesterona y acetofenona.
2. Derivados de la testosterona: al añadir grupos alquilo en C17 confiere actividad progestágena y son eficaces por vía oral: etisterona y dimetisterona.
3. Derivados de la 19-nortestosterona: carecen del grupo metilo propio de la testosterona en posición C19. Aunque la 19-nortestosterona e inactiva, al añadirse un grupo etinilo en la posición Cl7 origina sustancias con menor metabolismo hepático, pero activas por vía oral: la *noretindrona* o *noretisterona***,** el *noretinodrel* y el *acetato de etinodiol***.** La *tibolona* es un derivado del noretinodrel. Otros derivados tienen un grupo etilo en posición C13 (13-etil-gonanos), entre los que se encuentran el *levonorgestrel,* (derivado del noretinodrel), el *desogestrel***,** el *gestodeno* y el *norgestimato***.** El desogestrel y el norgestimato son profármacos cuyos metabolitos activos son el 3-ceto-desogestrel y el levonorgestrel, respectivamente. Finalmente existe un derivado 13-metil-gonano con un grupo cianometilo en posición C17, el *dienogest***.** La supresión del grupo oxi en C3 origina el grupo de los estrenoles: *alilestrenol* y *linestrenol***,** que también poseen sustitución en C17.
4. Derivados de la 19-norprogesterona: *nomegestrol***.**

Papel de los progestágenos

A nivel del útero previamente preparado por los estrógenos influye en:

- La producción del endometrio secretor. Cuando no se ha producido una suficiente estrogenización espontánea y/o farmacológica tiene un efecto

contrario sobre el endometrio, de atrofia. Con el descenso de los niveles de progesterona bien de forma fisiológica como ocurre a lo largo del ciclo menstrual o con progestágenos sintéticos se produce el desprendimiento de la mucosa del endometrio; el descenso de los niveles de progesterona es el medio más eficaz para producir la menstruación o hemorragia uterina.
- Durante el embarazo influye en la disminución de la motilidad uterina; sin embargo en la trompa al aumentar la actividad de las células ciliares facilita el paso del óvulo.

En las glándulas endocervicales :

- Estimulación de la secreción de moco cervical.

En el tejido mamario junto con los estrógenos influye en:

- Crecimiento del lóbulo alveolar mamario por el crecimiento de los acciones glandulares.
- Al finalizar el embarazo al descender los estrógenos y progestágenos con la acción de la prolactina se produce la lactación.
- *En el SNC:*
- Actúa sobre ciertos núcleos encefálicos, influyen en:
  Aumento de la ventilación pulmonar.
  Aumento de la temperatura corporal en la segunda fase del ciclo menstrual.
- En el eje hipotálamo-hipofisario inhibe la liberación del GnRH y su posterior influencia en la secreción de LH de la hipófisis.

Como antagonista de la aldosterona

- Disminución de la retención de sodio.

Gestágenos sintéticos

La progesterona al no ser eficaz por vía oral promovió la síntesis de otros compuestos de diferente actividad biológica en cuanto a su potencia estrógenica, androgénica y propiamente progestágena. Los podemos clasificar:

Sin actividad androgénica. *El acetato de medroxiprogesterona* y de *megestrol* tienen una afinidad por el receptor similar a la progesterona pero son más potentes, tienen también actividad estrogénica.

Con poca actividad androgénica. *El gestodeno* se considera el gestageno sintético más potente pero con, con muy poca actividad androgénica, sin actividad estrogénica y con una pequeña actividad antialdosterónica (efectos muy similares a los de la progesterona natural). El *norgestimato* y el *desogestrel* tienen muy poca actividad androgénica.

Con actividad androgénica. El *dienogest* y el *nomegestrol* tienen actividad progestágena y antiandrogénica, a diferencia de los otros progestágenos derivados de la 19-nortestosterona. La *noretindrona* muestra gran actividad progestágena, tiene actividad androgénica pero tambien muestra *actividad antiestrogénica.*

La *tibolona* combina efectos estrogénicos, androgénicos y progestágenos.

Con actividad antiandrogénica. El *norgestrel* presenta buena actividad progestágena y poderosa acción antiestrogénica y androgénica.

Características farmacócineticas

Como se ha citado anteriormente la progesterona es ineficaz por vía oral, se debe administrar en soluciones oleosas y por vía parenteral, así mantiene su ación sobre los tejidos aunque tienen un aclaramiento plasmático rápido; su metabolito principal es el pregnandiol que se elimina mayormente por orina.

TABLA 2. – Características de los principales gestágenos

	??? endometrial	*???* estrogénica	*???* antiestrogénica	*???* androgénica	*???* antiandrogénica	*???* glucocorticoidea	*???* mineralocorticoidea
Clormadinona	+	—	+	—	+	+	—
Dienogest	+	—	+	—	+	—	—
Gestodeno	+	—	+	+*	—	–	—
Levonorgestrel	+	—	+	+	—	—	—
Linestrenol	+	+	—	+	—	—	—
Nomegestrol	+	—	+	—	+	—	—
Noretisterona	+	—	+	+	—	—	—
Norgestrel	+	—	+	+	—	—	—
Progesterona	+	—	+	—			+

*Mínima a dosis anticonceptivas. Modificada de J. Flórez, *Farmacología humana.*

Los progestágenos sintéticos son activos por vía oral, por su preparación y características el más utilizado es el acetato de medroxiprogesterona sobre todo al comienzo tras la inducción de la pubertad con estrógenos, en un intento de reproducir la función hormonal del ovario cuando no es posible de forma espontánea. Hay preparados en solución como el enantato de noretisterona de acción lenta que prolongan su acción durante 2 o 3 meses.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas se relacionan con su acción androgénica, apareciendo acné, hirsutismo y aumento de peso. Cuando se emplean para regular las alteraciones menstruales, pueden producir retrasos de la menstruación, menor flujo menstrual, disminución de la líbido, tendencia al sueño, atrofia de la mucosa vaginal y candidiasis.

Mención aparte merece su utilización en las primeras semanas del embarazo, sobre todo a partir de la 14 semana de gestación por la masculinación del feto si es femenino. En la actualidad se dispone de preparados sintéticos sin actividad androgénica e incluso con actividad antiandrogénica.

Los derivados 17-alquilo de la testosterona pueden originar alteraciones hepáticas.

Utilización de los progestágenos

1. En diversas situaciones en las que es preciso utilizar los estrógenos de forma continuada, es necesario completar la terapéutica con un progestágeno para evitar la hiperplasia endometrial como ha sido anteriormente citado.
2. *Hemorragia funcional uterina.* Aunque puede aparece en cualquier fase de la vida de la mujer, es más frecuente en adolescentes o púberes que aún no han regularizado su ciclo o en torno a la perimenopausia. Es debido a una alteración de la cronología secretora de los estrógenos y progestágenos del ovario y que produce hipertrofia endometrial, como se ha explicado anteriormente para su tratamiento depende de la preponderancia de la secreciónn estrógenica o de los progestágenos. Para detener la hemorragia en lugar de progestágenos solos se puede emplear una asociación de estrógeno y progestágenos (anticonceptivos).

3. *Dismenorrea*. Se administran *e*n asociación con estrógenos para inhibir la ovulación (anovulatorios), aunque se ha de intentar primero el tratamiento sintomático con analgésicos antinflamatorios como se ha citado con anterioridad al hablar de la utilidad de los estrógenos.
4. Para *reposo ovárico en los hiperandrogenismos* ováricos funcionales y/o síndrome del ovario poliquístico tal y como se explico con anterioridad
5 *Situaciones que se precise reposo ovárico como endometriosis.* Se emplean los progestágenos, también un antiandrógeno de acción débil el *danazol* o los análogos de GnRH.
6. *Cáncer de endometrio* si tienen receptores de progesterona responderan en un porcentaje alto al tratamiento con algún progestágeno.
7. *Abortos espontáneos.* Los progestágenos son útiles en los casos en que el aborto se debe a una insuficiencia del cuerpo lúteo, pero pueden resultar peligrosos si la administración del progestágeno se prolonga y actúa sobre el feto, con más riesgo si es femenino y a partir de la 14 semana de gestación por la masculinación del seno urogenital.
8. *Anticoncepción.*
9. *Prueba funcional.* La administración de acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg una o dos veces al día por vía oral durante 5 –10 días) sirve para valorar si existe secreción estrogénica adecuada en mujeres amenorreicas. Si al suspender el progestágeno se produce una menstruación en 7- 10 días, quiere decir que el útero estaba preparado y suficientemente estrogenizado. Por el contrario si no se produce la menstruación aún no se ha conseguido la tasa adecuada y hay una deficiencia de la estrogenización.

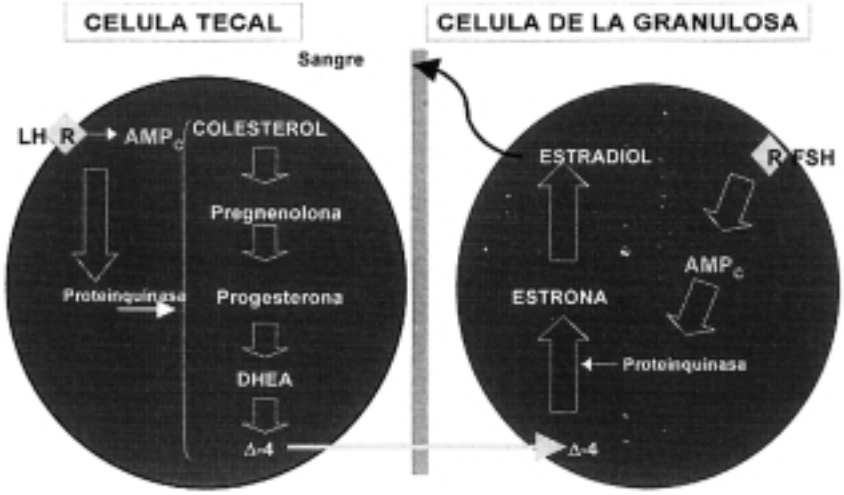
Andrógenos

Síntesis y Estructura química

1. El principal andrógeno es la *testosterona* (su estructura es de 19 C con dos grupos metilo en posiciones 18 y 19, y doble enlace en 4-5), que se produce en las células de Leydig del testículo, la síntesis sigue la vía Δ^5; la pregnenolona se convierte en 17a-hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona, androstenodiol y testosterona. El estímulo proviene de la LH segregada por la hipófisis; la testosterona circulante, a su vez, ejerce una acción negativa sobre la GnRH hipotalámica y la LH hipofisaria. En los tejidos andrógeno-dependientes, la testosterona es reducida por la

5a-reductasa a *dihidrotestosterona* (DHT) en el retículo endoplásmico y el núcleo; la DHT es más potente que la testosterona, pero su concentración plasmática es muy baja.

2. Existen otros andrógenos naturales con actividad débil; los principales son los precursores**:** *androstendiona* y el andrógeno de origen suprarrenal *deshidroepiandrosterona.*
3. Los andrógenos son sintetizados también en otros órganos, como ovario, corteza suprarrenal y placenta, en la forma de precursores que posteriormente se convierten en andrógenos activos en los tejidos periféricos: hígado, piel y tejido adiposo. Las *células de la granulosa del ovario* aunque fundamentalmente producen estrógenos, progesterona y 17 a-hidroxiprogesterona durante la fase folicular, la pregnenolona sigue también la vía de los Δ^5 para formar 17a.-hidroxipregnenolona y andrógenos como: *dehidroepiandrosterona, androstenodiona* y *testosterona,* la cual sufre el proceso de aromatización del anillo A del esteroide con pérdida de C19, para convertirse en el estrógeno *17b-estradiol*; Las *células de la teca* producen progesterona, 17 a- hidroxipogesterona y *androstendiona y* durante la fase luteínica persiste la secreción de 17b-estradiol a partir de la producción de androstendiona y testosterona en las células tecales estimuladas por la LH; los andrógenos difunden a las células de la granulosa, donde sufren la aromatización correspondiente. (Fig.1).



4. En la corteza suprarrenal, los proandrógenos son la dehidroepiandrosterona y la androstendiona. En *mujeres los andrógenos* producidos por el ovario y la suprarrenal alcanzan 0,25 mg, siendo los niveles plasmáticos de 15-65 ng/dl.
5. Se han producido derivados esterificados en el grupo 17-hidroxilo de la testosterona, con el fin de prolongar o retrasar su absorción a partir del depósito intramuscular: *propionato, buciclato*, *enantato* y *cipionato de testosterona.*
6. Andrógenos sintéticos son la mesterolona y los derivados 17a-alquilados, entre los que destacan la *metiltestosterona* y *fluoximesterona*; todos ellos son eficaces por vía oral porque resisten mejor la metabolización hepática.
7. Existen derivados en los que diversas modificaciones de la molécula han reducido la actividad androgénica, manteniendo la actividad anabolizante; entre ellos se en cuentran: la *nandrolona* (fenpropionato y decanoato), la *oximetolona*, la *oxandrolona*, el *etilestrenol*, el *estanozolol*, la *testolactona* y la *dromostanolona.*

Papel de los andrógenos en la mujer

— Los andrógenos sirven como substrato para la producción de estrógenos.
— Tienen una actuación en los receptores de la granulosa, como mediadores.
— Promueven actividad aromatasa en la granulosa, tras el estimulo de LH y FSH
— En ausencia de gonadotropinas disminuyen el peso del ovario promoviendo la atresia folicular.
— Si hay un incremento pueden disminuir los receptores estrogénicos del ovario.
— Desarrollo de vello pubiano, axilar, vello corporal, modificación de la voz.
— Producen proliferación de los condrocitos en los cartílagos de crecimiento; influyen en el cierre de las epífisis.
— Intervinen en la formación de la masa ósea.
— Estimulan el desarrollo muscular.
— Estimulan la secreción de las glándulas sebáceas, que al condensarse producen el acné.

— Dentro de la acción anabolizante a nivel del metabolismo provocan retención de nitrógeno y sodio, potasio, cloro azufre.

Reacciones adversas de los androgénos en la mujer

Al producir virilización es un inconveniente si se incrementa su secreción o se forman muy precozmente ya que inducirá una pseudopubertad precoz y cierre prematuro de epífisis óseas, con repercusión en la talla final y/o secundariamente una pubertad precoz central por estímulo del gonadostato. Los síntomas de la virilización pueden ser hirsutismo, gravedad de la voz, acné, alopecia, desarrollo exagerado de la masa muscular, agrandamiento de clítoris o irregularidades menstruales por inhibición de gonadotropinas. Recuérdese que algunos progestágenos poseen propiedades androgénicas. El acné y el vello labiofacial pueden ser los primeros síntomas de sobredosificación, tambien pueden provocar un comportamiento agresivo.

A dosis normales, también pueden aumentar la retención de líquidos en pacientes con síndromes edematosos (insuficiencia cardiaca, cirrosis, etc.). Es preciso recordar que los anabolizantes mantienen cierta capacidad androgénica.

Administrados a mujeres embarazadas pueden provocar masculinización de fetos femeninos.

¿CUÁNDO TRATAR?

A la hora de elegir la edad de inicio de la terapia sustitutiva hay que tener presente la edad de la paciente, datos clínicos y hormonales. Teniendo en cuenta que los esteroides sexuales son necesarios:

— Para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, si no están presentes a una edad apropiada la diferencia apreciada en cuanto al desarrollo con alteración del esquema corporal dificulta la convivencia con otras púberes con desarrollo normal y puede acarrear trastornos psicológicos con aislamiento y agresividad.
— La formación de la masa ósea que abarca desde el periodo prenatal hasta los 20 años. Trabajos recientes han demostrado que la masa ósea aumenta notablemente en la pubertad el nivel máximo se adquiere hacia los 16

años, alrededor de 2 años después de las primeras reglas. Aún no se ha determinado la mínima dosis de estrógenos necesaria para mantener la formación y/o evitar la pérdida de la masa ósea porque se sabe que dosis bajas de estrógenos influyen ya desde la época fetal y a lo largo de la infancia en la formación de masa ósea, tal y como se ha demostrado en la literatura cuando se compara la densidad mineral ósea de niñas adolescentes con pubertad espontánea y normal, con niñas con síndrome de Turner o en las que ha sido preciso inducir la pubertad. Tambien, es conveniente insistir sobre el aporte de calcio de la dieta y en la practica del ejercicio físico por su efecto beneficios sobre la formación de la masa ósea.

— Los estrógenos tienen un efecto bifásico sobre el crecimiento, lo estimula a dosis bajas pero tiene un efecto inhibitorio a dosis altas al parar la formación de condrocitos. Dentro de los esteroides sexuales se ha definido los estrogénos como los más influyentes en el cierre de las epífisis. Por tanto si las mujeres que necesitan terapia sustitutiva tienen asociados problemas de crecimiento (déficit asociado de hormona de GH y/ o síndrome de Turner) es importante considerar a qué edad y con qué talla se debe iniciar el tratamiento para no perder la capacidad de alcanzar una buena talla final. Se habla incluso de esperar a finalizar el crecimiento, pero puede ser excesivo si tenemos en cuenta los aspectos citados con anterioridad en cuanto a desarrollar los caracteres sexuales secundarios.

Un aspecto importante es tener en cuenta la edad biológica de la paciente, de ahí la importancia de considerar para el comienzo de la inducción de la pubertad la maduración ósea y no la edad cronológica. Parece que existe un consenso de comenzar a utilizar los estrógenos como terapia sustitutoria a una edad ósea superior a los 11 años y con dosis pequeñas de estrógenos, que luego se aumentan hasta dosis más altas, para finalmente asociar progestágenos.

¿CÓMO TRATAR?

Los aspectos a considerar son:

— Inducción de la pubertad
— Terapia cíclica
— Terapia continua
— Fertilidad

Inducción de la pubertad. Consideraciones para el tratamiento

En las mujeres el tratamiento de elección para iniciar la pubertad son los estrógenos. No está indicado el tratamiento con HGC ni en el inicio ni posteriormente, una excesiva estimulación tiene efectos adversos como son: aumento del tamaño de los ovarios con aparición de quistes e incluso rotura ovárica con un cuadro de abdomen agudo, ascitis, oliguria, insuficiencia renal, hemoconcentración, hipercoagulabilidad

En los hipogonadismos hipogonadotropos se puede realizar una estrogenización empleando el GnRH en los defectos localizados en el hipotámo, para ello de igual forma que en los varones se requiere la utilización de una bomba de infusión continua, mediante inyección subcutánea, iniciándose con dosis bajas**,** 75-100 ng/kg/bolo, hasta alrededor de 2 mg por pulso, durante la noche; de forma paulatina se eleva la dosis y se va extendiendo la administración por el día, para ser eficaces se dan cada 60 o 120 minutos, y se ajusta según los días correspondientes del ciclo. Aunque es la forma más fisiológica de plantearse el tratamiento sustitutivo plantea dificultades técnicas. Con esta pauta de tratamiento se debe realizar un seguimiento clínico, hormonal, de la citología vaginal, de los órganos genitales internos útero y ovarios mediante ecografía pélvica, se puede conseguir un tamaño ovárico igual al de las mujeres eugonadales. Por las dificultades técnicas y posibilidades de manejo se emplean tambien los estrógenos para inducir la pubertad, y esta terapia se reserva más para conseguir la fertilidad junto con la terapia de gonadotropinas: LH 75 U/día, FSH 75-150 U /día, indicada cuando las mujeres tienen escasa o nula reserva hipofisaria. Si la función de la hipófisis es adecuada el tratamiento de elección es la GnRH pulsátil. Existen otras pautas de tratamiento diferentes para lograr la fertilidad, utilizando HCG, HMG (FSH y LH de mujeres con menopausia), cuando hay dificultades técnicas o clínicas para la administración de GnRH de forma pulsátil- que no son objeto de este trabajo.

En los hipogonadismos hipergonadotropos al presentarse un fallo ovárico sólo cabe el tratamiento con *esteroides gonadales*. Para reproducir la función del ovario debemos tratar con estrógenos, progesterona y aunque los andrógenos tambien juegan un papel importante, se suponen como suficientes los provenientes de la glándula suprarrenal, excepto si hay un trastorno sobreañadido de múltiples déficit, hormonales (panhipopituitarismo), si se asocia el hipogonadismo a una insuficiencia suprarrenal, puede

ser necesario añadir pequeñas dosis de andrógenos para que se desarrolle el vello pubiano.

— Las niñas hasta llegar la pubertad pueden tener leucorrea dado que los estrógenos favorecen el mantener la vagina con un pH ácido que evita infecciones recurrentes con frecuencia por estreptococos, si estos episodios de leucorrea son recuentes, debe ser descartado cuerpos extraños o problemas de manipulación que conlleva infecciones severas, si se utilizan estrógenos para mejorar las condiciones de la vagina y evitar las infecciones en aplicación tópica al absorberse por esta vía puede aparecer telarquia precoz por lo que con higiene corporal y tratamiento antibiótico que cubra al estreptococo es suficiente.
— La vaginitis atrófica de la mujer posmenopáusica puede de ser tratada con estrógenos en aplicación tópica, aunque también se pueden absorber por esta vía.
— Si no se puede administrar estrógenos por la existencia de tumores estrógeno-sensibles, los síntomas vasomotores de la menopausia pueden mejorar con progestágenos y la osteoporosis con otras medidas.

La terapia a plantear es diferente si la mujer tiene útero o no

Estrógenos

El tratamiento de elección para iniciar la pubertad recae en los estrógenos. 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. Existen diversa pautas citaremos las más utilizadas:

— 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 a dosis bajas; 50 ng/ kg/ día, para elevarla en 3 a 6 meses a 75-100 ng/ kg/ día, 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 ósea. Con valoración diferente en ciertas situaciones cuando hay talla baja y/o tratamieto asociado de GH, como el síndrome de

Turner. Tras un tratamiento de 2 a 3 años con las dosis citadas se aconseja duplicar la dosis de etinili-estradiol anualmente hasta la menarquia.

— Sobre la utilización del 17-b-estradiol hay diferentes protocolos, 2 mg por día de etinilestradiol , que podría correspoder a 50 ng/kg/día podría ser equivalente a 0,2 mg por día de 17-b-estradiol; la dosis inicial se va aumentando, a los 6-12 meses 0,5 mg al día de 17-b-estradiol de forma continua.

Terapia cíclica

— Desde los 12-36 meses la administración podría ser cíclica de estrógenos 1mg de 17-b-estradiol, cuando se haya conseguido un aceptable desarrollo mamario; a los dos años del iniciado el tratamiento, continuado con estrógenos tal y como se ha indicado anteriormente se aconseja asociar progestágenos para hacer una descarga del endometrio en forma de menstruación que se explicara más adelante, o bien emplear anovulatorios con bajas dosis de estrógeno,

— 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) y un beneficio en el sistema cardiovascular.

Terapia continua

— En una mujer adulta, la dosis media recomendada de estrógenos es de 0,625 mg/día de estrógenos conjugados o sus equivalentes (0,02 mg/día de etinilestradiol, 1mg/día de 17b-estradiol micronizado o un parche de 50 mg de 17b-estradiol cada 3 días y medio).

— A estas dosis, los estrógenos ejercen efectos beneficiosos en la prevención de la osteoporosis y de la cardiopatía isquémica, aunque pueden aumentar algo el riesgo de cáncer de mama, por lo que es obligatoria una revisión periódica de la mama. Estaría contraindicado en mujeres de alto riesgo para el cáncer de mama.

Progestagénos

Para las mujeres con útero, los estrógenos deben asociarse siempre a progestágenos, que no impiden los efectos beneficiosos de los estrógenos so-

bre la masa ósea, pero puede atenuar alguno de sus efectos sobre el aparato cardiovascular, de ahí que son preferibles aquéllos con menor efecto sobre los lípidos plasmáticos, aunque es probable que los progestágenos de última generación, carentes de efectos androgénicos, también sean adecuados. Existen diversas pautas:

— Con acetato de medroxiprogesteróna comenzando con 5-mg/ día durante 10 días, sino se produce la hemorragia uterina puede considerarse que la estrogenización del útero no es suficiente. Puede continuarse este tratamiento con, en forma ciclíca, etinil-estradiol de 100-200 ng/kg/día y asociar los días 12 o 14 al 25 el acetato de medroxiprogesteróna 5-10 mg/día, descansando una semana, al suspender la medicación se produce el sangrado uterino, pero también pueden aparecer síntomas menopáusicos por lo que tambien se utiliza una pauta que combinan los estrógenos diariamente y los últimos 10 días se añade el acetato de medroxiprogesteróna 5-10 mg/día, así se puede continuar varias semanas.También se emplea la noretisterona.
— En mujeres posmenopáusicas, la utilización de gestágenos 14 días cada 3 meses ha demostrado que previene la hiperplasia endometrial causada por estrógenos de administración diaria. También ha demostrado su eficacia en este sentido una pauta que combina estrógenos diarios con acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/día) de forma continua o la a tibolona o el noretindrona o el acetato de noretindrona según estén presentes otra patología asociada, endometriosis, cáncer de endometrio que no serán comentadas al alejarse de nuestro cometido.

Andrógenos

1. Oxandrolonta (0,05mg-0,1 mg /kg/ día). Se ha utilizado preferentemente en el síndrome de Turner a las dosis citadas, cuando no se podía tratar a estas pacientes con GH dio algún resultado al mejorar discretamente la talla final, pero con el empleo de GH y utilizándola comparativamente, sola, asociada a GH, GH sola, GH con pequeñas dosis de estrógenos se ha visto que lo más eficaz para conseguir una adecuada talla final es comenzar tempranamente el tratamiento con GH y utilizarse a la dosis adecuada, retrasando el empleo de estrógenos cuando la edad ósea supere los 12 años. Tambien se ha visto que el tratamiento con oxandrolonta si se prolonga en el tiempo tiende a la masculinización con aumento de la

masa muscular, últimamente se ha aconsejado cuando el tratamiento con GH a las dosis precisas es poco eficaz; se administrara antes de la edad propia de la pubertad fisiológica es decir sobre los 8-9 años para posteriormente suspenderla e introducir los estrógenos

2. DHEA-S, aunque es necesaria si hay un fallo ovárico y/ de las gonadotropinas hipofisarias o si se asocia a insuficiencias suprarrenales, pero no es efectiva.
3. Se pueden utilizar los progestágenos con efecto androgénico como la noretisterona 1 mg/día en los 10 primeros días de cada mes.

Síndrome de Turner

Se merece una consideración aparte esta entidad dada su frecuencia (algunas poblaciones tan alta como 16: 100.000 habitantes como en Suecia, pero en otras poblaciones una frecuencia también alta de 8-11:100.000) y la alta posibilidad que exista una insuficiencia ovárica primitiva responsable del no desarrollo de la pubertad (80 % de las pacientes no tienen la pubertad de forma espontánea) afectando al pico de crecimiento y la esterilidad (solo el 1 % de ellas van a tener van a tener fertilidad), hechos que se relacionan con las características citogenéticas de cada paciente) si el defecto genético se encuentra localizado en le brazo corto del cromosoma X el problema se relacionara con la talla, y si afecta al brazo largo del cromosoma X el problema radicará en la función ovárica

El beneficio terapéutico que se puede obtener cuando se maneja correctamente y de forma temprana la hormona de crecimiento con ello se ha conseguido incrementos de pronóstico de talla final importantes, esto nos obliga a plantearnos tambien de forma muy precisa cuándo y cómo se debe iniciar la inducción de la pubertad con estrógenos para no modificar el beneficio terapéutico que se obtiene con la GH en cuanto a talla final, cuando no exista la pubertad espontánea que ocurrirá si las gónadas contienen suficientes células germinales a la edad puberal y no se ha producido una atresia más severa al nacimiento o en las primeras semanas de vida; en la mayoría de los casos su número es insuficiente para mantener la función ovárica posterior.

Tambien considerar la potencial osteopenia y que los estrógenos probablemente pueden aumentar la frecuencia de hipertensión y la sobrecarga ponderal efectos que ahora se ven aminados al manejarse de forma más precisa el tratamiento estrogénico.

Los datos recogidos de la literatura en cuanto al beneficio de la talla final son variables desde muy positivos hasta muy poco eficaces, haciendo una crítica general a algunos de ellos, no siempre se ha tenido en cuenta la talla genética, la secreción deficitaria o no de GH, la edad de comienzo del tratamiento con GH, la dosis, la forma de administración diaria o alterna de la GH como se hacía inicialmente, la terapia asociada a oxandrolona o a estrógenos a dosis altas o muy precozmente y el método empleado en el calculo del pronóstico de talla final y de la valoración de la edad ósea. En la actualidad los estudios genéticos del gen SHOX y otros genes del brazo corto del cromosoma X nos ayudaran al abordaje de esta problemática.

A modo de ejemplo pueden citarse los trabajos de:

1.- *Vanderscchueren - Londeweyckx M and y cols.* En dos grupos de pacientes con sídrome de Turner, en cuanto al cariotipo similares, recibieron tratamiento durante un año con GH aislada (grupo 1) y asociada a pequeñas dosis de etinil-estradiol 25 ng/kg/día (grupo 2). Inicialmente los dos grupos tenían unas características muy similares pero al año fue más significativa el incremento del crecimiento de forma siginificativa en el grupo 2:

Grupo 1 edad 11.3 ± 2.4 años . La V d C= 3.8±1.1 cm/año, paso a 7,5 ±1 cm . La SDS de la talla-0,2 ± 0,9 paso a SDS de +0,6. ±1,0.

Grupo 2 edad 11.6 ± 2.9 años . La V d C= 3.84±1.0cm/año paso a 8,1 ±1,6 cm . La SDS de la talla-0,2 ± 1,0 paso a SDS de +0,7 ± 1,1

Problemas: se acelero edad ósea y el desarrollo de mamas fue precoz en los síndromes de Turner que recibieron estrógenos, aunque fueran dosis bajas.

2.- *Chernausek SD. and y col.* En 60 pacientes valoraron dos grupos:

— 26 (EC 9,6±1,0)(EO 8,3 ±1,2)(104,3-128,7 cm al inicio). Ganan talla final 5,1 ±3,6cm. Inicio de terapia estrogénica a los 12 años.
— 29 (EC 9,4±0,9,0)(EO 8,0 ±0,9)(106,9-131,2cm al inicio). Ganan talla final 8,4 ±4,3cm**.** Inicio de terapia estrogénica 15 años.

Los estrógenos utilizados en este estudio fueron estrógenos conjugados «Fremarin» 0,3mg/día, a los 6 meses aumentaron la dosis a 0,625 mg/día. Al año asociaron progesterona 10mg para inducir la hemorragia uterina

Conclusión: Es evidente el incremento del crecimiento en cuanto a talla final con el retraso en el inicio de la estrogenización

¿CUÁNDO FINALIZAR LA TERAPIA CON ESTEROIDES GONADALES?

— Hasta la edad teórica de la menopausia, todas las mujeres hipogonadales deben recibir terapia sustitutiva al menos hasta la edad teórica de la menopausia. En el periodo posmenopáusico deben recibir tratamiento las que presentan síntomas menopáusicos u osteoporosis, si no tienen *contraindicaciones.* Otras posibles indicaciones son la hipercolesterolemia y el hiperparatiroidísmo primario asintomático.
— Deben someterse a controles periódicos: Controles de mama con palpación, de la vesícula biliar y monitorización de la tensión arterial, del metabolismo de lípidos, de la glucosa, parámetros tiroideos, pruebas hepáticas, con especial atención en las pacientes con síndrome de Turner, esta demostrado una menor longevidad y mayor osteoporosis y riesgo de fracturas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amado JA, Flórez J. Hormonas sexuuales:estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales.En: Flórez (ed): Farmacologia humana. Barcelona, *Macsson .1997; 50: 867- 890*.
2. Bahrach BE, Smith EP. The role of sex steroids in bone growth and developement:evolving new concepts. *Enndocrinologist 1996; 6:362-368.*
3. Carrascosa A, Terradas Gussinye M, Yeste P, Audi L, Vicens-Calvet E. Spontaneous but not induced puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J. Bone Miner Res 2000;15: 2005-2010.*
4. Chernausek S D, Attie K.M, Cara J.F, Rosenfeld R.G, Frane J, and the Genentech, Inc., Collaborative Study Group. Growth hormone therap of Turner syndrome : the impact of age of estrogen replacement on final height. *J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2339-2440.*
5. Cisternino M, Nahoul K, Bozzola M, Grignani G, Perani G, Sampaolo P, Roger M, Severi F. Transdermal estradiol subsstitution therapy for the inductrion of puberty in female hypogonadism. *J. Endocrinol.Invest. 1991;14: 481-488.*
6. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S. Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J. Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2570-2577.*
7. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J. Clin Epidemiol 1998; 51: 147-158.*
8. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, Christiansen JS. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner´s syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care 1998; 21: 1062-1070.*
9. Gibson J.B. Gonadal function in galactose intoxicated animals . *Eu J Pediatr 1995*; *154 (2): 14-20*

10. Heinrichs C, Bourguignon J.P. Treatment of Delayed Puberty and Hypogonadism in Girls. *Horm Res 1991;36: 147-152*
11. Johnston D.I, Betts P, Dunger D, Barnes N, Swift PGF, Buckler J.M. H, Butler G.E. A multicentre trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome:near final height analysis. *Arch Dis Child. 2001;84:76-81.*
12. Klein K.O, Baron J, Barnes K.M, Pescovitz O.H, Cutler G.B, Use of an Ultrasensitive Recombinant Cell Bioassay to determine estrogen levels in girls with precocious puberty treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metb 1998; 83:2387-2389.*
13. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs 1996; 51: 188-215.*
14. Lanes, R, Gunczler P, Esaa S, Martinis R, Villaroel O, Weisinger J.R, Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome. and previously normal bone density. *Fertil Steril 1999;72:896-899.*
15. Lee P.A, Witchel S.F, The influence of estrogen on growth. *Current Opinion in Pediatrics 1997; 9:431-436.*
16. Lonning PE, Johannessen DC Treatment of breast cancer with aromatase inhibitors. *Drugs Today 1991; 27:117-132.*
17. Massa G, Maest M,Heinrichs C, Vandeweghe M, Craens M, Vanderscchueren - Londeweyckx M. Influence of spontaneous or induced puberty on the growth promoting effect of treatment with growth hormone in girls with Turner's syndrome. *Cl. Endocrinol. 1993;38:253-260.*
18. Naeraa, RW, Nielsen J, Pedersen IL, Sorensen K. Effec of oxandrolone on growth and final heingt in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand 1990; 79:784-789.*
19. Naeraa RW, Eiken M, Legarth EG, Nielsen J. Prediction of final heigth in Turner's syndrome. A comparative study. *Acta Paediatr Scand 1990; 79: 776-783.*
20. Naeraa RW, Nielsen J. Standards for growth and final heigth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scahnd 1990; 79:182-190.*
21. Naeraa RW, Brixen K, Hansen RM Hasling C, Mosekilde L, Andressen JH, Charles P, Nielsen J. Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness, and bone turnover. *Calcif Tissue Ins 1991; 49: 77-83.*
22. Naeraa RW, Nielsen J, Kastrup KW. Growth hormone and 17 beta-oestradiol treatment of Turner girls-2 year results. *Eur J Pediatr 1994; 153: 72-77.*
23. Naera RW, Gravholt CH, Kastrup KW, Svenstrup B, Christiansen JS. Morning versus evening administration of estradiol to girls with turner syndrome receiving growth hormone: impact on growth hormone and metabolism. A randomized placebo-controlled crossover study. *Acta Paediatr 2001; 90: 526-531.*
24. Rongen-Westerlaken C, Corel L, van den Broeck J, Massa G, Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Naeraa RW, Wit JM. Reference values for heigt, height velocity and weight in Turner's syndrome. Sweedish Study Group for GH treatment. *Acta Pediatr 1997; 86: 937-942.*
25. Riggs BL Tibolone as an alaternativa to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. *J. Clin endocrinol Metab 1996; 81:2417-2418.*
26. Rosenfeld R.G, Update on growth hormone therapy for Turner's syndrome.*Acta Pediatr Scand 1989;356:103-108.*
27. Rosenfield R.L, Perovic N, Devine N, Mauras N, Moshang T, Root A.W, Sy J.P.Optimizing Estrogen Replacement Treatment in Turner Syndrome. *Pediatrics 1998; 102: 486-488.*
28. Ross, J L, Long L.M, Skerda M, Cassoria F, Kurtz D, Loriaux D.L, Chtler G. B, Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. *J. Pediatr 1986;109:950-953.*

29. Rubin K, Turner Syndrome and Osteoporosis: Mechanisms and Prognosis. *Pediatrics 1998;102:481-485.*
30. Snyder PJ. Clinical use of androgens. *Annu Rev Med 1984; 35:207-217.*
31. Taxel P, Prestwood KM. Estrogen for the preventuion and treatment of osteoporosis: intervention in the older woman. *Endocrinologist 1996; 6:179-185.*
32. Vanderscchueren - Londeweyckx M, Massa G, Maes M, Craen M, van Vliet G, Heinrichs C, Malvaux P,. Growth -promoting effect of growth hormone and low dose etinilestradiol in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:122-126.*
33. Van Teunenbroek A, Stijnen T, Otten B de Muinck Keizer-Schrama S, Naeraa RW, Rongen-Westerlaken C, Drop. A regression method including chronological and bone age for predicting final heigth in Turnrer's syndrome, with a comparison of existing methods. *Acta Paediatr 1996; 85: 413-420*

9

Hipogonadismo en el varón: concepto, clasificación y etiología

M.ª D. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

CONCEPTO

El hipogonadismo en el varón se define como la incapacidad del testículo para realizar sus funciones: de acuerdo a la edad del sujeto, producir testosterona (T), espermatozoides o ambos (1).

La testosterona es una hormona que afecta a muchos tejidos del organismo. Algunos de sus efectos, como la diferenciación sexual son tiempo-dependientes y no reversibles. Otros, como sus acciones sobre la aparición y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios y proporciones corporales del varón, son parcialmente reversibles. Por último otras acciones como su acción sobre el hueso, músculo, eritropoyesis, próstata, energía o función sexual son reversibles (2).

Clásicamente el hipogonadismo se divide en primario y secundario, según la función testicular se afecte primariamente o de forma secundaria a una alteración hipotálamo-hipofisaria. También se puede clasificar, de una forma más clínica, según el momento biológico en que se produce la insuficiencia testicular: 1) prenatal, durante la diferenciación sexual; 2) puberal, cuando el eje hipotálamo-hipófiso-testicular debe madurar y producir el desarrollo puberal y 3) edad adulta cuando el testículo asume la producción definitiva de T y espermatozoides.

Dependiendo de la edad e intensidad de la alteración de la secreción de testosterona y producción espermática, la presentación clínica del hipogonadismo varía. El diagnóstico se puede hacer en el periodo neonatal por ge-

nitales ambiguos, micropene, criptorquidia o hipospadias; en el adolescente, por pubertad retrasada; en el adulto, por problemas sexuales, regresión de caracteres sexuales o infertilidad. En este capítulo nos vamos a referir fundamentalmente al hipogonadismo que se manifiesta en el adolescente como pubertad retrasada.

PUBERTAD RETRASADA. DEFINICIÓN

Se define como la falta de cambios puberales en el niño cuya edad es superior en más de dos desviaciones estándar (DE) a la edad media en la que la pubertad se inicia en la población general a la que pertenece esa persona. En términos prácticos se habla de pubertad retrasada cuando el varón a los 14 años aún no ha iniciado el aumento del tamaño testicular (volumen inferior a 4 cc o longitud inferior a 2,4 cm). También se incluyen en este concepto las situaciones de detención de la pubertad (cuando hay una ausencia de progresión durante 2 años de caracteres sexuales desde un estadio puberal intermedio) y el desarrollo puberal incompleto (cuando transcurren más de 5 años entre los primeros signos de pubertad y el desarrollo genital completo) (3, 4).

La incidencia del hipogonadismo es muy variable según su etiología, pero es una enfermedad relativamente frecuente: el síndrome de Klinefelter oscila entre 1:400 y 1:1.000 recién nacidos vivos. El retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad supone el 2,5 % de la población (3) . Se han visto niveles de testosterona bajos en el 20 % de hombres con fractura de cadera, por lo que la frecuencia de formas adquiridas de hipogonadismo podría ser incluso más alta (5, 6).

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)

Se considera una variante de la normalidad en la que existe una maduración biológica lenta y la elevación puberal de las gonadotropinas se produce tardíamente. El retraso en la activación del eje hipotálamo-hipófiso-testicular se debe al retraso en la aparición de las señales metabólicas que normalmente inician la pubertad (tabla 1).

No se conoce con exactitud cual es el desencadenante neuroendocrino que inicia la pubertad. Se piensa que sería un proceso que modificara la in-

TABLA 1. – Clasificación de hipogonadismos en el varón

1. Retraso constitucional del crecimiento y pubertad (variante de la normalidad)
2. Hipogonadismo hipogonadotrópico (lesión hipotálamo-hipofisaria)
3. Hipogonadismo hipergonadotrópico (lesión testicular)

hibición de la liberación más que la síntesis de GnRH, en el que estarían implicados distintos condicionantes neuroendocrinos, metabólicos y ambientales (7). Asi mismo, variaciones en distintas hormonas, como las hormonas tiroideas, GH y familia de IGF, pueden influir en el inicio de la pubertad. La leptina puede desempeñar algún papel en el inicio y mantenimiemto de la pubertad. Se han descrito pacientes con falta de desarrollo puberal y obesidad severa y precoz producida por una mutación homozigota en el gen del receptor de la leptina; estos pacientes también tienen alterada la secreción de GH y de TSH (8).

De igual forma se desconocen los mecanismos íntimos causantes de RCCP, se piensa que podría influir una disminución transitoria en la secreción de hormona liberadora de hormona de crecimiento, o, en algunos casos familiares, podría tratarse de una variante menor de deficiencia en GnRH (9).

El niño con RCCP alcanza espontáneamente un desarrollo puberal normal, pero en ocasiones se plantea el diagnóstico diferencial con el hipogonadismo, sobre todo hipogonadotrópico.

Hipogonadismo hipogonadotrópico

Se produce cuando falla la secreción pulsátil de GnRH, LH y FSH. Es la consecuencia de una gran variedad de alteraciones orgánicas o funcionales en el eje hipotálamo-hipofisario (tabla 2).

Causas orgánicas

Suelen ser anomalías estructurales en el sistema nervioso central, hipotálamo o hipófisis, que afectan a la síntesis o secreción normal de GnRH o

TABLA 2. – Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico

1. Causas orgánicas:
   Lesiones prenatales
   — Lesiones embriológicas del SNC: displasia septoóptica, anencefalia, holoprosencefalia
   — Síndromes polimalformativos
   Lesiones adquiridas:
   — Tumores intraselares o extraselares: craneofaringioma, astrocitoma, germinoma, glioma
   — Irradiación craneal
   — Hidrocefalia
   — Enfermedades infiltrativas: histiocitosis, sarcoidosis, hemocromatosis
   — Infecciones, alteraciones vasculares, traumatismos craneales, hipofisitis, síndrome de silla turca vacía
2. Causas idiopáticas:
   — Síndrome de Maestre de San Juan o de Kallmann
   — Alteraciones en el gen DAX-1
   — Hipogonadismo hipogonadotrópico de origen en el adulto
   — Formas parciales de deficiencia de GnRH: eunuco fértil, deficiencia aislada de FSH, retraso constitucional del crecimiento y pubertad
   — Deficiencia genética en el receptor de GnRH
   — Deficiencia de FSH por alteración en el gen de la subunidad beta
   — Deficiencia de LH por alteración en el gen de la subunidad beta
   — Deficiencias congénitas de múltiples hormonas hipofisarias
3. Causas funcionales:
   — Ayuno
   — Ejercicio físico
   — Enfermedades graves: sepsis, coma hepático, estrés severo, etc.
   — Enfermedades crónicas: celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatías, hemocromatosis, betatalasemia, síndrome de Cushing, obesidad, hipotiroidismo
   — Medicamentos: andrógenos, estrógenos, progestagénos, productores de hiperprolactinemia.

a su estímulo sobre los gonadotropos. Su clínica dependerá según se trate de una lesión prenatal o adquirida, la magnitud de la deficiencia (completa o parcial) y si se ven afectadas también otras hormonas hipofisarias. En estos casos en el cuadro clínico inicial pueden predominar los síntomas derivados de la hipofunción de ACTH, TSH, GH o vasopresina.

Dentro de ellas se encuentran:

Lesiones prenatales

Lesiones embriológicas del sistema nervioso central. Generalmente asociadas a defectos de línea media y anomalías craneofaciales, como la displasia septo-óptica (hipoplasia del nervio óptico y ausencia del *septum pellucidum*), anencefalia, holoprosencefalia y otras. Muchas son incompatibles con supervivencias hasta la edad adulta. La mayoría de la veces se asocian deficiencias de varias hormonas hipofisarias, incluyendo las gonadotropinas. Generalmente se trata de casos esporádicos. En ocasiones se han descrito asociadas a alteraciones cromosómicas y otras se han relacionado con determinados defectos moleculares en algunos genes, como los que codifican las señales de migración neuronal. Alteraciones del gen HESX1 asocian agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del nervio óptico e hipoplasia hipofisaria. La holoprosencefalia se ha relacionado con alteraciones cromosómicas (13q22, 7q36) y mutaciones en el gen ZIC2.

Síndromes polimalformativos poco comunes. Síndrome de Prader-Willi: su prevalencia es de 1/10.000-1/50.000 recién nacidos vivos. Está caracterizado por obesidad, talla baja, manos y pies pequeños, retraso mental, hipotonía en periodo neonatal, micropene y criptorquidia. Aunque puede ser esporádico, en el 95 % de los casos se encuentra una base genética, y en el 75 % se encuentra una deleción de la región q11-13 del brazo largo del cromosoma 15 de origen paterno, pudiendo encontrarse otras deleciones, duplicaciones y traslocaciones en este cromosoma. En el resto, mediante análisis molecular, se puede demostrar dos copias de la región q11-13 de origen materno (disomía materna uniparental) o diversas alteraciones en el ADN (10). Síndrome de Laurence-Bardet-Moon-Biedl: se carcateriza por obesidad, talla baja, polidactilia, retinitis pigmentosa, deficiencia mental e hipoplasia genital por hipogonadismo-hipogonadotrópico. Alguno de los síndromes dismorficos raros que asocian hipogonadismo se resumen en la tabla 3.

Lesiones Adquiridas

Tumores intra o extraselares. En niños el craneofaringioma es el tumor que con más fecuencia causa panhipopituitarismo. Este tumor deriva de la bolsa de Rathke, y generalmente se desarrolla en el tallo hipofisario y se expande localmente en el area selar y supraselar, aunque también se han descrito localizaciones inusuales en la nasofaringe y tercer ventrículo (11).

TABLA 3 – Síndromes poco frecuentes que cursan con hipogonadismo

Síndrome	*Características*
Lowe	Síndrome de Fanconi, cataratas, glaucoma, hipotonía, retraso mental
Leopard	Léntigo generalizado, sordera neurosensorial, talla baja
Rud	Ictiosis, retraso mental, retinitis pigmentosa
Charge	Coloboma, cardiopatía, retraso de crecimiento y desarrollo
Martsolf	Talla baja, retraso mental, raza judía
Rothmun-Thompson	Alopecia, contracturas, poiquilodermia, talla baja, anemia, cataratas
Borjeson	Arcos supraorbitarios prominentes, ptosis, hipotonía, retraso mental
Juberg	Retraso mental, fallo de crecimiento, ceguera y micron-genitalismo
Pollit	Tricodistrofia, ictiosis, talla baja, xeroderma-pigmentoso
Lynch	Talla baja, retraso mental, anosmia, ictiosis
Louis Bar	Telangiectasias, ataxia, inmunodeficiencia
Johnson	Alopecia, anosmia, sordera, anomalías de pabellones auriculares
Biemond	Coloboma, obesidad, retraso mental, polidactilia.
Kraus-Ruppert	Microcefalia, retraso mental, sindactilia
Richard-Rundle	Cetoacidosis, retraso mental, cifosis progresiva, y ataxia troncal
Boucher-Neuhauser	Distrofia coriorretiniana, ataxia cerebelosa

Modificado de Mayayo E, Labarta JL, Ferrandez A (4).

Otros tumores como astrocitomas, germinomas, meningiomas o gliomas hipotalámicos esporádicos o en el contexto de una neurofibromatosis también pueden producir hipogonadismo (12).

Enfermedades infiltrativas. La histiocitosis de células de Lagerhans puede afectar a la región hipotalámica e hipófisis y causar diabetes insípida y deficiencias de las hormonas adenohipofisarias, incluyendo gonadotropinas. La sarcoidosis y la hemocromatosis son enfermedades infiltrativas con posible afectación hipofisaria.

Irradiación craneal. En el tratamiento de tumores del sistema nervioso central y leucemias: puede producir gradualmente un hipogonadismo hipogonadotrópico, dependiendo de la dosis y del tipo de radiación emplea-

dos. Cuanto más joven sea el paciente, mayor susceptibilidad a presentar disfunción endocrina tras la radioterapia. Generalmente se trata de una alteración hipotálamica más que hipofisaria, pues el tejido hipotalámico es mucho más radiosensible.

Hidrocefalia. Primaria o secundaria puede producir retraso puberal que se trataría con descomprensión.

Son causas poco fecuentes de hipogonadismo hipogonadotrópico: lesiones posinfecciosas e inflamatorias del sistema nervioso central, como la tuberculosis, meningitis, encefalitis, abscesos o trombosis del seno cavernosos; alteraciones vasculares como aneurismas y malformaciones arteriovenosas, arteritis, vasculitis, apoplejía hipofisaria; traumatismos craneales; fibrosis hipofisarias idiopáticas e hipofisitis autoinmunes, y síndrome de silla turca vacía primario o secundario.

Hiperprolactinemia. En condiciones normales, la prolactina potencia la acción de LH sobre las células de Leydig. Sin embargo, en situaciones de hiperprolactinemia disminuye la LH y se produce disfunción testicular. La hiperprolactinemia suele ser secundaria al uso de distintos medicamentos, y en otras ocasiones a un adenoma hipofisario funcionante.

Causas idiopáticas

Síndrome de Maestre de San Juan o de Kallman

En 1856 el español Maestre de San Juan describió la relación anatómica entre la ausencia de nervios olfatorios y el hipogenitalismo (13). Años después, Kallmann describió tres familias con esta enfermedad y daba nombre al síndrome (14). Se caracteriza por la ausencia de neuronas GnRH asociado a anosmia. Es debido a la alteración en la migración de las neuronas GnRH desde la placoda olfatoria hasta su localización final en el hipotálamo. Su incidencia es difícil de establecer, se calcula entre 1/10.000 a 1/86.000 personas. Se demuestra porque hay una ausencia parcial o total de pulsos de LH inducidos por GnRH, que se normalizan con la administración exógena de GnRH. El resto de la función hipofisaria es normal. Las distintas técnicas de imagen no evidencian ninguna lesión en la región hipotálamo-hipofisaria, pero la RMN puede poner de manifiesto distintas alteraciones del bulbo olfatorio, lo que es útil para el diagnóstico en niños cuando es difícil evaluar el eje hipotálamo-hipófiso-testicular. En el 25 % de los casos no se evidencia la lesión anatómica, pese a padecer un síndrome

de Kallmann completo (15). Es una enfermedad genética probablemente autosómica dominante con varios genes autosómicos implicados. En algunos enfermos es debido a alteraciones del gen KAL localizado en Xp22.3, principalmente deleciones y mutaciones puntuales. Este gen codifica una proteína de matriz extracelular, anosmina, que muestra homología con otras proteínas del desarrollo neural. La anosmina no es necesaria para guiar los axones olfatorios al bulbo olfatorio, pero sirve como un sustrato de adhesión para que se establezcan las adecuadas conexiones entre los axones olfatorios que ya han emigrado y las células del bulbo olfatorio. En una misma familia se pueden presentar formas completas o incompletas, sin alteración olfativa, así como con otros síntomas asociados, como labio leporino, sordera sensorioneural, agenesia renal o ataxia cerebelosa. Debido a las discordancias en el fenotipo que se encuentran en hermanos con la misma alteración genética, se piensa que pude haber mecanismos compensatorios que actúan cuando el gen KAL es defectuoso (9, 16).

Alteraciones en el gen DAX-1. Localizado en Xp21.3-21.2, posiblemente se trata de un gen represor de la transcripción. La pérdida de su función da lugar a distintas alteraciones: hipogonadismo hipotalámico y en ocasiones hipofisario, asociado a distintos grados de hipoplasia adrenal congénita (17).

Hipogonadismo hipogonadotrópico de inicio en el adulto. Se trata de una deficiencia aislada de GnRH que se inicia en el adulto. La alteración neuroendocrina que conlleva a la ausencia de secreción de GnRH es permanente y de causa desconocida. Produce una regresión pospuberal de la libido y fertilidad en un varón que había desarrollado una pubertad normal (18).

Formas parciales de deficiencia de GnRH. 1) Síndrome de eunuco fértil: Hay una deficiencia en la secreción de LH, probablemente por una insuficiente secreción de GnRH. La secreción de GnRH endógeno es suficiente para conseguir cierta concentración de T intratesticular que puede producir cierto grado de espermatogénesis, aunque la fertilidad se encuentra muy disminuida. No se alcanzan los niveles de testosterona sistémicos necesarios para una total virilización, por lo que adquiere un hábito eunucoide. El aspecto del paciente es el de un muchacho en estadio 3 de Tanner. El patrón de secreción de gonadotropinas es el de la pubertad: aumento de la secreción nocturna durante el sueño de LH y T (19). 2) Deficiencia aislada de FSH: Es una entidad rara en la que se ve alterada la espermatogénesis. A veces se asocia a criptorquidia, hipospadias, sordera, onfalocele, displasia

olfatogenital o talla baja. 3) Retraso constitucional del crecimiento y pubertad: En la población general la incidencia del RCCP supone el 1-2,5 % (3, 18). Sin embargo, en familares de pacientes con síndrome de Kallman y otros tipos de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, aparece RCCP en el 14-15 % sin asociar otras alteraciones. Algunos autores sugieren que un RCCP pese a que progrese normalmente a un desarrollo sexual normal se podría considerar la forma más benigna del amplio espectro clínico de la deficiencia de GnRH (20).

Deficiencia de gonadotropinas por alteración genética en el receptor de GnRH. No se han encontrado hasta la fecha alteraciones genéticas en humanos del gen de GnRH, localizado en 8p21-8p11.2. Sin embargo, desde la clonación del receptor de GnRH, localizado en el cromosoma 4 (21), se han descrito varios grupos familiares de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico debido a diferentes alteraciones en este gen. El fenotipo de los enfermos varía desde formas de hipogonadismo parcial, con niveles significativos de gonadotropinas y T, a formas severas, con ausencia de desarrollo puberal. Las diferentes presentaciones clínicas pueden ocurrir en el seno de la misma familia (22).

Deficiencia de FSH debida a alteraciones del gen de la subunidad beta. Se presenta como un paciente con hipogonadismo con valores indetectables de FSH, que no aumentan tras la administración de GnRH exógeno, valores bajos de inhibina y síntomas clínicos de falta de producción de andrógenos, probablemente porque la FSH desempeñe un papel más importante del que se piensa en la síntesis de andrógenos testiculares. Se debe a alteraciones genéticas (deleciones) del gen que codifica la subunidad beta de la FSH, con lo que se produce una proteína truncada sin acción biológica (23).

Deficiencia de LH debida a alteraciones en el gen de la subunidad beta. Se ha comunicado un paciente con clínica de pubertad retrasada. Sus niveles de LH inmunorreactiva son elevados y bajos los de LH bioactiva. La LH mutante tiene una sustitución en Gln54 por Arg y una disminución en la actividad de ligar al receptor (24).

Deficiencias congénitas de múltiples hormonas hipofisarias. Aunque la mayoría de los casos de panhipopituitarismo idiopático congénito son esporádicas, se han descrito casos familiares con posible herencia autosómica recesiva (tipo I) y una forma ligada al cromosoma X (tipo II) . Hasta ahora

se sabe que las mutaciones en el gen PROP 1 y en el gen LHX3 causan déficit de LH y FSH, además de defecto de GH, TSH y prolactina. Anomalías en el gen GH 1 cursan con micropene (25).

Causas fucionales

Son formas transitorias de hipogonadismo hipogonadotrópico en las que al corregir la alteración subyacente se restablece la normalidad en la secreción de GnRH.

Ayuno. Ya sea por hambre, ejercicio excesivo, o alteraciones psicológicas como la anorexia nerviosa. La inhibición de GnRH podría estar mediada por el aumento de la actividad hipotalámica de dopamina, opioides y CRH, o bien por los cambios metabólicos producidos al disminuir las cantidades de nutrientes que se detectarían a nivel del hígado o en el área postrema caudal del cerebro. Desde aquí se informa a las neuronas GnRH o a los efectores ligadores de estrógenos. Cuando se recupera el peso se consigue la secreción de GnRH de una forma parecida a lo que ocurre en la pubertad. Durante este periodo de recuperación puede aparecer «ginecomastia de realimentación» (26). El ejercicio físico exhaustivo, más de 15 horas semanales, puede retrasar la gonadarquia, independientemente de la pérdida de peso (27).

Enfermedades graves. Como coma hepático, sepsis, insuficiencia respiratoria, quemaduras, insuficiencia cardiaca, estrés severo físico o psíquico y, menos severo, en anestesia y cirugía. El fallo de GnRH se relaciona directamente con la gravedad de la enfermedad subyacente. Se han implicado alteraciones en la regulación de la secreción de GnRH, disminución de SHBG, activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, inhibición directa de células de Leydig o influencia de las citoquinas liberadas en los procesos inflamatorios. Algunos medicamentos usados en estas situaciones también pueden ser en parte responsables de estas alteraciones (28).

Enfermedades crónicas. Enfermedad celíaca: además de las formas clásicas, existen formas oligosintomáticas caracterizadas por la talla baja y el retraso del crecimiento y de la pubertad. En la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, el síntoma inicial puede ser un retraso de crecimiento y pubertad y después aparecer las manifestaciones digestivas e inflamatorias.

Hepatopatías: en cualquier tipo de cirrosis puede aparecer un hipogonadismo. La lesión fundamental es primariamente testicular con disminución en la producción de T y aumento de gonadotropinas, pero cuando aparece la insuficiencia hepática se asocia un hipogonadismo hipogonadotropo. Los niveles de SHBG y estrógenos están elevados (29). Hemocromatosis: se producen depósitos de hierro en los gonadotropos, por lo que no responden a GnRH. Sin embargo, el testículo de estos pacientes responde adecuadamente al tratamiento con hCG, con una producción normal de esperma (30). Betatalasemia: los depósitos de hierro por las múltiples transfusiones y la eritropoyesis ineficaz conducen a un hipogonadismo hipogonadotrópico y ocasionalmente a defecto testicular primario (31). Síndrome de Cushing y administración de glucocorticoides: se produce una disminución en los niveles y pulsatilidad de las gonadotropinas en respuesta a GnRH (32). Obesidad: algunos síndromes asocian obesidad e hipogonadismo y se han descritos pacientes con obesidad, falta de desarrollo puberal y alteración en un gen del receptor de la leptina (8). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida la función hipotálamo-hipófiso-testicular es normal. Se han descrito en ocasiones disminución en los niveles de T, SHBG y LH, pero con respuesta normal a GnRH y elevación de niveles de estrógenos. No se conocen los mecanismos íntimos productores de estas alteraciones. Hipotiroidismo: puede haber un hipogonadismo debido a hiperprolactinemia.

Medicamentos. Los andrógenos, estrógenos, progestinas y esteroides anabólicos producen hipogonadismo hipogonadotrópico. El exceso de esteroides anabólicos utilizados en atletas disminuye los niveles de T, DHT y espermatogénesis. La supresión que producen es reversible, aunque puede persistir 16 meses tras la retirada de esteroides (33). Drogas que causan hiperprolactinemia, como narcóticos y cocaína entre otras (34).

Hipogonadismo hipergonadotrópico (fallo testicular primario)

Es el resultado de la lesión testicular que afecta la producción de testosterona de la célula de Leydig, la producción de esperma de los túbulos seminíferos o ambas. Se caracteriza por la disminución de testosterona y/o producción de esperma con niveles elevados de gonadotropinas basales o, en los casos más leves, al estimularlas con GnRH. Puede estar producido por distintas causas (tabla 4).

TABLA 4. – Causas de hipogonadismo hipergonadotrópico

Alteraciones genéticas en el receptor de gonadotropinas
— Hipofunción del receptor de LH
— Hipofunción del receptor de FSH
— Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos
Alteraciones cromosómicas
— Síndrome de Klinefelter
— Síndrome de Down
— Sindrome de Noonan
Alteraciones genéticas que conllevan alteraciones en la diferenciación sexual
Defectos genéticos en la biosíntesis de esteroides sexuales suprarrenales y testiculares
Síndrome de resistencia total o parcial a los andrógenos
Anorquia
— Congénita
— Secundaria
Enfermedades crónicas
— Anemia falciforme
— Distrofia miotónica
— Fibrosis quística
— Insuficiencia renal
— Lesión medular
— Enfermedad tiroidea autoinmune
— Diabetes mellitus
— Neoplasias
— Infecciones: HIV, patotiditis, lepra
Irradiación testicular
Traumatismo y torsión testicular
Medicamentos

Alteraciones genéticas en el receptor de gonadotropinas

Están localizadas en 2p21. Las alteraciones genéticas que conllevan una hipofunción de los mismos producen un hipogonadismo hipergonadotrópico.

Hipofunción del receptor de LH. Se han descrito diferentes expresiones fenotípicas que varían desde una forma grave prenatal con ausencia de células de Leydig y seudohermafroditismo masculino (35), a formas diagnosticadas a los 18 años en un varón con falta de desarrollo puberal (36).

Hipofunción del receptor de FSH. Es una alteración rara, descrita en familias finlandesas, en la que tienen alterada la espermiogénesis (37).

Hay pocas descripciones probablemente porque el fenotipo causado por las mutaciones inactivadoras del receptor de FSH es menos evidente que el producido por las del receptor de LH (38).

Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos

Es una enfermedad rara autosómica recesiva, causada por la alteración en la glicosilación de las gonadotropinas. La bioactividad de la FSH se ve mucho más comprometida que la de LH, que permanece en niveles casi normales. Se manifiesta como un varón que después de alcanzar una pubertad normal, experimenta una regresión del volumen testicular (39).

Alteraciones cromosómicas

Síndrome de Klinefelter (SK): Es la causa más frecuente de hipogonadismo en el varón, aparece en 1/500 a 1/1.000 varones recién nacidos vivos. El cariotipo más frecuente en el SK es 47, XXY (93 %), pero se pueden encontrar otros como: 46,XY/47,XXY; 48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY. El mecanismo por el que se produce el cariotipo 47 XXY es la no disyunción en la primera división meiótica en uno de los progenitores. En 2/3 de los casos se trata de una no disyunción de los cromosomas maternos. La edad materna avanzada es un factor de riesgo para la no disyunción. No se conoce por qué un cromosoma X extra produce infertilidad. En estos pacientes la histología testicular muestra hialinización de los túbulos seminíferos y ausencia de espermatogénesis. Si se trata de un mosaico, en la pubertad el testículo puede tener un tamaño y espermatogénesis normal, pero posteriormente se produce la degeneración e hialinización. En ocasiones la hialinización puede ser parcheada y persistir focos intratesticulares de espermatogénesis (40).

Varón XX. Su fenotipo es el de un varón con testes de aspecto normal, pero son azoospérmicos y tienen niveles elevados de FSH y LH. Se piensa que los genes necesarios para el fenotipo masculino, como el SRY está incluido en su genoma, probablemente traslocado en un cromosoma X; la falta del otro cromosoma Y les hace estériles (41).

Síndrome de Noonan. Los pacientes tienen un cariotipo 46, XY, genitales externos masculinos y estigmas de síndrome de Turner. El volumen testicular está disminuido, la función de las células de Leydig alterada y es frecuente la criptorquidia y la esterilidad (42).

Síndrome de Down. Los varones presentan distintos grados de alteración testicular con elevación de LH y FSH y disminición de la espermatogénesis.

Síndrome de cromosoma X frágil. Además de un fenotipo característico, existe un macroorquidismo con ligera disminución de la espermatogénesis, aunque las células de Sertoli y Leydig son normales. Se produce por una alteración en el cromosoma X (Xq,27fra).

Alteraciones genéticas que conllevan alteraciones en la diferenciación sexual

La diferenciación sexual masculina normal ya ha sido tratada en otro capítulo. Sólo nos referimos a ella, porque desde un punto de vista conceptual, cualquier estado intesexual en el varón genético se puede considerar una situación de hipogonadismo y, por ende, cualquier alteración en los mecanismos normales del desarrollo de las gónadas, genitales internos y externos indiferenciados hacia estructuras masculinas son causas de hipogonadismo. Cada vez se conocen más genes implicados en la determinación de sexo, como son: FTZ-FI, SRY, SOX 9, SF1, WT1, DMRT1-DMRT2, DAX1 AHCH. Se han descrito diferentes alteraciones en la diferenciación sexual, asociadas o no a hipoplasia suprarrenal y alteraciones somáticas (43).

Defectos genéticos en la biosíntesis de esteroides sexuales suprarrenales y testiculares

Conducen a un hipogonadismo en el varón por fallo testicular primario. Entre ellos se encuentran el defecto en la proteína StAR, el citocromo P-450 sc, el citocromo P-450c17, el defecto de la 3β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa tipo 1 y 2, el de la 17β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa tipo 1, 2 y 3, el defecto de la 5α-reductasa tipo 1 y 2 y el del citocromo P450 aromatasa (43).

Síndromes de resistencia total o parcial a los andrógenos

Producen distintos grados de falta de virilización en el varón genético. Están causados por mutaciones en el gen del receptor de los andrógenos, lo que produce una disminución en la unión del andrógeno a su receptor, por lo que disminuye la transcripción del complejo andrógeno-receptor y existe una falta de virilización (44, 45). Como el fallo se produce a nivel de receptor, además de unos valores elevados de gonadotropinas, los niveles de andrógenos en estos pacientes serán normales o incluso elevados.

Anorquia congénita o síndrome de testes evanescentes

Se define como la ausencia de testículos en un varón sin otras anomalías. Al acompañarse de un pene de configuración normal y ausencia de estructuras mullerianas, indica que ha existido una función testicular normal hasta la semana 13 de gestación. Si el pene es de tamaño normal, indica que incluso posteriormente ha habido una adecuada androgenización. Podría tratarse de un atrofia testicular prenatal por compromiso vascular**.**

Criptorquidia

El 10 % de los recién nacidos presentan criptorquidia al nacimiento, que generalmente desciende durante el primer año de vida. En la pubertad la incidencia de criptorquidia es de 0,3 a 0,4 %. Es un hallazgo frecuente en muchos síndromes congénitos que conllevan hipogonadismo. La criptorquidia no tratada se asocia con infertilidad en el 70 % de los casos y se describen tumores testiculares en el 8 %; estos porcentajes disminuyen con el tratamiento adecuado y precoz antes de los 2-3 años.

Enfermedades crónicas con afectación de la función testicular

Anemia de células falciformes. Muchos varones con esta hemoglobinopatía tienen disfunción testicular debido a microinfartos por enfermedad vasooclusiva, lo que produce niveles bajos de testosterona. También se ha descrito hipogonadismo hipogonadótropo (46).

Distrofia miotónica. Aparece degeneración de los túbulos seminíferos en el 75 % de los pacientes y los niveles bajos de T junto a los valores elevados de FSH y LH denotan el fallo primariamente testicular, pese a que la función de las células de Leydig está algo preservada. El grado de alteración testicular se correlaciona con la alteración genética que produce la enfermedad (47).

Fibrosis quística y alteraciones en el gen regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Muchos pacientes con fibrosis quística tienen ausencia de conductos deferentes. El 50-70 % de varones con falta congénita de conductos deferentes sin enfermedad pulmonar presentan distintas mutaciones en el gen CFTR. No se conoce el papel específico de este gen en el desarrollo de las estructuras wolffianas (48).

Insuficiencia renal. Puede aparecer fallo testicular primario, con niveles altos sobre todo de LH, ya que su aclaramiento está muy disminuido; se puede asociar a hipeprolactinemia.

Lesión medular. Antiguamente en estos pacientes aparecía hipogonadismo y «ginecomastia de la realimentación», alteración que en la actualidad no se observa probablemente por el mejor tratamiento nutricional que se realiza. Ocasionalmente se encuentran niveles elevados de LH. La mayoría de los pacientes con lesión medular crónica presentan alteraciones en la eyaculación y en la calidad de semen, quizás por alteración en la termorregulación del testículo (49).

Hipertiroidismo y enfermedad tiroidea autoinmune. Pueden encontrarse niveles elevados de gonadotropinas y ginecomastia, aunque la función testicular es generalmente normal. Se ha sugerido una asociación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y alteraciones autoinmunes de la espermatogénesis, probablemente reflejo de la susceptibilidad genética de estos pacientes.

Diabetes mellitus. La neuropatía diabética causa impotencia neurogénica y eyaculación retrógrada. Los niverles de T son bajos durante la cetosis.

Virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV). Puede aparecer un fallo testicular primario y más tarde un hipogonadismo hipogonadotrópico en los estados de pérdida de peso y enfermedad grave. Las citoquinas pueden in-

fluir sobre la esteroidogénesis y, asímismo, puede haber una lesión directamente testicular por el HIV, gérmenes oportunistas y tumores malignos (34).

Neoplasias. Leucemias y Hodgkin pueden presentar disfunción testicular antes de iniciar el tratamiento, sobre todo si hay pérdida de peso.

Irradiación testicular

Cuando el testículo recibe 15 rads disminuye la espermiogénesis; con 50 rads puede aparecer azoospermia reversible; con 400 rads la infertilidad es irreversible, y con 800 rads se afectan también las células de Leydig.

Enfermedades infecciosas

Parotiditis: el 60 % de los pacientes puberales con orquitis por el virus de la parotidistis resulta infértil, con niveles bajos de testosterona y elevados de gonadotropinas. Lepra: el *Mycobacterium leprae* afecta a las células de Leydig o a los túbulos seminíferos en la mayoría de los pacientes leprosos.

Otras enfermedades crónicas

En general, cualquier enfermedad crónica, como artritis reumatoide, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cardiovascular, etc., puede producir, por mecanismos no bien conocidos, niveles bajos de T y elevados de FSH y LH.

Traumatismos y torsión testicular

La torsión unilateral puede afectar al otro testículo, probablemente por un mecanismo autounmune.

Anorquia secundaria

Se debe a traumatismos, torsión o quirúrgica (tumores malignos testiculares). Si es unilateral se puede mantener una función gonadal adecuada.

TABLA 5. – Medicamentos que causan hipogonadismo en el varón

Medicamento	*Mecanismo de acción*
Hormonas: andrógenos, anablizantes esteroideos, progestágenos, glucocorticoides	Supresión de gonadotropinas + < SHBG
Estrógenos, hormonas tiroideas, antiandrógenos y espironolactona	Supresión de gonadotropinas + > SHBG
Inhibidores de 5-α-reductasa	Modulación del receptor esteroideo
Agonistas y antagonistas de GnRH	Supresión de gonadotropinas
Bloqueantes de esteroidogénesis: aminoglutetimida, ketoconazol	Lesión testicular primaria
Barbitúricos, benzodiazepinas	Supresión de gonadotropinas + Hiperprolactinemia
Anticonvulsivantes: primidona, carbamacepina	>SHBG
Fenitoína	Supresión de gonadotropinas + hiperprolactinemia + > SHBG
Valproato	Lesión testicular primaria
Fenotiazinas	Mecanismo neuroendocrino + hiperprolactinemia + supresión de gonadotropinas
Butirofenonas	Mecanismo neuroendocrino
Antidepresivos tricíclicos e inhibidores de monoaminooxidasa	Hiperprolactinemia + mecanismo neuroendocrino
Cardiovasculares: bloqueantes de canales de calcio, inhibidores de ACE, beta-bloqueantes, metildopa, reserpina, guanetidina, clonidina, hidralazina, simpaticomiméticos, digoxina, nitratos	Mecanismo neuroendocrino (+ algunos producen hiperprolactinemia)
Citotóxicos: alquilantes y antimetabolitos	Lesión testicular primaria
Antimicrobianos: sulfapiridina y sulfasalazina, nitrofurantoína, mentronidazol griseofulvina, rifampicina, dapsona	Lesión testicular primaria
Hipolipemiantes: inhibidores de la HMG-Co A reductasa, clofibrato, gemfibrozil	Lesión testicular primaria
Antihistamínicos	Mecanismo neuroendocrino
Alcohol	Lesión testicular primaria + su presión de gonadotropinas
Marihuana	Lesión testicular primaria + supresión de gonadotropinas + hiperprolactinemia

Modificado de Baker HWG (28).

Drogas

La espermatogénesis la dañan directamente los medicamentos citototóxicos, sobre todo los alquilantes, como la ciclofosfamida, salazopirina, sulfapiridina y colchicina. Además, muchos medicamentos pueden causar alteraciones en la función testicular por distintos mecanismos: supresión de gonadotropinas, lesión primariamente testicular, hiperprolactinemia, incremento de SHBG, alteración en el receptor de esteroides o alteraciones neuronales (tabla 5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Plymate S. Hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23 (4): 749.
2. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, y cols. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2670.
3. Rodríguez Hierro F. Pubertad retrasada e hipogonadismos. En Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F (eds.). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, Doyma: 883, 2000.
4. Mayayo E, Labarta JL, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En Pombo Arias M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica. Díaz de Santos. 737, 1997.
5. Scane A, Francis R. Risk factors for osteoporosis in men. Clin Endocrinol 38: 1993; 15.
6. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, y cols. Does hypogonadism contribute to the occurence of minimal trauma hip fracture in the older man? J Am Geriatr Soc 1991; 39: 766.
7. Wiemann JN, Clifton DK, Steiner RA. Pubertal changes in gonadotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin gene expression in the brain of the male rat. Endocrinology 1989; 124:1760.
8. Clement K, Vaisse C, Lahious N, y cols. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998; 39: 2398.
9. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, y cols. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4388.
10. Mascarli MJ, Gottlieb W, Rogan PK, y cols. The frequency of uniparental disomy in Prader-Willi. Implications for molecular diagnosis. N Engl J Med 1992; 326: 1599.
11. Styne DM. Puberty and its disorders in boys. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20: 43.
12. Kletter GB, Kelch RP. Disorders of puberty in boys. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 455.
13. Maestre de San Juan: Teratología: falta total de de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existía una atrofia congénita de los testículos y miembro viril. El siglo Med 1856; 3: 211.
14. Kallmann GFJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Merit Defic 1944; 48: 203.
15. Whitcomb RW, Crowley WF Jr. Diagnosis and treatment of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70, 3.
16. Franco B, Guioli S, Pragliola A, y cols. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. Nature 1991; 353:529.

17. Habiby RL, Boepple P, Nachtigall L, y cols. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: Evidence that DAX-1 mutations lead to combined hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production. J Clin Invest 1996; 98: 1055.
18. Nachtigalll LB, Boepple PA, Pralong FP, y cols. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism-a treatable form of male infertility. N Engl J Med 1997; 336: 410.
19. Boyar RM, Wu RHK, Kapen S, y cols. Clinical and laboratory heterogenity in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43: 1268.
20. Hayes FJ, Sdeminara SB, Crowley WF. Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 2: 739.
21. Fran NC, Jeung EB, Peng C, y cols. The human gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor gene: cloning genomic organization and chromosomal assignement. Moll Cell Endocrinol 1994; 103: R1.
22. Kottler ML, Chauvin S, Lahlou N, y cols A new compound heterozygous mutation of the gonaotropin-releasing hormone recepto (L314X, Q106R) in a woman with complete hypogonadotropic hypogonadism: Chronic estrogen administration amplifies the gonadotropin defect. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3002.
23. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, y cols. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the bete-subunit of the follicle-stimulating hormone. N Eng J Med 1998; 1729.
24. Tsigos C, Latronico C, Chrousos GP. Luteinizing hormone resistance syndromes. Ann N Y Acad Sci 1997; 816: 263.
25. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, y cols. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revaeled by combined pituitary hormone defiiciency. Nat Genet 2000; 25: 182.
26. Wade GN, Schneider JE, Li HY. Control of fertility by metabolic cues. Am J Physiol Endocrinol Metab 1996; 33: e1.
27. Theintz G, Torresani T, Bishof P, y cols. Effects of physical exercise on growth and pubertal development. En Mïuller EF, Cocchi D, Locatelli V (eds.). Growth hormone and somatomedins during lifespan. Berlín: Springer-Verlag: 1993: 218.
28. Gordon HWG. Reproductive effects of nontesticular illness. Endocrinol Metabol Clin North Am 1998; 27 (4): 831.
29. Madersbacher S, Grunberger T, Maier U. Andrological status before and after liver trasplantation. J Urol 1994; 151: 1251.
30. Cundy T, Bomford A, Butler J. Hypogonadism and sexual dysfunction in haemochomatosis: The effects of cirrhosis and diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 110.
31. DeSanctis V, Vulllo C, Katz M, y cols. Induction of spermatogenesis in thalassemia. Fertil Steril 1988; 50: 969-975.
32. Samuels MH, Luther M, Henry P, y cols. Effects of hydrocortisone on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78, 211.
33. Alen M, Reinila M, Vihko R. Response of serum hormones to androgen administration in power athletes. Med Sci Sports 1985; 17: 354.
34. Brown LS, Singer F, Killian P. Endocrine complications of AIDS and drug addition. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20: 655.
35. Toledo SPA. Inactivating mutations of the LH receptor gene: more than two different phenotypes. Eur J Endocrinol 1999; 140: 186.
36. Gromoll J, Eiholzer U, Nieschlasg E, y cols. Male hypogonadism caused by homozygous deletion of exon 10 of the luteinizing hormone (LH) receptor: differential action of human chorionic gonadotropin and LH. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85 (6): 2281.

37. Tapanainen JL, Aittomaki K, Min J, y cols. Men homozygous for an activating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. Nat Genet 1997; 15: 205.
38. Themmen APN, Huhtaniemi. Mutations of gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. Endocrine Reviews 2000; 21: 551.
39. Keir G, Winchester BG, Clayton P. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: inborn errors of protein glycosilation. Ann Clin Biochem 1999; 36: 20.
40. Bhasin S, Sinha I, Limbo M, y cols. The genetic basis of male infertility. Endocrine Clin North Am 1998; 27: 783.
41. Page DC, Brown LG, De la Chapelle A. Exchange of terminal portions of X and Y chromosomal short arms in human XX males. Nature 1987; 328: 437.
42. Sharland M, Patton MA, Burch M, y cols. A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child 1992; 67: 173.
43. Barrio R, Ezqueta B. Mecanismos genéticos de la diferenciación sexual: sus alteraciones. En Diéguez C, Iturriaga R (eds.). Actualizaciones en Endocrinología. Gónadas. McGraw-Hill Interamericana 2000; 199.
44. Imasaki K, Hasegawa T, Okabe T, y cols. Single aminoacid substitution 840 Arg → His in the hormone-binding domain of the human androgen receptor leads to incomplete androgen insensitivity syndrome associated with a thermolabile androgen receptor. Eur J Endocrinol 1994; 130: 569.
45. Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, y cols. Androgen insensivity syndrome as a possible coactivator disease. N Egl J Med 2000; 343 (12): 856.
46. Landelf SC, Schambelan M, Kaplan SL, y cols. Clomiphene responsive hypogonadism in sickle cell anemia. An Intern Med 1993; 99: 480.
47. Mastrogiacomo I, Pagani E, Novelli G, y cols. Male hypogonadism is related to CTG in triplet mutation. J Endocrinol Invest 1994; 17: 181.
48. Aguiano A, Oates RD, Amos JA, y cols. Congenital bilateral absence of the vas deferens: A primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 1992; 267: 1794.
49. Linsenmeyer TA, Perkash I. Infertility in men with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1991; 72: 747.

10

Hipogonadismo masculino: diagnóstico y diagnóstico diferencial

J. M.ª GARAGORRI OTERO

En la práctica, el diagnóstico clínico inicial de un varón con retraso puberal (adolescencia retrasada) debe progresar hacia el diagnóstico diferencial de los hipogonadismos masculinos. Ello se justifica porque, si bien las posibilidades terapéuticas no son muy diferentes en una fase inicial, sus distintas etiologías pueden modificar el pronóstico y evolución.

El objetivo del diagnóstico es determinar si ese hipogonadismo clínico es debido a un simple retraso de la maduración puberal o bien representa una manifestación de otra anomalía más compleja. Como ya se ha indicado en otro capítulo, las causas etiológicas generales de la pubertad retrasada pueden deberse a cuatro tipos (tabla 1):

1. *Retraso constitucional del desarrollo puberal* (varones normales y sanos, con antecedentes familiares de crecimiento y desarrollo retrasados).
2. *Hipogonadismos hipogonadotróficos* (ya sea por anomalías congénitas, procesos tumorales o endocrinopatías a nivel hipotalámico o hipofisario).
3. *Estados hipergonadotróficos* (por defectos gonadales primarios, anomalías cromosómicas, diversos síndromes, desórdenes de la esteroidogénesis gonadal, yatrogenia),
4. *Hipogonadismos secundarios a enfermedades crónicas* (orgánicas, oncológicas, desórdenes alimentarios u otros).

También en este sentido podríamos clasificar los hipogonadismos masculinos en temporales o permanentes (tabla 2).

TABLA 1. – Pubertad/adolescencia retrasada. Hipogonadismos masculinos

Clasificación
1. Retraso constitucional del crecimiento y/o pubertad (RCCP) 2. Hipogonadismo hipogonadotrófico 3. Hipogonadismo hipergonadotrófico 4. Hipogonadismo ligado a enfermedad crónica

TABLA 2. – Hipogonadismos masculinos

Clasificación	
Tipo	Características
Retraso constitucional	Defecto temporal
Hipogonadismo hipogonadotrófico	Fallo hipotálamo/hipofisario permanente
Hipogonadismo hipergonadotrófico	Fallo gonadal permanente

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

El ejercicio diagnóstico se basa en la valoración de dos hechos: a) el problema clínico, y b) las pruebas complementarias (tabla 3).

TABLA 3. – Hipogonadismos masculinos. Orientación diagnóstica

El problema clínico
Definición (concepto)
Datos anamnésicos (familiares/personales)
Exploración física
Valoración auxológica
Las pruebas complementarias
Función gonadotrófica (hipofisaria)
Función esteriodogenética (gonadal)
Función suprarrenal
Estudio del eje GH
Técnicas de imagen del SNC
Cariotipo
Estudios genéticos

El problema clínico

Definición

La orientación o recorrido diagnóstico de un hipogonadismo masculino (anamnesis, examen físico/auxológico, datos biológicos y algunas pruebas específicas como la RM y/o el cariotipo) debe ir precedido siempre por la comprobación de que un niño presenta realmente un retraso puberal.

Conceptualmente, el hipogonadismo masculino se define por la ausencia de cualquier signo puberal tras superar el límite cronológico normal superior (dos desviaciones estándar más tarde de la media, tercer percentil) para el comienzo de la pubertad. Todo ello evaluado para la población masculina de cada área geográfica. En la práctica, ello se manifiesta clínicamente por la persistencia de un volumen testicular inferior a 4 ml. a los 14 años.

La no aparición de vello púbico no es un criterio adecuado para valorar la cronología puberal ni para identificar su retraso, dado que generalmente aparece después del aumento de volumen testicular y, además, puede estar muy influido por la maduración adrenal. Asimismo, el concepto de adolescencia retrasada incluye una «detención» del desarrollo sexual, interpretada como la falta de progresión puberal (desde un estadio intermedio) durante dos años.

En este sentido, todos los datos que se refieren a continuación los debemos relacionar con un varón que presenta clínicamente un retraso puberal.

Datos anamnésicos

Antecedentes familiares. Debe valorarse el patrón de crecimiento y evolución puberal de padres y hermanos. Es frecuente encontrar datos indicadores de retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCP) en uno o ambos progenitores (estirón tardío, menarquia retrasada). Algunas enfermedades génicas pueden sospecharse por la existencia de diversos datos: consanguinidad, anosmia, infertilidad.

Historia personal. Además de los datos perinatológicos (radioterapia materna, sufrimiento fetal, entre otros), el interrogatorio deberá buscar signos o síntomas de enfermedades crónicas (malabsorción, nefropatías, cardiopatías u otras) que puedan afectar al crecimiento y maduración.

Asimismo, deberán descartarse datos clínicos de anorexia nervosa o desórdenes alimentarios, aislados o asociados a una práctica deportiva excesiva. Deberá encuestarse sobre la capacidad olfatoria, dado que frecuentemente su disminución no es apreciada por el paciente. Además, deberá especificarse la existencia o no de anomalías genitales, tales como criptorquidia o micropene, que puedan orientarnos hacia un problema gonadal o hipotálamo-hipofisario. También deberá evaluarse el cociente intelectual, dado que la asociación hipogonadismo-deficiencia mental puede sugerirnos, junto con ciertos datos clínicos, diversas entidades sindrómicas. También deberemos conocer el empleo o no de ciertos tratamientos que pueden retrasar el crecimiento y desarrollo (corticoides, quimioterapia, radioterapia).

Finalmente, en este recorrido anamnésico no debemos olvidar valorar la afectación o no de la autoestima. Si bien este dato no es diagnóstico, su existencia justifica ciertas decisiones terapéuticas.

Exploración física

Inicialmente deberá valorarse la presencia o no de signos dismórficos, sugestivos de diversos síndromes que habitualmente cursan con hipogonadismo (síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Bield, síndrome de Klinefelter, u otros).

En el examen genital, además del volumen testicular, deben valorarse otros signos. Si los genitales son normales, aunque de proporciones infantiles, pensaremos en un RCCP o en una pubertad retrasada secundaria a una enfermedad crónica. Si los testículos no se palpan, puede tratarse de una anorquia o de una criptorquidia bilateral. Si los genitales son hipoplásicos, hay que pensar en un hipogonadismo hipogonadotrófico. Si los testes son pequeños y/o duros, podría tratarse de un hipogonadismo primario (hipergonadotrófico). La existencia de un micropene (longitud inferior a 4 cm) puede ser una manifestación de una deficiencia de gonadotropinas. La presencia de una masculinización incompleta (seudohermafroditismo) sugiere un error innato de la síntesis de testosterona o de una resistencia parcial a los andrógenos.

El examen auxológico debe valorar el peso, la talla, velocidad de crecimiento, proporciones corporales y maduración ósea.

Un peso elevado asociado a ciertos signos o síntomas puede evocar algunas endocrinopatías (deficiencia de GH, déficit anterohipofisario múlti-

ple, hipotiroidismo, hipercortisolismo) o diversas entidades sindrómicas (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frölich, o síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Bield, entre otros). Por el contrario, un peso reducido sugiere un retraso puberal asociado a ciertas enfermedades crónicas (anorexia nerviosa, malabsorción, nefropatías).

Una talla elevada asociada a ciertos signos puede sugerir un síndrome de Klinefelter. Una hipoestatura severa puede indicar un déficit anterohipofisario. Una talla baja evolutiva con velocidad de crecimiento en límites normales puede indicar un RCCP.

La valoración de la edad ósea debe considerarse como un complemento clínico de utilidad. Un retraso óseo moderado sugiere un RCCP, una afección orgánica o incluso un déficit de GH, si bien en este caso el retraso puede ser mayor según su etiología; así, en el panhipopituitarismo el retraso óseo suele ser muy marcado. En edad prepuberal, tanto en el hipogonadismo hipogonadotrófico como en el hipergonadotrófico, no suele haber apenas retraso óseo, si bien puede observarse en edades posteriores.

El síndrome de Kallmann requiere una atención especial. Esta entidad clínica es la causa más frecuente de hipogonadismo hipogonadotrófico aislado. Su incidencia es del orden de 1/10.000 en el sexo masculino y de 1/50.000 para el femenino. Su patrón de herencia ha sido referido tanto de forma autosómica recesiva como autosómica dominante y/o ligado a X, si bien la mayoría de los casos son de presentación esporádica. La forma ligada a X es la fenotípica y genotípicamente mejor definida. Clínicamente, este síndrome puede asociarse con criptorquidia, micropene anosmia parcial o completa, así como a diversas anomalías de la línea media. No obstante, el fenotipo es muy variable. Generalmente, los pacientes con síndrome de Kallmann presentan un retraso puberal y es entonces cuando se descubre la anosmia. Se considera que este síndrome se debe a un fallo en la migración de las neuronas LHRH desde la placa olfatoria al hipotálamo, debido a una falta de la producción/adhesión de las moléculas codificadas por el gen Kal, el cual se localiza en el cromosoma Xp22.3. Todo ello origina una anosmia y una deficiencia de LHRH (tabla 4).

Las pruebas complementarias

Deberán valorarse preferentemente de forma secuencial y en relación con los datos de sospecha clínica.

TABLA 4. – Hipogonadismos hipogonadotrófico aislado (HHA)

Síndrome de Kallmann
• Forma más frecuente de HHA • Asocia hipogonadismo y anosmia • Maestre de San Juan (1856) • Kallmann (1944) • Puede heredarse AD, AR y ligado a X • La mayoría son esporádicos • La forma lig-X es fenotípica y genotípicamente la mejor definida: el gen mutado (Kal) ha sido clonado, secuenciado y localizado en Xp22.3 • Se asocia con criptorquidia, anosmia y otras anomalías de línea media • Fenotipo muy variable

Estudio de la función gonadotrófica (hipofisaria)

Exploración de la secreción de FSH y LH. En un paciente sin desarrollo puberal, el hallazgo de unas cifras basales elevadas sugiere un hipogonadismo primario (gonadal). En la disgenesia gonadal se observa especialmente una marcada elevación de FSH.

Por el contrario, unas basales bajas, incluso indetectables, son poco significativas. Esto puede ser un hallazgo habitual tanto en un RCCP como en un hipogonadismo hipofisario idiopático u orgánico.

La aparición de picos LH en la fase IV del sueño indica el inicio de la maduración puberal, si bien es un dato tardío, pero que no se observa en el déficit hipofisario.

Test de GnRH. Su valor diagnóstico es limitado. En el hipogonadismo hipergonadotrópico (con basales elevadas de FSH y LH) es un test innecesario. En el hipogonadismo hipogonadotrófico y en el RCCP la respuesta puede ser similar; no obstante, en el RCCP la respuesta es mayor y la LH va aumentando durante los seis meses previos al inicio puberal. Recientemente se ha propuesto potenciar el estímulo utilizando potentes agonistas de GnRH como la nafarelina.

Estudio de la función esteroidogénica (gonadal)

Testosterona basal. Su dosificación tiene poco interés. Antes del inicio puberal, puede ser indetectable. Si comienza a elevarse a primeras horas de la mañana, indica el inicio de una pubertad normal, como ocurre en el RCCP.

Test de HCG. La no respuesta de la testosterona a la gonadotropina coriónica es propio de la anorquia. Una respuesta escasa puede indicarnos tanto un hipogonadismo hipogonadotrófico como una disgenesia gonadal o un error del metabolismo de la testosterona. En el RCCP la respuesta de la testosterona suele ser normal.

Función suprarrenal

En general, la dosificación de las hormonas suprarrenales aporta poco datos en los hipogonadismos masculinos. Tanto en los hipogonadismos hipergonadotróficos como en los hipogonadotróficos, la adrenarquia suele ser cronológicamente normal. En el RCCP, aquélla puede presentarse discretamente retrasada, al igual que puede ocurrir con los panhipopituitarismos.

Otros exámenes complementarios

Como ya se ha indicado en otro capítulo, algunos casos requieren un estudio genético, relacionado con la sospecha de un hipogonadismo de origen génico. Los genes identificados pueden especificar el origen de la anomalía, que de forma resumida se corresponden con: *a)* nivel hipotalámico (gen DAX 1, gen KAL); *b)* nivel hipofisario (gen del receptor de GnRH, gen de la subunidad beta de LH); *c)* nivel gonadal (gen del receptor de LH y/o de FSH,

TABLA 5. – Hipogonadismos masculinos. Clasificación y posibilidades etiológicas

Características	Tipo	Etiología
Defecto temporal	¿?	RCCP o secundario a enfermedad crónica
Fallo hipotálamo-hipofisario permanente	Hipogonadismo hipogonadotrófico	Panhipopituitarismo Síndrome de Kallamann Deficiencia gonadotrófica aislada
Fallo gonadal pemanente	Fallo gonadal Hipogonadismo hipergonadotrófico	Síndrome de Klinefelter Agenesia gonadal Deficiencia de la síntesis de esteroides sexuales

TABLA 6. – Retraso puberal. Características clínicas y analíticas

	Frecuencia	Talla	Adrenarquia	Otros síntomas	LH/FSH	Esteroides	Cariotipo
Retraso puberal secundario a enfermedad crónica	Muy alta	Generalmente baja o retrasada	Normal	Los de la enfermedad causal	Generalmente bajas	Bajos	Normal
Hipotonadismo hipergonadortófico	Síndrome de Klinefelter y variantes	Alta	Alta, con proporciones eunucoides	Normal Fenotipo típico, retraso mental	Elevadas	Bajos	47XXY y variantes

TABLA 7. – Retraso puberal. Características clínicas y analíticas

	Frecuencia	Talla	Adrenarquia	Otros síntomas	LH/FSH	Esteroides	Cariotipo
RCCP	Muy alta	Baja Estirón tardío	Retrasada	No	Bajas	Bajos	Normal
Hipotonadismo carencia aislada FSH y LH	Rara No estirón puberal	Normal	Normal	No	Bajas	Bajos	Normal
Síndrome de Kallman	Rara	Normal No estirón puberal	Normal	Anosmia	Bajas	Bajos	Normal
Panhipopituitarismo	Rara	Baja No estirón puberal	Normal o retrasada	Propios de los déficit hormonales	Bajas	Bajos	Normal
Tumor hipotálamo/hipofisario	No rara No rara	Crecimiento lento	Normal o retrasada	Propios del tumor	Bajas	Bajos	Normal

TABLA 8. – Hipogonadismos masculinos. Clasificación y características

	Gonadotropinas (basal, post-GnRH)	Testosterona post-hCG	Adrenarquia	Talla
Defecto temporal RCCP Fallo hipogonadismo	Prepuberal o puberal	Normal	Retrasada	Corta o normal
Panhipopituitarismo	Prepuberal o ↓	Baja	Retrasada	Corta
Síndrome de Kallmann	Prepuberal o ↓	Baja	Normal	Normal
Defecto aislado Fallo gonadal Síndrome de Klineferter	Prepuberal o ↓	Baja	Normal	Normal
Agenesia gonadal	Elevadas	Normal o ↓	Normal	Normal

gen de las enzimas de síntesis de andrógenos, gen de las enzimas de síntesis de testosterona) y *d)* nivel periférico (gen del receptor de andrógenos). Asimismo, la sospecha clínica de ciertos síndromes (Prader-Willi, Klinefelter) deben complementarse obligadamente con el estudio del cariotipo.

Otras situaciones clínicas (hipocrecimiento extremo, ruptura de la curva estatural, hipertensión endocraneal) requieren el empleo de otras pruebas, como el estudio de la secreción GH o la práctica de una RMN cerebral.

En las tablas 5, 6, 7 y 8 se resumen las principales características diagnóstico-diferenciales de los hipogonadismos masculinos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Argente J. Diagnosis of late puberty. Horm Res 1999; 51 (suppl 3): 95-100.
2. Bourguignon JP. Delayed puberty and hypogonadism. En: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds.). Pediatric Endocrinology, 2.ª ed. Baltimore: Willimas & Wilkins, 1992: 404-419.
3. Dissaneevate P, Warnw GL, Zacharin MR. Clinical evaluation in isolated hypogonadotrophic hypogonadism (Kallmann Syndrome). J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11: 631-638.
4. Mayayo E, Labarta JI, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: Pombo Arias M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica, 2.ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997: 737-762.
5. Rodríguez Hierro F. Pubertad retrasada e hipogonadismos. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F (eds.). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000: 883-911.
6. Styne DM. Puberty and its disorders in boys. En: Styne DM (ed.). Endocrinology and Metabolism clinics of North America. Philadelphia. Saunders WB, 1991: 43-69.

11

Tratamiento del hipogonadismo masculino

P. MARTUL TOBÍO, I. RICA ETXEVARRIA, A. VELA DESOJO, G. GRAU BOLADO

TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO MASCULINO

Inicialmente se realiza una amplia descripción del tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico para a continuación resaltar las escasas diferencias que ofrece respecto al hipergonadotrópico. Debe destacarse, desde el primer momento, que se encuadra sólo en el ámbito del desarrollo y/o mantenimiento de la pubertad con lo que se excluye el tratamiento durante la vida adulta (con problemas tales como la hipertrofia prostática) y estudios *ex juvantibus* durante la época prepuberal.

METAS DEL TRATAMIENTO

En la tabla 1 se han detallado los fines del tratamiento, cuya consecución tendrá lugar de forma progresiva y estará muy relacionada con la maduración ósea (como reflejo paralelo de la maduración corporal en general) y ocasionalmente con el desarrollo psicológico. De vez en cuando se producen peticiones de algunos responsables de niños con severas deficiencias intelectuales para no iniciar este tratamiento, con el fin de evitar un aumento de las dificultades en su manejo por la aparición de actitudes más agresivas, por un mayor vigor corporal e incluso por situaciones sociales inconvenientes derivadas de una líbido estimulada. Sin embargo, la deficiencia androgénica sobre músculos y hueso puede conducir a situaciones posteriores muy graves (por ejemplo, osteoporosis), por lo que no debe realizarse este tipo de exclusiones terapéuticas (1).

TRATAMIENTO CON GNRH

En un intento de conseguir un tratamiento sustitutivo en los hipogonadismos de origen hipotalámico se ha empleado GnRH, el cual, al estimular una hipófisis inalterada, consigue una respuesta testicular adecuada en cuanto a virilización y espermatogénesis. La escasa experiencia, la más compleja administración y el precio más elevado, junto con los buenos resultados obtenidos con otros tratamientos, hace que su utilización sea poco habitual. La valoración de la respuesta de testosterona plasmática con inyecciones de GnRH en días alternos es buena. Así, en la figura 1 se aprecia la intensa respuesta de la testosterona plasmática en 3 pacientes diagnosticados de síndrome de Kallmann (2). Para conseguir una progresión adecuada de tipo puberal su administración ha de ser pulsátil, y requiere el empleo de una bomba de perfusión continua con inyección subcutánea con dosis bajas y elevaciones paulatinas, al pincipio durante los noches y posteriormente durante todo el día. Para ser eficaces, los pulsos se administrarán cada 60 minutos a 120 minutos (3). Los agonistas de GnRH de larga duración no han sido eficaces para promover y mantener una función testicular adecuada.

TRATAMIENTO CON HCG

La ausencia de lesión testicular en el hipogonadismo hipogonadotrópico permite el empleo inicial de HCG (por su acción similar a la LH) y pasar posteriormente a testosterona, o desde un principio emplear esta última hormona. Con la utilización de HCG se consigue un aumento del tamaño testicular (que puede tener cierta importancia psicológica para el paciente), junto con secreción de testosterona y leve maduración seminífera. Su em-

TABLA 1. – Fines del tratamiento

Desarrollo y posterior mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios
Estirón del crecimiento estatural
Desarrollo adecuado del tejido óseo
Metabolismo normal: músculo, balance de nitrógeno, eritropoyesis
Líbido y potencia sexual normales
Desarrollo psicológico adecuado
No se contempla la fertilidad en esta etapa

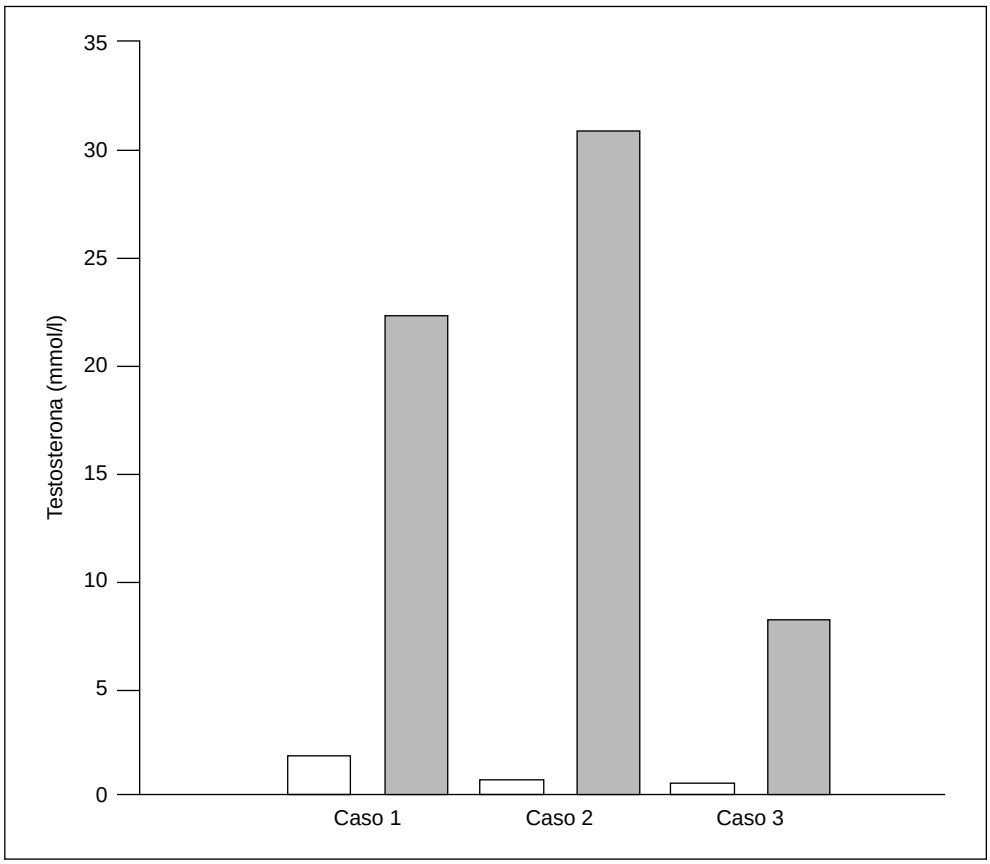


FIG. 1. – Niveles de testosterona en suero basal (columnas blancas) y tras 2 meses (columnas rayadas) de tratamiento con HCG en 3 pacientes con síndrome de Kallmann. [Tomada de la referencia (2)].

pleo permanente no está justificado por las molestias que produce la frecuencia de las inyecciones. Por supuesto, si se emplea testosterona desde un principio, el tamaño testicular no aumentará. Existen diversas pautas de tratamiento, todas eficaces, aunque es recomendable emplear siempre la misma para conocer sus limitaciones, problemas y evolución. Cuando el diagnóstico se realiza en la infancia es recomendable iniciar el tratamiento cuando la edad ósea sea aquella en la que habitualmente comienza la maduración gonadal: hacia los 11 o 12 años. Puede también añadirse FSH para lograr la maduración de los túbulos seminíferos y también aumentar aún más el tamaño testicular (4), aunque la relación coste-eficacia está por evaluar, ya que una vez que se alcanza un tamaño apropiado testicular con me-

dios más sencillos y económicos la respuesta germinal se puede conseguir posteriormente cuando el paciente lo desee. En la tabla 2 se señala la pauta generalmente más aceptada cuando se comienza con HCG.

TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA

Preparados de Testosterona

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. Dado que la testosterona se degrada rápidamente en el hígado, se pueden emplear derivados alquilados (aunque provocan alteraciones hepáticas con frecuencia) o ésteres en la posición 17-hidroxi. Tras la inyección, el éster de testosterona es hidrolizado, metabolizándose de forma idéntica a la testosterona de origen endógeno. Como la liberación no es constante, los primeros días después de la inyección los niveles plasmáticos de testosterona están más elevados que en los siguientes. Cipionato (ciclopentilpropionato), o más aún, el enantato (heptanoato) de testosterona, en inyección intramuscular cada 2 a 3 semanas, son ampliamente usados (5, 6). En el mercado farmacéutico español se encuentran los preparados señalados en la tabla 3. A destacar la posible confusión a que puede llevar el preparado Testovirón depot de 100 mg, ya que su contenido es mayor de lo que indica su denominación.

La posibilidad de la utilización de preparaciones parenterales de testosterona de menor duración (propionato con 2 a 3 inyecciones a la semana) no justifican las mayores molestias para conseguir efectos similares. Tampoco las preparaciones orales (metiltestosterona) mejoran los resultados, ya

TABLA 2. – Pauta de administración de inicio con HCG

HCG a razón de 500 - 1.000 UI 2 veces por semana durante varios meses hasta que los testículos alcanzen un volumen > 8 - 10 ml
Posibilidad de añadir HMG o FSH, con lo que el volumen se eleva hasta > 12 ml
Tras la supresión de la gonadotrofina, emplear testosterona a una dosis media-alta (150 a 200 mg cada 2 - 3 semanas)

TABLA 3. – Preparados de testosterona

Testovirón® depot:
- 100 mg = 25 de propionato + 110 enantato
- 250 mg = 250 de enantato

Testex Leo®:
- 25 mg = 25 de propionato

Testex Leo Prolongatum®:
- 100 mg = 100 de ciclopentilpropionato
- 250 mg = 250 de ciclopentilpropionato

que el beneficio de la menor molestia de su administración queda ampliamente disminuido por el mal cumplimiento de su toma a corto o medio plazo.

Inicio y pautas de administración

No existe un acuerdo generalizado acerca del mejor momento para iniciar el tratamiento ni de las dosis iniciales y pauta del aumento progresivo de las mismas. En la tabla 4 se han recopilado las indicaciones de diversos autores durante los últimos años (7-16). Todos ellos destacan la necesidad de una dosificación progresiva, pero con diferencias en cuanto a la edad del inicio y dosificación en los primeros años. Si se extrapolan los resultados obtenidos en el hipogonadismo hipergonadotrópico, en el cual la disminución de los niveles circulantes de LH sirven para valorar el efecto biológico para mantener unas concentraciones adecuadas plasmáticas de testosterona, el tiempo de máxima eficacia de una o otra inyección es de 2 a 3 semanas (17).

Tratando de imitar a la naturaleza, junto con un mínimo de molestias para los pacientes, parece adecuado iniciar el tratamiento hacia los 11 o 12 años de edad ósea. Si está retrasada, con una gran discordancia respecto a la edad cronológica, se debe valorar la situación psicológica del paciente, y si está afectado por su inmadurez sexual, el tratamiento debe iniciarse antes. En la práctica puede retrasarse el inicio por la dificultad diagnóstica que con cierta frecuencia surge entre un hipogonadismo hipogonadotrópico y el retraso constitucional del desarrollo. En la tabla 5 se expone una pauta que aúna un inicio con dosis bajas con un aumento paulatino, alcanzando una dosis máxima al cabo de unos 3 años, imitando muy de cerca a la evolución fisiológica. Esta progresión gradual resulta particularmente impor-

TABLA 4. – Pautas y edad de inicio de tratamiento con testosterona

Autor	Publicación (referencia)	Año	Pauta de tratamiento	Inicio (años)
Bourginon	*Endocr Rev* (7)	1988	50 mg el 1.er año, 100 mg el 2.º año, 200 mg el 3.er año	???
Styne	*Endorc Metab* (8)	1991	100 mg. Eleva 50 mg cada 6 meses hasta 200-300 al mes	??? ???
Thorner	Williams (9)	1992	50 mg. Duplica cada 15 días hasta alcanzar 200 mg	???
Griffin	Williams (10)	1992	Pequeñas dosis hasta alcanzar 100-150 mg/m^2/mes	12 a 14
Grumbach	Williams (11)	1992	50 mg/mes. Elevación gradual hasta 200 mg/ 15 días	12 a13
Hurtado	*La pubertad,* Herrera y otros (12)	1994	1.er año = 50-100 mg cada 6 semanas 1.er año = 100 mg cada 4 semanas 3.er y 4.º años = 200-250 mg cada 4 semanas	14
Vicens	*Endo Pediatr,* Argente y otros (13)	1995	1.er año = 25-50 mg cada 3 semanas 2.º año = 100-150 mg cada 3-4 semanas 3.er año → adulto = 250 mg al mes	14-15
Bagatell	*N Engl J Med* (14)	1996	6 a 12 meses = 50-100 mg cada 2-4 semanas. Aumento en 3-4 años hasta 200mg cada 2 semanas	13-14
Mayayo	*Endocr Pediat,* Pombo (15)	1997	50 mg/mes durante 6 meses 100mg/mes durante 1 año 250 mg/mes en adelante	Edad ósea: 12,5 años
Rodríguez-Hierro	*Endocr Pediat,* Argente y otros (16)	2000	1.er año = 50 mg/mes 2.º año = 100 mg/mes 3.er año = 200 mg/mes	12

TABLA 5. – Pauta de administración

25 mg cada 2-3 semanas durante 3 meses
50 mg cada 2-3 semanas durante 3 meses
75 mg cada 2-3 semanas durante 6 meses
100 mg cada 2-3 semanas durante 6 meses
150 mg cada 2-3 semanas durante 6 meses
200 mg cada 2-3 semanas durante 6 meses
250 mg cada 2-3 semanas indefinidamente

tante al evitar un prematuro cierre de las epífisis óseas y lograr una cadencia normal en la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

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.

Valoración de la respuesta del tratamiento

Se puede valorar la respuesta al tratamiento no sólo clínicamente (aparición y progresión de los caracteres sexuales secundarios y aumento de crecimiento estatural), sino por los niveles de testosterona plasmática que se van alcanzando, pero no es necesario hacerlo de forma habitual una vez que se encuentran en el área de la normalidad, ya que no van a resultar eficaces para practicar leves modificaciones de las dosis que se administran.

Efectos colaterales y problemas del tratamiento

Cuando se inicia esta terapia, los efectos colaterales 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 acné o 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 el aumento de erecciones peneanas, pero también es este caso sólo se disminuirá las dosis si se hacen muy incómodas. Al iniciar el tratamiento debe explicarse con detalle las razones y efectos de la dosificación empleada. Así se evitarán decepciones ante falsas expectativas, del paciente o de su familia, de un desarrollo explosivo de los caracteres sexuales secundarios. En la tabla 6 se reseñan los problemas que pueden surgir durante el tratamiento.

Otros preparados y vías de administración de testosterona

Otra forma de administración de testosterona, la transdérmica, hasta el momento no ha demostrado ser útil para inducir la pubertad, ni incluso

TABLA 6. – Problemas y efectos colaterales

Acné
Ginecomastia
Disminución de HDL-colesterol
Alguna dificultad en el uso de las ampollas
Influencia del déficit o exceso de otras hormonas sobre la maduración: GH, tiroxina, cortisol

ahora en que se puede disponer de parches que no requieren colocarse en el escroto (lo que era una dificultad añadida por un pequeño escroto prepuberal) (18). Las dosis que proporcionan son muy elevadas para un inicio puberal adecuado (parches de 2,5 mg. de testosterona). El más reciente empleo de un gel de testosterona transdérmica puede mejorar mucho la comodidad del mantenimiento androgénico, pero no es posible realizar una gradación a lo largo de la pubertad como la que se indicó más arriba (19).

Desde hace bastantes años se realizan estudios en busca de preparados de testosterona de más larga duración y que provoquen menos oscilaciones en sus concentraciones plasmáticas. Dentro de un programa de síntesis de ésteres de testosterona, el buciclato parece el más efectivo, sin efectos colaterales a las dosis empleadas, con moderadas absorciones iniciales y manteniendo niveles adecuados durante 12 semanas (20). Se desconoce la razón por la que no se ha introducido en el mercado farmacéutico. Resultados similares en cuanto a duración y leves oscilaciones en las concentraciones de testosterona se han reseñado con el empleo de microcápsulas biodegradables de testosterona, con caídas efectivas de FSH y LH cuando se utilizó en hipogonadismos hipergonadotrópicos (21).

TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO

Tal como se ha indicado previamente, no existe más diferencia con el hipogonadotropo que la imposibilidad de utilizar hormonas hipotalámicas (GnRH) o hipofisarias (o similares: HCG y HMG). Por lo tanto, las indicaciones sobre preparados hormonales, edad de inicio, dosis, progresión y mantenimiento son las ya indicadas. Desde el punto de vista del control analítico para una dosificación pertinente durante la fase final de la pubertad

TABLA 7. – Tratamiento del micropene

Enantato de testosterona, i.m.: 25 mg cada 2-3 semanas durante 3 meses
Propionato de testosterona en vaselina al 2 % (diario durante 1 a 3 meses)
Solución de dihidrotestosterona/testosterona en alcohol isopropílico al 1 %

y la posterior de mantenimiento, será una ayuda suplementaria el conocimiento de las concentraciones de LH en sangre para evaluar frecuencia y dosis de la testosterona a administrar.

Aparte de los problemas hormonales en los casos de ausencia de gónadas, deberá realizarse la colocación quirúrgica de prótesis testiculares de tamaño y consistencia apropiadas.

TRATAMIENTO DEL MICROPENE

Algunos casos de hipogonadismo cursan con un pene pequeño e incluso con un micropene. Tras destacar una resistencia periférica a los andrógenos o una deficiencia de 5 α-reductasa, puede necesitarse, fundamentalmente por problemas psicológicos, un tratamiento prepuberal para aumentar el tamaño peneano. Dosis altas y mantenidas de testosterona lo consiguen, pero tienen el efecto adverso de producir un indeseable aumento sobre la maduración ósea; por ello es recomendable no dilatar el tratamiento. En la tabla 7 se indican algunas de las pautas que han demostrado ser eficaces y que son ampliamente utilizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA y cols. Effects of testosterone treatment in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2670-2677.
2. Martul P, Pineda J, Levilliers J, Vázquez JA, Rodriguez-Soriano J, Loridan L, Díaz-Pérez JL. Hypogonadotrophic hypogonadism with hyposmia, X-linked ichthyosis, and renal malformation syndrome. Clin Endocrinol 1995; 42: 121-128.
3. Bridges NA, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CG. The effect of changing gonadotropin-releasing hormone pulse frequency on puberty. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 841-847.
4. Barrio R, De Luis D, Alonso M, Lamas A, Moreno JC. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. Ferti Steril. 1999; 71: 244-248.

5. Bhasin S. Androgen treatment of hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1221 – 1225.
6. Wilson JD, Griffin JE. The use and misuse of androgens. Metabolism 1980; 29: 1278-1298.
7. Bourguinon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. Endocr Rev 1988; 9: 467-488.
8. Styne DM. Puberty and its disorders in boys. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20: 43-69.
9. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. En: Wilson JD y Foster DW (eds.). Williams Textbook of Endocrinology, 8.ª ed. W.B. Saunders Co. 1992; pp. 220-310
10. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. En: Wilson JD y Foster DW (eds.). Williams Textbook of Endocrinology. 8.ª ed. W.B. Saunders Co. 1992; pp. 799-852.
11. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. En: Wilson JD y Foster DW (eds.). Williams Textbook of Endocrinology, 8.ª ed. W.B. Saunders Co. 1992; pp. 853-951.
12. Hurtado Fernández-Llamazares A, Escobar Morreale HF. Hipogonadismo hipogonadotrófico. En: Herrera E, Pavía C, Yturriaga R (eds.). Actualizaciones en Endocrinología. «La pubertad». Díaz de Santos, S.A. 1994; pp. 65-87.
13. Vicens-Calvet E, Marhuenda C. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F (eds.). Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia 1.ª ed. Ediciones Doyma S.L. 1995; pp. 741-752 .
14. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men. Uses and abuses. New Engl J Med 1996; 334: 707-714
15. Mayayo E, Labarta JI, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: Pombo M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica, 2.ª ed. Díaz de Santos. 1997, pp. 737-762.
16. Rodríguez Hierro F. Pubertad retrasada e hipogonadismos. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F (eds.). Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia, 2.ª ed. Ediciones Doyma S.L. 2000; pp. 883-911.
17. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 1335-1339.
18. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3469-3478.
19. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, y cols. and the Testosterone Gel Study Group. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4500-4510.
20. 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.
21. Bhasin S, Swerdloff RS, Steiner B, Peterson MA y cols. A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10-11 weeks in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab; 1992; 74: 75-83.

RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Seudohermafroditismo masculino debido a insensibilidad periférica a los andrógenos o síndrome de Morris

Leandro Soriano Guillén
Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

Adolescente de 17 años de edad remitida a las policlínicas de endocrinología de esta institución por presentar amenorrea primaria.

Antecedentes personales: Intervenida a los 7 meses de herniorrafia inguinal derecha, en la que se introdujo en la cavidad pélvica lo que se pensaba que era un ovario.

Antecedentes familiares: Prima hermana diagnosticada de síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

Examen físico: Talla: 157 cm (P10-25), peso: 51,800 (P25), TA: 113/75 mmHg. Genitales externos femeninos (pubarquia II, telarquia V), con ausencia de vello axilar. Resto de la exploración, dentro de la normalidad.

Estudios complementarios: Ecografía abdominal y pélvica: no se visualiza útero y en la zona de los ovarios se observan dos imágenes fusiformes de 3,9 × 4,4 cm (derecho) y 2,5 × 3 cm (izquierdo). Cariotipo: 46 XY, cromatina de Barr negativa. Estradiol: 39 pg/ml (10-440). Testosterona: 9,6 ng/ml (0,15-0,9). Testosterona libre: 30,9 pg/ml (H: 8-48, M: 0,7-3,2). LH basal: 33 mU/ml (0,4-11,7). Test LHRH: FSH basal 3,7 mU/ml y pico de 4 mUI/ml; LH basal 39 mUI/ml y pico de 65 mUI/ml.

Tratamiento: Extirpación quirúrgica de ambas gónadas. El estudio anatomopatológico evidenció hipoplasia tubular, marcada disgenética e hiperplasia adenomatosa de células de Leydig. Pendiente de estudio molecular.

Retraso ponderoestatural desde los 3 años de edad

Jorge Martínez Pérez
Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

Paciente de 6 años y 7 meses de edad remitida a las policlínicas de endocrinología de esta institución por presentar retraso ponderoestatural desde los 3 años de edad.

Antecedentes personales: Sin interés, salvo parada cardiorrespiratoria a los 20 días de vida y asma por sensibilización a inhalantes.

Antecedentes familiares: Sin interés.

Diagnóstico: Inicialmente fue diagnosticada de déficit completo de GH. Ulteriormente mostró un desarrollo progresivo de deficiencia combinada de hormonas antihipofisarias, incluyendo deficiencia en TSH, ACTH, LH y FSH. Hasta el momento no se ha evidenciado deficiencia en prolactina.

Tratamiento: Desde el diagnóstico, recibió hormona de crecimiento subcutánea (0,5 UI/kg/semana). A la edad de 14 años y 7 meses (edad ósea de 10 años), se inició tratamientos sustitutivo con estrógenos a dosis progresivas para inducir la pubertad. No se observó en ningún momento la aparición de vello pubiano o axilar. Tras 2 años y 2 meses de terapia estrogénica aislada a dosis progresivas, se sustituyó por la asociación de estrógenos-progestágenos. A la edad de 17 años y 2 meses se apreció un mínimo desarrollo de pubarquia, sin axilarquia, habiendo completado su crecimiento (velocidad de crecimiento en los últimos 6 meses = 0 cm). La talla alcanzada ha sido de 159,6 cm (P 25-50), con peso de 49,6 kg (P 25-50), presentando un desarrollo sexual en estadio Tanner V (P_2, T_5).

Disgenesia gonadal pura 46XX. A propósito de un caso

Javier Martín de Capri
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Mujer de 13 años y 11 meses de edad, remitida a la consulta de Endocrinología Pediátrica para estudio de pubarquia (de inicio a los 8 años) debido a la ausencia de telarquia, con menarquia a los 13 años y 6 meses. No hay antecedentes familiares de interés. Como antecedentes personales de interés: sepsis neonatal y déficit mental leve.

En la exploración física se observa facies poco expresiva, axilarquia I, pubarquia IV, telarquia I, mamilas pigmentadas, vello en el área lumbar y en las extremidades inferiores. Manchas café con leche en extremidades inferiores y área glútea. Resto normal.

En los estudios complementarios realizados se objetivó una función hormonal compatible con un hipogonadismo hipergonadotrófico (estradiol 22,2 pg/ml, LH 46,8 mU/ml, FSH 80,25 mU/ml) con niveles de andrógenos normales.

Se realizó ecografía ovárica que mostró estructuras de muy pequeño tamaño, sin estructuras foliculares identificables. Se realizó cariotipo (46XX) y laparoscopia exploradora que confirmó la existencia de dos cintillas ováricas. Se realizó estudio anatomopatológico de la muestra obtenida que presentó parénquima ovárico con ausencia completa de folículos germinales primarios y secundarios. Asimismo, se realizó estudio genético de dicha muestra confirmándose el cariotipo 46XX.

Se diagnosticó disgenesia gonadal pura XX y se inició tratamiento con parches de estrógenos y progesterona vía oral, consiguiéndose una evolución favorable, con desarrollo mamario, menstruaciones regulares y normalización de los niveles hormonales de gonadotropinas séricas. Ante el desarrollo de marcado hirsutismo, se añadió tratamiento antiandrogénico de la edad de 17 años y 3 meses, experimentando una evidente mejoría.

Síndrome de varón XX

Silvia Carrasco Llorente
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

El síndrome de varón XX es quizá una de las cromosomopatías sexuales más infrecuentes del varón. La hipótesis etiológica más aceptada es la del intercambio de material genético X-Y durante la meiosis paterna, produciéndose una translocación del gen SRY desde el cromosoma Y hasta el X. El diagnóstico se establece generalmente en la pubertad, debido al hipogonadismo hipergonadotrófico característico del síndrome. En la edad adulta, la mayoría de los pacientes consultan por hipogonadismo, ginecomastia o infertilidad.

Presentamos el caso de un varón controlado en la Unidad de Endocrinología Pediátrica desde los dos meses de edad y remitido por cariotipo 46XX (masa de Barr positiva) en el *screening* neonatal. La exploración física ha sido normal hasta los 10 años, en que se objetiva un hipogenitalismo y una obesidad central manifiesta. A esa edad se realiza un estudio por PCR del determinismo sexual, con resultado positivo para el gen SRY. Con el comienzo de la pubertad aparecen los primeros datos hormonales de hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH = 5,28 mU/ml, testosterona = 0,19 ng/ml, SHBG = 108 nMol/l). Alos 13 años se realiza una evaluación completa, donde destacan un peso y talla en el percentil 50, axilarquia (+), pubarquia II, testes de 3 cc, y un pene de 6 cm de longitud y 6 cm de perímetro. Se realiza un test de LHRH, con una LH basal de 3,81 mU/ml, que aumenta a 58,99 mU/ml, y una FSH basal de 30,18 mU/ml, que aumenta a 51,86 mU/ml. Las cifras de testosterona y testosterona libre se encuentran en el límite bajo de la normalidad (2,4 ng/ml y 2,58 pg/ml, respectivamente). Se realiza una densitometría DEXA, con Z-score de –0,73. Se presenta la evolución del paciente desde el periodo neonatal hasta la edad de catorce años. Durante este tiempo ha seguido además un control psicológico, y actualmente está pendiente de iniciar tratamiento con testosterona.

Disgenesia gonadal mixta: seguimiento de 20 años

Victoria Cifuentes Sabio
Hospital Reina Sofía. Córdoba

Paciente de 23 años que consultó con el Servicio de Cirugía Infantil a los 3 años de edad por hipospadias escrotal, escaso desarrollo de bolsa escrotal y hernia inguinal izquierda. Se acompaña de coartación de aorta de la que fue intervenida con 4 años y 6 meses.

Cariotipo con tres líneas celulares: X/XY/XYY.

A los 4 años y 10 meses es intervenida de hernia inguinal izquierda con extirpación de gónada izquierda hipoplásica y trompa de Eustaquio ipsilateral. En la intervención se observa útero rudimentario y ausencia de gónada derecha. Estudio anatomopatológico: teste displásico. A los 5 años y 6 meses se realiza cliteroplastia, remodelación de genitales y neovagina.

Entre 7 y 12 años se trata con hormona de crecimiento humano biosintética, al inicio con hGH de 192 aminoácidos y posteriormente hGH de 191 aminoácidos, sin respuesta positiva.

Se corrigió, por el Servicio de Cirugía Plástica, el *pterigium colli* con 13 años.

Entre 14-15 años, con talla de 135 cm, se realiza alargamiento tibial y Zplastia de tendón de Aquiles con talla adulta de 141,2 cm.

Se inició estrogenización a los 13 años, con valerato de estradiol 1 mg/día el primer año y 2 mg/día el segundo año, tras observarse cifras de FSH y LH elevadas, junto con 17β–estradiol y testosterona disminuidos.

En ecografías pélvicas seriadas se visualiza útero de hasta 6,4 cm, sin ecos de endometrio. No se observan anejos. Con ecografía y TC se aprecia regresión del tamaño uterino hasta 3,5 cm.

Tras la inducción puberal con estrógenos, se administró valerato de estradiol + norgestrel, existiendo amenorrea primaria.

Exploración actual: mamas voluminosas (estadio 5 Tanner), vello púbico ralo (estadio 2 Tanner), clítoris a modo de glande, introito vaginal pequeño.

Se han realizado dos intentos de dilatación vaginal.

Pendiente de densitometría ósea.

En resumen, se presenta la evolución durante 20 años de una paciente afecta de disgenesia gonadal mixta, genitales ambiguos, testículo displásico, fenotipo de síndrome de Turner intervenido con cambio de sexo a los 5 años y 6 meses.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Ana Isabel Grau García
Hospital 12 de Octubre. Córdoba

Varón de 6 años que desde el nacimiento presenta micropene y criptorquidia bilateral, tratado con hCG sin éxito

Antecedentes familiares: Padre: v.s. Talla: 170 cm. Sin antecedentes de criptorquidia. No existe alteración del olfato. Madre: v.s. Talla: 155 cm. Menarquia: 12 años. Hermano: 3 meses. Criptorquidia bilateral, micropene.

Exploración física (6 años y 9 meses):

Peso: 22,5 kg (M), talla: 114 cm (–1 DS).

Testículo derecho: 1 × 1 cm en el canal inguinal bajo, que no se puede descender a la bolsa escrotal.

Testículo izquierdo: 0,8 × 0,8 cm en el conducto inguinal bajo, que desciende a la bolsa escrotal pero no permanece.

Pene: 1,5 × 1,5 cm.

Resto de la exploración normal.

Estudios complementarios: Edad ósea: 4 años y 6 meses.

Ecografía abdominal: Riñón izquierdo 97 cm. No se visualiza riñón derecho.

Gammagrafía renal: Riñón izquierdo único.

Estudio hormonal: FSH indetectable. LH = 0,8 mUI/ml.

Testosterona = 4 ng %. Estradiol = 14 pg/ml. Prolactina = 5,5 ng/ml.

Otros estudios complementarios: normales.

Evolución: Se realizó orquidopexia bilateral. Se hicieron revisiones cada 6 meses hasta los 10 años y 8 meses, presentando siempre peso y talla dentro de límites normales, sin signos de inicio de pubertad. Posteriormente el paciente no acudió a las revisiones hasta los 15 años y 8 meses. Se objetivó peso dentro de la normalidad, pero la talla se encontraba en –3-4 DS. No había signos de inicio de pubertad. Tras insistir en la anamnesis, el paciente y su hermano presentaban anosmia e hiposmia respectivamente.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Nuria Espinosa Seguí
Hospital General Universitario de Elche. Alicante

El hipogonadismo gonadotrófico constituye una entidad bien definida dentro de las diferentes alteraciones de la diferenciación sexual, si bien es imprescindible una valoración clínica y endocrinológica adecuada para su correcto emplazamiento nosológico y evitar así diagnósticos que puedan acarrear una actuación terapéutica incorrecta y de consecuencias negativas en el devenir sexual de los pacientes disfuncionales incorrectamente diagnosticados. De ahí que se requiera un alto grado de suspicacia clínica en el momento de evaluar a los pacientes afectos del «síndrome del escroto vacío». Tal es la contingencia que surgió en nuestra consulta externa cuando fuimos requeridos para valorar a un preadolescente varón de 13 años que acude por presentar dicho síndrome. En la exploración física, aparte de no detectarse rasgos dismórficos, los hallazgos más llamativos fueron la existencia de bolsas escrotales de aspecto hipoplásico, anorquia y micropene.

Los hallazgos radiológicos, ecográficos, tomodensimétricos y de la RM no objetivaron la presencia de testes, ni en las bolsas escrotales ni en la cavidad pélvica; tampoco se evidenciaron otras anomalías que sugirieran la existencia de estructuras anatómicas indiferenciadas o de índole müelleriana.

Los valores basales de las hormonas implicadas en las diferenciación gonadal androgénica arrojaron los siguientes resultados:

Estradiol < 20 pg/ml. Valores normales: 20-56 pg/ml.
FSH < 0,1 mUI/ml. Valores normales: 1,5-14 mUI/ml.
LH < 0,1 mUI/ml. Valores normales: 1,4-7,7 mUI/ml.
Testosterona, 0,12 ng/ml. Valores normales: 2,7-11,9 ng/ml.
Androstendiona, 0,7 ng/ml. Valores normales: 0,5-3 ng/ml.
DHEA< 0,3 μg/ml. Valores normales: 0,7-3,9 μg/ml.

Estos hallazgos sugieren la existencia de un hipogonadismo gonadotrófico. Se practicó la valoración funcional testicular mediante la BhCG, cuyos resultados fueron una ausencia de acitividad androgénica total.

Esta respuesta funcional ante el estímulo gonadotrófico coriónico aportaba un nuevo dato sugerente de hipogonadismo hipogonadotrófico.

El resultado cariotípico XY descartaba otras patologías gonadosexuales. Tras el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico, se inicia el tratamiento sustitutivo pertinente.

Hemos de concluir haciendo hincapié en la conveniencia de una valoración adecuada en todo varón cuyo motivo de consulta sea el «síndrome del escroto vacío».

Gemelas con disgenesia gonadal 46XY

Cristina Sarrión Catalá
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Gemelas de 3,5 años que consultan por retraso del lenguaje. Después de ser estudiadas en neurología, se les realizan, entre otras determinaciones, estudio genético, presentando ambas una fórmula 46XY.

Antecedentes personales: Embarazo gemelar. Amenaza de aborto durante el segundo mes, tratada con Gestanón. RNT. PAEG: Parto eutócico. P. neonatal: No hipoglucemias ni ictericia. No anomalías en genitales.

Antecedentes familiares: Padres sanos, no consanguíneos. Tallas medias. Pubertades: normales, un aborto previo.

Exploración física: Peso y talla: M + 1 DS. No rasgos dismórficos. Primera gemela: genitales, periné y ano normales; segunda gemela: hirsutismo inguinal bilateral, la izquierda con gónada en su interior. Vulva, normal. Himen permeable. Meato uretral, normal. Clítoris ligeramente hipertrófico. Periné, normal.

Estudios: Cariotipo: 46XY. Ecografía abdomen, útero y vagina, normales. No se visualizan anejos ni ovarios. Genitografía, normal. Gonadotropinas basales: caso 1: FSH, 6,6 ng/ml; LH: 1,5 ng/ml. Caso 2: FSH y LH, normales. Test de estímulo con hCG: normal en el caso 1 y patológico en el caso 2 (testosterona basal: 20 ng/dl y posestímulo: 176 ng/dl).

Son intervenidas de gonadectomía, encontrándose en el caso 1: cintillas bilaterales que microscópicamente corresponden a restos de ovario. El caso 2 presenta, en el lado derecho, cintilla, y en el izquierdo gónada con presencia de tejido testicular, ovárico y células de Leydig. Tras la intervención, presentan un hipogonadismo hipergonadotrófico. Se inicia tratamiento para inducir la pubertad a los 10 años. Tras un año con etinilestradiol, se administra progesterona. Comienzan con menarquias regulares tras un mes de iniciar este tratamiento. Actualmente han conseguido una pubertad completa con talla final adecuada.

Seudohermafroditismo femenino (estadío de Prader V) por hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

Raquel Márquez Moreno
Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Lactante de 1 mes y medio de vida diagnosticado de HSC (hiperplasia suprarrenal congénita) con pérdida salina y genitales externos masculinos, estadio V de Prader.

Antecedentes personales: Embarazo y parto normal. EG: 40 semanas. Peso al nacer: 3,110 kg (p25-50). Ictericia neonatal que no precisó fototerapia. Pruebas metabólicas (hipotiroidismo y fenilcetonuria): normales. Genitales externos masculinos con criptorquidia bilateral. A los 16 días de vida presenta cuadro de vómitos, deshidratación y pérdida de peso, por lo que es ingresado, evidenciándose una hiponatremia e hipercaliemia que no se corrige a pesar del tratamiento de la deshidratación. Ante la sospecha de patología suprarrenal (HSC), se inicia tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides, mejorando el cuadro clínico. Exploraciones complementarias (en su hospital de origen): cariotipo: 46,XX. ACTH: 1.064 pg/ml. Cortisol: 2,9 mcg/dl. 17-OH-progesterona: 388 ng/ml. SDHEA: 0,98 mcg/ml. Testosterona: 3,91 mcg/ml. Ecografía abdominal: glándulas suprarrenales normales, imagen sugestiva de útero. Cistografía: uretra y trayecto peneano masculino. RM abdominal: vagina con contenido hemático e imagen sugestiva de útero.

Antecedentes familiares: Padres consanguíneos de tercer grado. Madre: 39 años. GAV: 2-0-2. Sin hirsutismo ni apetencia por la sal. Menarquia a los 11años, con ciclos menstruales regulares. Padre: 40 años. Sin apetencia por la sal ni hipertricosis. Hermano: 8 años, sano. Abuelo paterno: talla baja, hipertricosis y apetencia por la sal. Tía materna: hirsutismo leve, apetencia por la sal y problemas de infertilidad.

Exploración física: Peso: 3,8 kg. Talla: 52,5 cm. P. Cef.: 38,5 cm. Ausencia de hiperpigmentación. Genitales externos masculinos. Pene de 3 cm de longitud. Meato uretral normal. No se palpan gónadas. No existe pubarquia.

Exploraciones complementarias: cariotipo: 46,XX. Genética molecular del gen SRY: negativo. Testosterona: 830 pg/ml (10-55). 17-OH-progesterona: 159 ng/ml. ACTH: 307 pg/ml. Cortisol basal: 18 mcg/dl (7-26). Cistografía: Uretra de características masculinas. No se produce relleno de otras estructuras. Laparoscopia exploradora: Se visualizan ovarios, trompas, útero y cúpula vaginal normales. Cistoscopia exploradora: No existe abertura vaginal en uretra. Estudio de genética molecular del déficit de 21-hidroxilasa (paciente): Se encuentran dos mutaciones, exón 6/A318x. Estudio de genética molecular del déficit de 21-hidroxilasa (madre): Se encuentran dos mutaciones, valina 281/A318x. Estudio de genética molecular del déficit de 21-hidroxilasa (padre): Se encuentra una mutación, exón 6.

Comentario: Ante el diagnóstico de seudohermafroditismo femenino (46,XX) con estadio V de Prader y genitales internos femeninos normales por HSC por déficit de 21-hidroxilasa con estudio de genética molecular, se decide, conjuntamente con el Servicio de Cirugía y los padres de la paciente, la corrección de los genitales externos en sentido femenino.

Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias

M.ª Magdalena Hawkins Solís
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Paciente varón de 16 años, con retraso ponderoestatural e hipogonadismo, que acude a urgencias del hospital por vómitos, fiebre y dolor abdominal con hipotensión, disminución del nivel de conciencia y dudosos signos de irritación meníngea. Punción lumbar normal. Ante la sospecha de abdomen agudo por dolor abdominal, se realiza TAC abdominal y laparatomía exploradora con apendicectomía reglada, evidenciándose apendicitis aguda. Se sospechó sepsis de origen abdominal, por lo que se traslada a UCI de adultos, donde se instaura terapia antibiótica y ventilación mecánica durante unas horas. Cuando se estabiliza se traslada al hospital infantil. A su ingreso, persisten vómitos, decaimiento, dolor abdominal, tensión arterial y glucemias en el límite bajo (68 mg/dl) y comienza con diarrea. Afebril. Presenta hiponatremia mantenida (125 mM/l) a pesar de la reposición intravenosa, sin hiperpotasemia. Ante la existencia de este cuadro en un paciente con retraso ponderoestatural e hipogonadismo, se sospecha crisis adrenal por deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, y tras extraer analítica hormonal se inicia tratamiento con hidrocortisona intravenosa (100 mg/6 horas) y fluorhidrocortisona oral, evidenciándose mejoría llamativa, tanto clínica como analíticamente (controles de sodio posteriores normales). A las 48 horas se pauta hidrocortisona oral a dosis de mantenimiento y posteriormente se retira la fluorhidrocortisona oral a dosis de mantenimiento y posteriormente se retira la fluorhidrocortisona. Se confirma la sospecha de déficit de ACTH (ACTH = =1 ng/ml). Osmolaridad en orina normal.

Se evidencia hipotiroidismo hipofisario y se instaura tratamiento con L-tiroxina, así como hipogonadismo hipogonadotrófico. Se realiza posteriormente test múltiple hipotálamo-hipofisario, que confirma la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. La edad ósea del paciente era de 12 años y medio, y la densitometría revela grave osteopenia. En la RM se observa ausencia de tallo hipofisario, así como una pequeña hiperintensidad que podría corresponder a neurohipófisis. El peso y la talla se encuentran por debajo de los límites normales: Peso 42 kg (P < 3). Talla 152 cm (–2,5 DS). En los antecedentes personales figura un accidente de tráfico a los 25 días de vida con traumatismo craneoencefálico importante, que precisó tratamiento con fenobarbital durante 4 años. Diagnosticado de leve retraso psicomotor postraumático. con hipotrofia muscular. Refiere intolerancia al frío, piel fría y seca, y apetito escaso. Palidez habitual, incluso tras exposición al sol. No hay signos de adrenarquia ni desarrollo puberal.

Evolución: Se mantiene el tratamiento con tiroxina e hidrocortisona a las dosis habituales, con clara mejoría clínica y analítica del paciente. Se propone tratamiento con hormona del crecimiento y posteriormente con análogos de gonadotropinas para iniciar la pubertad.

Criptorquidia bilateral y micropene

Pilar Cocho Gómez
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Varón que consulta a los 2 años de edad por criptorquidia bilateral y micropene e hipospadia desde el nacimiento. A los doce meses y año y medio es tratado con gonadotropinas. No refiere antecedentes familiares ni personales de interés. La exploración inicial revela un pene de 3 cm, un teste izquierdo de 1 ml en conducto inguinal y un teste de LHRH con una FSH basal de 7 que sube a 38 mU/ml y una LH basal de 1 que sube a 16 mU/ml, y un test largo de gonadotropinas que muestra una testosterona basal y tras estímulo normal (I, 150; II, 1.860; III, 1.980 pg/ml), pero sin descenso testicular. A los tres años se realiza orquidopexia bilateral y biopsia del teste izquierdo, constatándose una disfunción tubular con índice de fertilidad del 66 % y espermatogonias en degeneración. No se vieron alteraciones en las células pre-Leydig ni de los vasos. El test de gonadotropinas posterior reveló una respuesta normal de testosterona (I: 200, II: 1.200 pg/ml).

El paciente consultó de nuevo a los 12 años de edad por persistencia del micropene e hipospadias balánico. Refiere axilarquia y pubarquia desde los 11años. Presenta una talla de 154 cm (P 75-90), un escroto rugoso y pigmentado con testes en bolsa, el izquierdo de 4 ml y el derecho de 2 ml, un pene de 3 cm algo engrosado, pubarquia 3 y axilarquia ++. La testosterona basal es puberal, 2.300 pg/ml. Evoluciona con un desarrollo espontáneo de los caracteres sexuales secundarios, pero sin desarrollo de los genitales externos. La determinación de las gonadotropinas basales revela una elevación exagerada: FSH, 76,94 mU/ml, y LH, 14,15 mU/ml. A los 14 y 16 años se trata con testovirón depot durante 60 meses, obteniéndose un engrosamiento y alargamiento hasta 6 cm en la primera tanda y ningún efecto en la segunda. Las gonadotropinas se mantienen elevadas y la testosterona en el límite bajo de la normalidad. Talla final, 169,5 cm (P25), con talla diana de 178 cm.

Diagnótico: Hipogonadismo hipergonadotrófico y micropene secundario a criptorquidia bilateral y disgenesia testicular.

Discusión: Existe una gran heterogeneidad en la etiología de la criptorquidia, pudiendo ser secundaria a alteraciones mecánicas o intrínsecas del teste o del epidídimo, a alteraciones endocrinas (hipogonadismos hipogonadotróficos defectos en la síntesis de andrógenos o en su receptor), a alteraciones cromosómicas o como componente de diversos síndromes polimalformativos. En este caso pensamos que la causa es una disgenesia testicular secundaria a una noxa que actuó a partir de la 18-20 semanas de edad gestacional, dando lugar a un no descenso testicular y a un desarrollo incompleto de los genitales externos. Otra posibilidad diagnóstica que se planteó fue la resistencia parcial a andrógenos.

Otro aspecto importante es el tipo de tratamiento y la edad adecuada para realizarlo. El tratamiento médico raramente es eficaz en los testes con una criptorquidia verdadera. El tratamiento de elección es el quirúrgico y éste se debe realizar lo antes posible tras los 6-12 meses de vida. Los cambios histológicos, presentes en la mayoría de los casos ya al nacimiento, se acentúan a partir del primer año de vida.

Seudohermafroditismo femenino secundario a tumor ovárico materno

José Galán de Dios
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Paciente que acude a nuestro servicio por genitales ambiguos al nacimiento.

Antecedentes personales: Madre de 33 años, primípara, diabetes gestacional tratada con dieta. Virilización progresiva desde la decimotercera semana de gestación (hirsutismo, tono grave de voz, acné), HTA, diagnosticándose ecográficamente de probable mioma de 8 cm en el istmo. Cesárea a las 34 semanas por nalgas y registro cardiotocográfico patológico. Se objetiva tumor ovárico que es extirpado en el mismo acto quirúrgico. La anatomía patológica mostró una tumoración compatible con tumor de Brenner benigno de ovario con hiperplasia de células estromales luteinizadas.

El estudio hormonal preparto de la madre mostraba: testosterona, 10.749 pg/ml (0-1.000); estradiol, 7.466 pg/ml (100-140); 17-OH-progesterona, 109 pg/ml (0,4-4,8); cortisol basal, 63 μg/dl. Dos semanas después de la exéresis, la testosterona materna había descendido hasta 273 pg/ml.

Exploración física al nacimiento: Peso, 2.250 g; talla, 43 cm. Pc, 32,5 cm. Clítoris hipertrófico, labios mayores no escrotalizados ni hiperpigmentados. No se palpan gónadas. Introito con dos orificios separados para uretra y vagina. Genitales ambiguos Prader 2. Hernia inguinal izquierda.

Exploraciones complementarias: Cariotipo (46,XX) femenino normal. Ecografía abdominal: genitales internos femeninos normales. Ionograma y función renal normales. Testosterona: 2.163 pg/ml (2.º día de vida); 448 pg/ml (9.º día); 119 pg/ml (2 meses). 17-OH-progesterona: 1.716 ng/ml (2.º día); 32,8 ng/ml (9.º día); 9,8 ng/ml (2 meses). Cortisol basal: 42 mcg/dl (2.º día); 5 mcg/dl (9.º día); 1,8 mcg/ml (2 meses). ACTH y SDHEA normales en todos los controles.

Evolución: La paciente ha presentado un involución progresiva de la hipertrofia de clítoris, acompañando a una normalización del estudio hormonal con excepción de una hipocortisolemia que ha precisado tratamiento sustitutivo y que podría explicarse por la inhibición del eje adrenal por los niveles elevados de cortisol materno durante la gestación.

Síndrome de Kallmann: dificultades para establecer el diagnóstico diferencial del hipogonadismo hipogonadotrófico con la pubertad retardada. A propósito de un caso

Ana Filgueira Pose
Hospital Materno-infantil Vall d´ Hebron. Barcelona

Se presenta una niña de 13 años de edad que consulta por ausencia de desarrollo puberal. Edad ósea 11 5/12 años. Test de procrín basal LH-FSH, indetectable-2,4; pico, LH-FSH, 2/6,2 UI/l. Tras iniciar tratamiento durante 1 mes con 5 microgramos de etinilestradiol al día, se efectúa test de Luforan (pico LH/FSH 1,4/6,9 UI/l) y se efectúa RM, con la que se objetiva hipoplasia de surcos y bulbos olfatorios. Con la orientación diagnóstica de síndrome Kallmann, se hace tratamiento con etinilestradiol a dosis progresivas de 2,5-5-7,5 μg/día durante 18 meses. Se suspende el tratamiento y al mes se repite el test de Luforan (LH, 0,7/4,4 UI/l; FSH, 3,6/8 UI/l), por lo que se realiza definitivamente el diagnóstico de síndrome de Kallmann, iniciándose tratamiento con estrógenos-progestágenos y aconsejándose tres meses de descanso a los 9 meses. Al mes de la suspensión del tratamiento, la niña presenta menarquia y menstruaciones regulares, por lo que cambiamos el diagnóstico al de pubertad retardada.

Comentario: Es muy difícil distinguir un hipogonadismo hipogonadotrófico de una pubertad retardada, y muchas veces confirmaremos el diagnóstico ya en la edad adulta. Ante la duda, es conveniente hacer tratamiento para conseguir un desarrollo puberal correcto.

Ginecomastia

M.ª Dolores López Moreno
Hospital Carlos Haya. Málaga

Varón de 12,6/12 años remitido por cuadro clínico de 5 meses de evolución caracterizado por:

— Aumento bilateral y simétrico de ambas mamas.
— Crecimiento acelerado.
— Voz aguda.
— Aparición de vello púbico hace 1,5 años.

No refiere ingesta de tóxicos ni medicamentos.

Antecedentes familiares: Padre de 45 años, sano y pubertad normal, con talla de 178 cm. Madre de 37 años, sana, con talla de 162 cm menarquia a los 11 años. Hermano de 15 años, sano y con criptorquidia. Orquidopexia al año y medio. Hermana de 5 años sana y un aborto terapéutico. Tío materno con criptorquidia. Orquidopexia tardía. Estéril. Tía materna con hirsutismo. Abuelos maternos fallecidos por cáncer.

Antecedentes personales: Gestación normal de 40 semanas. Cesárea electiva por sufrimiento fetal agudo, desproporción fetomaterna. Apgar: 2-8-10. PRM: 2.570 g. LRN: 48 cm. PC: 34 cm. Criptorquidia bilateral. Hipospadias. Cariotipo urgente 46,XY. Ecografía renal, pelviana e inguinal: testículos no visibles, útero no visible. Uretrocistografía miccional: ausencia de fondo vaginal.

Test de Prenyl	23-03-87	27-03-87
LH (mU/ml)	54	—
FSH	SMS	—
TST (ng/ml)	3,9	4,7
DHT	0,74	0,72
17-OHP	1,2	—
DHEA-S	370	—
SHBG (nM/l)	107	124

Orquidopexia bilateral a los 2 años de edad. Seguimiento en neurología pediátrica.

Exploración física actual: Peso, 46 kg (P 75-90); talla, 153 cm (P 75). BEG, buena coloración cutaneomucosa. Fenotipo peculiar con aspecto marfanoide, longilíneo. Prominencias óseas en codos, rodilla, clavículas y acromion, impresionando el desarrollo óseo exagerado. Sindactilia membranosa justo a la mitad de la primera falange de todos los dedos de las manos y segundo y tercer dedo de los pies. En ambos codos, luxación congénita bilateral de la cabeza radial con limitación en la extensión del codo y, sobre todo, de la supinación del antebrazo. En las escápulas, subluxación de la clavícula derecha. C y C: NC. Orejas de implantación bajas. Bocio II A. Tórax: pequeño y estrecho. ACR: normal. Abdomen: normal. Exploración neurológica: Sin al-

teraciones. Ginecomastia mínima bilateral. Pene adulto muy pigmentado (longitud 9 cm y 2 cm de diámetro). Adrenarquia V. Testes de consistencia blanda de 3 cc bilateral.

Exámenes complementarios:

Talla diana, 176 cm.

	Bruselas (31-8-99)	Vélez Málaga (21-9-99)
Glucosa (mg/ml)	92	
LH (MU/ml)	30	23 (verificado)
FSH (MU/ml)	119	116 (verificado)
TST (ng/ml)	4,6	5,20
PRL	330 un/ml (0-390)	18,8 (ng/ml)
17-OHP (μg/ml)	0,4	1,2
SHBG	15 ng/ml	
DHEA-S		503 (ng/ml)
Androstendiona		1,10 (ng/ml)

Edad ósea (5-10-99), 12,5 años (GP). Cariotipo de alta resolución masculino normal sin evidencias de deleción en el cromosoma 11 p13 (WAGR). Estudio del gen del receptor de andrógeno: Ausencia de mutación. Biopsia testicular: hiperplasia de células de Leydig, escasas células de Sertoli y ausencia de células germinales.

Síndrome de Frasier: asociación de disgenesia gonadal y patología renal

Gema Grau Bolado
Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

Presentamos el caso de una mujer de 17 años que consulta por amenorrea primaria.

Trasplantada por insuficiencia renal teminal secundaria a nefronoptisis. Recibe tratamiento con inmunosupresores, corticoides y hormona de crecimiento.

Antecedentes familiares: madre con diabetes tipo 2.

En la **exploración inicial** presenta genitales externos femeninos de aspecto infantil con un desarrollo sexual grado I de Tanner, y en el tacto rectal se encuentra un útero aparentemente atrófico.

Se estudian hormonas sexuales, encontrándose valores basales compatibles con una insuficiencia ovárica primaria (FSH, 55,6 mU/ml; LH, 53,5 mU/ml y E2 < 10 pg/ml). Se solicita cariotipo del cual resulta una fórmula 46,XY. En la ecografía abdominopélvica se visualiza un útero normal sin encontrarse gónadas; posteriormente, en TAC abdominopélvico si localizan estructuras gonadales que se informan compatibles con ovarios con quistes subcorticales.

Tras estos hallazgos se diagnostica disgenesia gonadal 46,XY y se recomienda gonadectomía bilateral.

Se establece tratamiento con asociación hormonal de valerato de estradiol y norgestrel (Progyluton®).

A los 24 años de edad la paciente consiente en ser intervenida, extirpándose ambas gónadas (estructuras *en cintillas*).

El estudio antomopatológico diagnostica disgenesia gonadal bilateral. Gonadoblastoma microscópico en cintilla gonadal izquierda.

Tras gonadectomía se inicia tratamiento hormonal sustitutivo con valerato de estradiol y medroxiprogesterona (Perifem®).

Dada la asociación en este caso de disgenesia gonadal y patología renal, se establece por parte del grupo de genética molecular la posibilidad diagnóstica de un síndrome de Denys-Drash o de un síndrome de Frasier, estudiándose la mutación causal a nivel del gen WT1.

Seudohermafroditismo masculino

Pedro Cantero Santamaría
Hospital Universitario de Valdecillas. Santander

Neonato nacido de embarazo y parto normales, con fenotipo y genitales externos femeninos, que consulta a los 20 días de vida por tumoración inguinal bilateral detectada en control rutinario de salud. No refiere antecedentes personales ni familiares de interés. A la exploración se palpan gónadas que se movilizan por el anillo herniario y que en principio pueden interpretarse como ovarios asociado a hernia inguinal bilateral. Tanto labios mayores como clítoris y resto de genitales externos corresponden a un fenotipo femenino normal. La ultrasonografía abdominopélvica confirma la exploración clínica, no visualizándose útero ni ovarios, aunque sí seno urogenital y vagina. Glucosa, iones y resto de análisis basales normales. Las determinaciones hormonales muestran un aumento de la testosterona total, dihidrotestosterona y SHBG, así como elevación de hormona antimülleriana (11 ng/ml) en relación al sexo fenotípico, siendo negativo el estudio de anticuerpos frente a las células de Leydig. El estudio genético del gen SRY es positivo, y el cariotipo resulta 46,XY. La posterior extirpación-biopsia gonadal con cura radical de las hernias efectuada a los 11 meses de vida demuestra la existencia de tejido testicular inmaduro con presencia de células de Leydig y Sertoli. Se discutirá tanto la forma de presentación de este seudohermafroditismo como la actuación clínica ante el mismo.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Almudena del Pino de la Fuente
Hospital Carlos Haya. Malaga

Recién nacida a término remitida desde Algeciras a los 7 días de vida por genitales ambiguos con sospecha de hiperplasia adrenal congénita.

AMO: IMF: 37 semanas. Diabetes gestacional tratada con insulina. Peso al nacer 2.910 g. Longitud: 48 cm. PC: 34 cm.

Exploración al ingreso: Peso, 2.300 g. Genitales externos muy pigmentados, con pliegues labioescrotales rugosos y fusión completa. Tubérculo genital de 3,5 cm con meato urinario en base (Prader tipo IV). No se palpan gónadas. Resto de la exploración, normal.

Pruebas complementarias: Ecografía pélvica: Se visualizan dos estructuras localizadas en los canales inguinales y cuyas dimensiones son:

— Izquierdo: 1,25 × 1,134 × 0,7 cm.
— Derecho: 0,9 × 0,6 × 0,8 cm.

Se repite la ecografía pélvica, que esta vez muestra la existencia de un útero de tamaño y patrón ecográfico normal, sin que se encuentren ovarios ni signos ecográficos de existencia de testículos.

Bioquímica: Na(p): 129 mEq/l; K(p): 6,01 mEq/l; Cl(p): 98 mEq/l. Osm(p): 259 mOsm/l; glucemia: 71 mg %. Na(o): 80,8 mEq/l; K(o): 21,1 mEq/l.

EAB: discreta acidosis metabólica compensada.

Estudio hormonal: 17-OH-P: 121ng/ml. Androstendiona: 23,8 ng/ml. Testosterona: 12 ng/ml. DHAS: 900 ng/ml. Actividad de renina plasmática: 20,6 ng/ml/hora.

CUMS: Durante la fase miccional se observa el relleno de una uretra algo alargada, pero de características femeninas, con relleno retrógrado de una vagina de aspecto normal, con un tercio distal común uretral y vaginal por seno urogenital.

Evolución y tratamiento: Se inició tratamiento con hifrocortisona (20 mg/m^2/día), mineralocorticoides (0,05-0,1 mg/día) y NaCl (2 g/día).

Durante su ingreso la evolución fue favorable, manteniendo buena hidratación y normalizándose la natremia.

Hipogonadismo hipergonadotrófico femenino

Natividad Pons Fernández
Hospital General Universitario. Valencia

Presentamos el caso de una escolar de 12 años y 10 meses que consulta por talla baja, retraso puberal y alopecia. Entre los antecedentes personales y familiares destaca talla baja en línea materna, no retraso puberal, 4 hermanos mayores con talla y pubertad dentro de la normalidad.

En la **exploración clínica** se observa aspecto de desnutrición leve, alopecia frontotemporal y sin rasgos turnerianos. Peso, 31,8 kg (percentil < 3); talla, 145,5 cm (percentil 3-10); talla diana, 158 cm; desarrollo puberal (estadio de Tanner), S 2, P 1.

Exploraciones complementarias: Normalidad en los controles efectuados de recuento y fórmula, bioquímica, VSG, PCR, estudio férrico, enzimograma hepático, proteinograma, perfil lipídico, rutinario de orina, coprocultivo, test de sudor y anticuerpos antigliadina-antiendomisio. En el estudio hormonal sólo destaca: FSH, 12,37 mU/ml; LH, 31 mU/ml; estradiol < 10 pg/ml; testosterona, 0,21 ng/ml; DHEAS, 1,54 μg/ml. Edad ósea: edad cronológica. RM y radiografía de silla turca: sin hallazgos patológicos. Ecografía abdominal: útero y ovarios dentro de la normalidad. Valoración otorrinolaringológica y dermatológica descarta patología. Se inicia tratamiento con minoxidil.

En sucesivas revisiones se constata: cariotipo 46, XX normal; velocidad de crecimiento, 2 cm/año, manteniéndose la disminución de estradiol con cifras de gonadotrofinas elevadas. No se observan cambios en el desarrollo puberal ni menarquia, por lo que a la edad de 15 años se inicia tratamiento estroprogestágeno.

La etiología más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrófico congénito en niñas es el síndrome de Tunner, siendo raros la disgenesia gonadal, la alteración en receptores de gonadotrofinas o los ovarios rudimentarios o resistentes.

Hipogonadismo hipogonadotrófico secundario a malformación hipofisaria en una niña con trisomía 9p

Cristina Mata Fernández
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

El hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) es debido a una alteración del eje hipotálamo-hipofisario de etiología muy diversa, que da lugar a una secreción insuficiente de gonadotrofinas. Presentamos el caso de una niña con HH secundario a malformación hipofisaria, asociado a otras manifestaciones clínicas, cuyo cariotipo muestra una trisomía 9p.

Recién nacida a término; durante el tercer trimestre de embarazo se detectó retraso moderado del crecimiento. Al nacimiento (peso: 2.710 g, p3-10; longitud: 48 cm, p10-25; perímetro craneal: 31,5 cm; < p3) presenta: microcefalia, facies tosca, nariz prominente, orejas de implantación baja, clinodactilia del quinto dedo bilateral, hiperlaxitud articular y tendencia al equinovaro. El cariotipo realizado en sangre periférica muestra una trisomía 9p, heredada de su madre, cuyo cariotipo es: 46XX,inv(9),t(9;12)(q13;q24). Su desarrollo psicomotor a lo largo del seguimiento realizado es limítrofe, y se diagnostica de una hipoacusia neurosensorial bilateral y de una disfasia mixta. La paciente es referida a nuestra consulta de endocrinología pediátrica a los 13,5 años. Su desarrollo ponderoestatural muestra un descenso en la talla del percentil 50 al percentil 3, desde los 6 hasta los 13,5 años. La edad ósea está dos años retrasada respecto a la edad cronológica. La paciente no muestra signos de desarrollo puberal y presenta un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento (p3), con una relación segmento superior/inferior de 1. Se determinan gonadotropinas basales, estradiol, IGF-I e IGFBP-3, detectándose niveles casi inapreciables de gonadotropinas y estradiol. Los niveles de IGF-I se encuentran en –1DS y los del IGFBP-3 en M/+1DS en relación a su edad ósea. Se realiza un test de LHRH que muestra una respuesta plana. La secreción de GH tras estímulo con clonidina es normal. En la ecografía pélvica se observa una estructura tubular correspondiente a un útero rudimentario, sin identificarse anejos. La densitometría ósea detecta osteopenia (DEXA lumbar –2,12 DS). La resonancia magnética cerebral muestra una silla turca de aspecto vacío con una adenohipófisis hipoplásica, sin identificarse la neurohipófisis, y una anomalía de la fosa posterior compatible con síndrome de Dandy-Walker. Se inicia tratamiento sustitutivo con estrógenos.

El HH es la segunda causa de retraso puberal. Puede ser de origen congénito o adquirido, y dentro de las causas congénitas deberse a un déficit aislado de gonadotrofinas o asociarse a otros déficit hormonales y síndromes polimalformativos. En un 5-10 % de pacientes se han identificado mutaciones en distintos genes responsables de la producción de gonadotropinas. El HH de origen autosómico recesivo, no asociado a obesidad, puede ser causado por mutaciones en el gen del receptor de las gonadotropinas (GnRH). Existen también deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias originadas por mutaciones en el gen PROP-1 y HESX, ambas incluyen HH. Dado que hasta el momento la paciente no presenta otros déficit hormonales, mutaciones en el gen del receptor de GnRH o de otros genes implicados en la organogénesis de la glándula hipofisaria podrían ser las responsables del HH.

Hipogonadismo de causa tumoral

Gianni Carlone Martín
Hospital Universitario de Salamanca

Varón de 14 años de edad, hijo de padres sanos.

Antecedentes familiares: Hermano de 18 años con Klinefelter. Hermana de 21 años que ha estado 3 años en tratamiento con GH.

Antecedentes personales: Convulsiones febriles, estrabismo convergente alternante, alergia a ácaros y el resto normal.

Es estudiado por pérdida ponderoestatural con inicio a los 10 años.

Anamnesis: No hay factores exógenos. Poliuria y polidipsia desde hacía 2 años. Cefalea ocasional inespecífica.

Exploración física: Armónico, fenotipo normal, estadio puberal de Tanner 1, testes de volumen, 1 ml, e hipoplasia escrotal.

Datos auxológicos: Talla –2,5 DS; peso, < P3; pliegues, P3-10; VC, 3,2 cm/año; edad ósea, 11 años y 6 meses.

Exámenes complementarios: Hemograma y bioquímica, normales. Densidad urinaria, 1.005; hormonas tiroideas: disminuidas; TSH, normal; IGF-1 e IGFBP-3, bajos; PRL, 951 mU/ml; FSH, 0,1 mU/ml; LH, 0,1 mU/ml; testosterona total, 0,1 ng/ml; testosterona libre, 0,1 μg/ml; ACTH, 25 μg/ml; cortisol, 161 nmol/l. Test de Luforán: sin respuesta. Test de secreción espontánea de GH y tras estímulo farmacológico: no existe respuesta. Test de estímulo de ACTH con hipoglucemia: no hay respuesta. Test de restricción hídrica y vasopresina: diabetes insípida de origen central.

Diagnóstico: Hipopituitarismo.

Se realizan técnicas de imagen que detectan una masa intraselar y supraselar, con extensión a infundíbulo hipofisario y región hipotalámica.

Se inicia tratamiento con hidrocortisona + levotiroxina + vasopresina y se programa intervención quirúrgica, en la que se extirpa la masa por vía transesfenoidad, informándose el resultado anatomopatológico como germinoma.

Se practica radioterapia al ser sensible. Los marcadores tumorales son negativos, la ecografía abdominal y la radiografía de tórax son normales.

Un mes después de la radioterapia requiere ingreso por presentar un síndrome de pérdida salina de origen cerebral, secundaria a radioterapia craneal.

Se asocian al tratamiento actual, 9-alfa-fuorhidrocortisona y análogos de la hormona de crecimiento.

A la edad de 15 años y 8 meses presenta un volumen testicular de 1,5 ml, sin pubarquia ni axilarquia. Talla, –3,3 DS y edad ósea retrasada 3 años. Se instaura tratamiento con GH, y posteriormente se asocia glutamato de testosterona parenteral a dosis de 50 mg cada 3 semanas.

En una revisión practicada 5 meses después, la talla ha subido 5,9 cm. VC, 10 cm/año, gana peso, presenta acné y ginecomastia izquierda, gonadarquia en estadio 3 de Tanner, pubarquia 3 y volumen testicular de 2 ml.

Micropene con hipospadias y gónadas en bolsa escrotal

José A. López Medina
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Madre de 24 años, primípara, con antecedentes personales de hepatitis A, y antecedentes familiares de tía-abuela materna con genitales ambiguos. Parto espontáneo eutócico y 42 semana de gestación. Peso del recién nacido, 2.800 g (P15), talla 49 cm (P40), perímetro cefálico 34 cm (P50). Apgar de 9 al minuto y 10 a los 5 minutos. Ingresa en la unidad neonatal para estudio de genitales ambiguos por presentar micropene con hipospadias y gónadas en bolsa escrotal, separadas, que simula unos labios menores. En las pruebas complementarias realizadas se observa hematoquímica básica normal. Estudio hormonal (rangos normales obtenidos en nuestra unidad para recién nacidos): cortisol basal 174 ng/ml (rango normal: 50-300 ng/ml), ACTH basal 42 pg/ml (rango normal: 10-65 pg/ml), testosterona libres 1,27 pg/ml (rango normal: 1-30 pg/ml), estradiol 7 pg/ml (rango normal: 10-40 pg/ml), dehidroepiandrosterona sulfato 3.995 ng/ml (DHEAS; rango normal: 10-500 ng/ml), delta-4-androstendiona 0,4 ng/ml (D4A; rango normal: 0,1-3,5 ng/ml), 11-desoxicortisol basal 2,32 ng/ml (rango normal: 0,1-1,5 ng/ml), 17-OH-progesterona 0,40 ng/ml (rango normal: 1-35 ng/ml), aldosterona basal 108 pg/ml (rango normal: 10-1.600 pg/ml (rango normal: 1-35 ng/ml), aldosterona basal 108 pg/ml (rango normal: 10-1.600 pg/ml), actividad de renina plasmática 3 ng/ml/h (ARP; rango normal: 2,5-37 ng/ml/h), FSH 3,6 mU/ml (rango normal: 1-10 mU/ml), LH 0,3 mU/ml (rango normal: 1-8 mU/ml), cariotipo 46,XY, ginetografía con contraste y ecografía: vagina hipoplásica abocando al sinus o uretra, conductos eyaculadores y vesículas seminales y un útero hipoplásico. Biopsia de testes, normal.

Hipogonadismo hipogonadotrófico: panhipopituitarismo

Marta E. Díaz Argüelles
Hospital General de Asturias. Oviedo

Varón de 16,5 años diagnosticado de panhipopituitarismo.

Antecedentes familiares: Talla diana: 164 cm. Retraso puberal familiar.

Antecedentes personales: Gestación, 42 semanas. Cesárea. Sufrimiento fetal. Longitud: 52 cm. Peso: 4.080 g. Macrosomía, micropene e hipoglucemia en periodo neonatal. Retraso psicomotor. Crisis convulsiva con hipoglucemia cetósica a los 2 años. Orquidopexia bilateral a los 2,5 años. Recibido a la edad de 6,5 años por micropene e hipoplasia gonadal. Se realizan diferentes estudios:

— Cariotipo 46XY, normal.
— Gonadotrofinas basales y tras estímulo con GnRH< 0,9 U/l.
— GH basal: 0,67 ng/ml. Respuesta ausente tras estímulo con insulina y clonidina.
— TSH: 4,3 mU/l. Tras estímulo con TRH: 28 mU/l. T4L: 0,9 ng/dl.
— Edad ósea: 3 años.
— TAC craneal: silla turca parcialmente vacía.

Se diagnostica de panhipopituitarismo y se inicia tratamiento con hormona tiroidea. A los 13 años comienza con hGH (tras ser aceptada la petición de tratamiento). Durante este tiempo se vigila su desarrollo puberal.

A los 16,5 años se reevalúa la situación puberal:

Exploración: Talla, 165 cm (–1,3 DS); peso, 65,8 kg (+0,14 DS, 127 % para su talla); BMI, 24,16 kg/m^2 (+0,68 DS). Actitud cifótica con regular tono muscular. Test izquierdo, 3 ml, y teste derecho, 1 ml.

Se realizan los siguientes estudios:

— Test de estímulo hipofisario (GnRH + TRH), tras suspensión del tratamiento con hormona tiroidea:

	Basal	*Pico*
FSH	< 0,6	< 0,6 ng/ml
LH	< 0,6	< 0,6 ng/ml
TSH	2,52	3,78 ng/ml (30 min.)
PRL	3,4	8,3 ng/ml

— Testosterona basal, < 0,14 ng/ml.
— TSH, 4,2 mU/ml; T4L, < 0,13 ng/dl.

— IGF-1, 189 ng/ml (recibiendo tratamiento con hCH).
— Edad ósea: 14 años (Greulich-Pyle).
— Ecografía tiroidea: tiroides de ecoestructura uniforme. Lóbulo derecho 1,4 × 0,9 × 1,9 cm y lóbulo izquierdo 1,2 × 0,9 × 1,9 cm.
— Gammagrafía tiroidea: Escasa actividad en área de proyección tiroidea.
— Ecografía testicular: Testes de estructura normal eutópicos de 0,9 × 0,8 cm.
— RM craneal: Se observa silla turca vacía y neurohipófisis ectópica (inmediatamente por debajo del quiasma óptico) sin visualizarse tallo hipofisario.

Ante estos resultados se confirma el diagnóstico de panhipopituitarismo con déficit de GH, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipotiroidismo secundario. Iniciamos tratamiento de inducción de pubertad con hCG semanal y testosterona mensual.

Seudohermafroditismo masculino (SHM) por déficit de 17β-HSD en un recién nacido con malformaciones congénitas mayores

Encarnación Gonzalo Alonso
Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

El SHM por déficit de 17β-HSD (o 17β-cetorreductasa) se diagnostica habitualmente en la pubertad (amenorrea y virilización). Describimos un recién nacido con hallazgos endocrinológicos típicos de déficit de 17β-HSD que además presentaba malformaciones congénitas severas.

Al nacer presentaba un onfalocele gigante y una tetralogía de Fallot. Los genitales externos eran femeninos con hernias inguinales bilaterales, que desembocaban en labios mayores donde se palpaban dos masas ovoideas compatibles con gónadas con apariencia de testes (hecho confirmado en la biopsia). Se practicó vaginograma que permitió delinear una vagina corta impronta de cuello uterino, ecográficamente no se objetivó útero.

Su cariotipo fue 46,XY, y el estudio hormonal ofreció los siguientes resultados:

Días de vida	3	22	42	51	64	72	hCG: 1.000UI × 3 días
Testosterona (T) (ng/dl)	99,6		< 10	< 10	< 10	11	49,5
Androstendiona (4) (ng/dl)		6,5	1,6	0,5	0,2	1,2	4,8
DHEA (ng/ml)			10	2,3	0,7	7,6	5,4
17-OHP (ng/ml)			8,9	5	1	2,7	2,3
17β-estradiol (pg/ml)						< 10	16
LH (mU/ml)			< 1,5	< 1,5			
FSH (mU/ml)			1,6	< 1,5			

El estudio genético reveló la presencia de una mutación homocigota en el exon 3 del gen de la 17β-HSD tipo III, de la cual ambos padres eran portadores.

El aspecto femenino con cariotipo 46,XY, presencia de testes, ausencia de estructuras müllerianas, niveles bajos de T y ausencia de su elevación fisiológica a los 2-3 meses de edad, establecen la presencia de un déficit de síntesis de T. Puesto que el precursor elevado es la 4 y se acompaña de una DHEA aumentada, el defecto metabólico debe estar localizado a nivel de la 17β-HSD. El test de estimulación con hCG confirma el diagnóstico, con una elevación importante de la 4 e insuficiente respuesta de T. La mutación encontrada pone demanifiesto papel fundamental de esta enzima en el desarrollo normal de las estructuras reproductivas masculinas, sin que se pueda relacionar directamente con la presencia de las malformaciones mayores.

Desarrollo puberal en un paciente con monorquia

Gertrudis Martí Aromir
Hospital Materno-infantil Vall d´Hebron. Barcelona

Motivo de consulta: Paciente varón de 13 años de edad, controlado por el servicio de Oncología Pediátrica tras ser diagnosticado a los 13 años de vida de carcinoma embrionario no invasivo de testículo derecho, remitido a consultas externas de Endocrinología Pediátrica por **retraso de crecimiento y desarrollo.**

Antecedentes familiares: Sin interés clínico.

Exploración física: Peso, 39,500 kg (P10-25); talla, 147 cm (P < 3); talla diana: 173,8 cm.

Exploración por sistemas y aparatos dentro de la normalidad.

Estadio de Tanner: G1 P1 A1; volumen testicular: 8 cc; velocidad de crecimiento, 3,5 cm/año.

Exploraciones complementarias: Hemograma y bioquímica normales. FSH basal: 1,1 UI/l; LH basal: 0,3 UI/l; GH basal: < 0,05 ng/ml; IGF-1, 163,4 ng/ml; IGF BP-3: 2,4 mg/l; testosterona, 5,6 ng/dl.

Edad ósea: 12 años.

Evolución: A los 13 años y 6 meses, con un volumen testicular de 18 cc, mantiene una velocidad de crecimiento de 3 cm/año, con cifras de testosterona < 10 ng/dl y LH/FSH basal de 0,3/1,1 UI/l. Ante la sospecha clínica de déficit de GH y/o LH, se le realizó un test de esfuerzo con propranolol a los 14 años y 3 meses (8 cc), con pico de GH a los 150 minutos de 5,2 ng/ml (testosterona, 7,8 ng/dl). A los 14 años y 8 meses (18 cc) se realizó estimulación con hCG, obteniendo una testosterona de 897 ng/dl y un segundo test de esfuerzo con propranolol con pico de GH a los 150 minutos de 8,5 ng/ml. DMO (L2-L4), 0,795 g/cm^2 (–2,5 DE) a una edad de 14 años y 10 meses. No se procedió a ningún tratamiento sustitutivo.

A los 14 años y 9 meses (20 cc) se realiza test de Luforán: FSH basal, 1,2 UI/l, pico 3,1 UI/l a los 60 minutos; LH basal, 0,6 UI/l, pico 14,7 UI/l a los 30 minutos, descartándose déficit de LH. A los 16 años y 11 meses presenta estadio de Tanner G5 P4 A4, con volumen testicular de 45 cc; talla, 1,67 cm, y cifras de gonadotrofinas y testosterona normales.

Orientación diagnóstica:

1. Déficit transitorio de GH.
2. Hipogonadismo hipogonadotrófico.
3. Monorquia con volumen testicular compensado.

Conclusión: Se observa un enlentecimiento del crecimiento y pubertad retrasadas con posterior resolución espontánea en un paciente con volumen testicular incrementado por compensación de la monorquia. Ello nos sugiere que las células de Sertoli precisan un «soporte» formado por cierto volumen de túbulos seminíferos (volumen testicular) para el inicio de la segregación de testosterona, viéndose aumentado éste en el caso de un testículo único.

Hipogonadismo hipogonadotropo diagnosticado por stop puberal

María Clemente
Hospital Materno-infantil Vall d´Hebron. Barcelona

Observación clínica: Adolescente de sexo masculino de 14 10/12 años consulta por hipogenitalismo y obesidad:

Antecedentes familiares: Sin interés.

Antecedentes personales: Sin interés.

Enfermedad actual: Ausencia de caracteres sexuales secundarios y de desarrollo testicular, Obesidad.

Exploración física: Peso, 63,3 kg; talla, 153,5 cm. Exploración por aparatos normal. G1 P2 A1, 1-2 cc. No se palpa teste izquierdo. Pene hundido con cuerpos cavernosos.

Exploraciones complementarias: Edad ósea: 14 años. Estudio hormonal basal: prolactina, 7,3 ng/ml; TSH, 1,8 mUI/1; T4, 12,7 μg/dl; T3, 2,4 ng/ml; FSH, 2,4 UI/l; LH, 0,6 UI/l; testosterona, 18 ng/dl. Test de Procrín: pico FSH, 7,6 UI/l; pico LH, 9,8 UI/l; testosterona (24 h), 27,8 ng/dl.

Evolución: Se orienta como una pubertad retardada y sigue controles periódicos en consultas externas. Seis meses más tarde la talla era de 157,7 cm (velocidad de crecimiento: 2,4 cm/año) y presentaba un volumen testicular de 4-5 cc. Se realiza test de estimulación de GH (ejercicio-propranolol): pico GH, 12,8 ng/ml; IGF-1, 298 ng/ml.

A los 16 11/12 años presentaba una talla de 158,7 cm. G1 P2-3 4/6 cc. Ante la falta de progresión del desarrollo genital y del volumen testicular, además de la escasa velocidad de crecimiento, se practica test de hipoglucemia insulínica-LHRH: FSH, 1,58 → 4,4 UI/l; LH, 0,83 → 14 UI/l. Testosterona: 17 ng/dl; pico GH, 4 ng/ml.

Se realiza RM que fue normal.

Nos encontramos ante un paciente con detención del desarrollo puberal y gonadotrofinas que responden a la administración exógena de LHRH, por lo que se sospechó que la lesión podría localizarse a nivel hipotalámico. Se practicó el estudio de la secreción nocturna de gonadotropinas que evidenció una ausencia de pulsatilidad de LH y FSH, estableciéndose el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico por déficit de GNRH.

Discusión: Nuestro paciente presenta un déficit aislado de gonadotrofinas. Se descartaron enfermedades crónicas y otras causas de defectos funcionales en la secreción de gonadotrofinas. Se trata de un hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático que podría ser secundario a una lesión hipotalámica autoinmune, debiéndose incluir también en el diagnóstico diferencial el síndrome de Kallmann.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Helena Pallarés García
Hospital Materno-infantil Vall d´Hebron. Barcelona

Presentamos el caso de un paciente varón de 7 meses de edad que fue remitido a nuestro servicio desde otro centro para su valoración quirúrgica por micropene y criptorquídia bilateral.

Fue diagnosticado de hipogonadismo hipogonadotrófico y se aplicó localmente solución alcohólica de dihidrotestosterona con buena respuesta, por lo que se mantuvo como varón.

Entre los 9 6/16 y los 10 6/12 meses de edad se evidenció una disminución de la velocidad de crecimiento y un aceleración de la maduración ósea. Se realizó megatest, que mostró pico de GH de 3,6 ng/ml, LH < 1 UI/ml y FSH < 4 UI/ml.

Se repitió megatest con administración de etinilestradiol, confirmándose el déficit de gonadotrofinas y pico de GH de 8,7 ng/ml.

La RM cerebral practicada fue normal.

Se realizó el diagnóstico de déficit de GH y se inició tratamiento. La evolución posterior fue favorable, alcanzando el paciente la talla adulta esperada para su talla diana.

Estados intersexuales

Jorge Alberto Rodríguez Giusti
Hospital Materno-infantil Vall d´Hebron. Barcelona

Motivo de consulta: Paciente de 20 años de edad que es remitida al servicio de ginecología por amenorrea primaria (paciente A). Se cita a su hermana de 24 años (paciente B), que también presenta amenorrea primaria, según refiere A.

Antecedentes patológicos: A ambas hermanas se les practicó cirugía por hernia inguinal bilateral a los 2 meses de vida.

Exploración física:

Paciente A:
- Peso 54,500 kg. Talla: 160 cm (P50).
- Comienza desarrollo mamario a los 14 años.
- Genitales externos: clítoris, himen y vulva normoconfigurados.
- Vagina: 5 cm de profundidad.
- Tacto: no se palpan estructuras uterinas, pero en ambas fosas ilíacas se palpan dos formaciones induradas.
- Ausencia de vello axilar.
- Mamas: S 4-5.

Paciente B: similar.

Exploraciones complementarias:

- Cariotipo: 46,XY.
- Ecografía ginecológica: no se visualizan estructuras müllerianas.
- Hormonas: Paciente B: Testosterona: 831,50 ng/dl.
  Estradiol: 26,9 pg/ml.
  FSH: 0,61 IU/l.
  LH: 10,50 IU/l.

Se realiza gonadectomía bilateral y biopsia de piel genital en ambas pacientes.

Informe anatomopatológico: Gónadas constituidas por túbulos seminíferos con células se Sertoli y ausencia de células germinales; en algún sector se observa hiperplasia de células de Leydig. Cambios morfológicos compatibles con cuadro clínico de feminización testicular.

Determinaciones en fibroblastos de piel genital: En ambas pacientes no se detectan receptores específicos para DHT.

Actividad 5α-reductasa: Está disminuida en ambas (A = 69,1 pm/mg prot/hs. B = 18 pg/mg prot/hs.) (VN = 178 ± 76).

En curso: Análisis molecular del gen del receptor de andrógenos.

Diagnóstico: Seudohermafroditismo masculino. Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos familiar.

Efectos de la irradiación craneal sobre el gonadostato

Alexandra Copil
Hospital Materno-infantil Vall d´Hebron. Barcelona

Observación clínica: Niño varón de sexo masculino de 7 años, remitido de oncología para su evaluación hormonal.

Antecedentes familiares: Talla paterna, 167 cm; talla materna, 152 cm.

Antecedentes personales: Peso al nacer, 3.250 kg, talla desconocida, sin antecedentes patológicos de interés.

Enfermedad actual: A los 6 años presenta astrocitoma cerebral que se extirpa quirúrgicamente y sigue después 2 meses de radioterapia.

Exploración física: T =134 cm (P97), P = 44 kg, G1 P1, volumen testicular 2 cc.

Seguimiento clínico: A los 8 años presenta: talla, 137 cm (P90); peso, 50 kg, VC, 3 cm/año, con desarrollo puberal G1 P1 6 cc.

Estudio hormonal: TSH, 0,16 UI/I; T3, 0,35 ng/l, T4, 3,5 ng/l.

Test de Luforán: FSH, 3,1 mU/ml; LH, 1,5 mUI/ml basal y con pico de FSH/LH de 5,6/3,1 mUI/ml; testosterona, 26 ng/dl.

Inicia tratamiento con levotiroxina 100 mcg/día y se practican dos pruebas de estimulación de la GH (esfuerzo propranolol e hipoglucemia insulínica) sin respuesta.

A los 10 años, con edad ósea de 12 años, talla de 144 cm, (P75), volumen testicular de 12 cc y testosterona de 130 ng/dl se inicia tratamiento con GH con la dosis de 0,6-0,7 U/kg/semana.

Diagnóstico: Déficit de TSH y GH con pubertad adelantada.

Alos 14 años de edad, con una talla final de 172 cm con G4 P4 y volumen testicular de 20/25 cc, se suspende el tratamiento de GH y se controla periódicamente.

A los 16 años se realiza control hormonal, que evidencia LH/FSH < 1 (LH: 0,61 mU/ml y FSH: 2,7 mU/ml) y testosterona < 10 ng/dl, conforme con el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico. Se inicia tratamiento con testosterona 250 mg/día IM. Se practica densitometría que muestra un contenido mineral óseo normal.

Conclusión: Tras radioterapia craneal, existe la posibilidad de desarrollar sucesivamente una pubertad precoz y un hipogonadismo hipogonadotrófico asociado con déficit de TSH-GH.

Curso evolutivo de un hipogonadismo hipergonadotrófico

Miguel Ángel Fuentes Castelló
Hospital Infantil La Fe. Valencia

Presentamos el caso de un niño que se remitió a nuestra consulta desde la de paidopsiquiatría a los 11,3 años de edad, para descartar una posible disfunción hormonal como base de su sintomatología actual, consistente en la alteración de su identidad sexual, expresada en forma de conductas imitativas del rol femenino (como ponerse la ropa de su madre, etc.). No existían **antecedentes** patológicos de interés, aparte del trastorno de ansiedad por el que lo controlaban en paidopsiquiatría: crisis de angustia y conducta inhibida, con nivel intelectual normal-bajo (CI, 80-95), en situación de fracaso escolar y con diagnóstico de personalidad ansioso-fóbica. Su talla diana era de 171,5 cm (163,5 cm-179,5 cm).

La exploración física inicial revelaba una constitución leptosómica, con una talla de 148 cm (P-50-75 %) y peso de 30 kg (P25 %), sin rasgos dismórficos y con una exploración clínica por aparatos que no mostraba hallazgo patológico alguno, salvo un discreto varicocele izquierdo grado I-II; su grado de desarrollo correspondía a un estadio I de Tanner (G1 P1 A1), con un volumen testicular de 2 cc/2cc.

Primeras exploraciones complementarias: Edad ósea de 10,5 años; LH: 0,5 mUI/ml, FSH: 1,2 mUI/ml y testosterona: 26 ng/dl; DHEAS, androstendiona, prolactina, estradiol, función tiroidea y cortisol normales para su edad y estadio puberal.

Evolución (ver tabla)**:** A los 11,9 años, coincidiendo con pubarquia y aceleración en la velocidad de crecimiento (pasa de un P75 % a un P90 % en 7 meses; velocidad de crecimiento 10 cm/año), inicia desarrollo testicular. Tras 18 meses los testes alcanzan, con una velocidad de crecimiento de 8,5 cm/año, un volumen de 6 cc/8 cc; en ese momento la testosterona es de 193 ng/dl, la FSH de 65 mUI/ml y la LH de 23 mUI/ml. Ante esto, se solicitó una exploración que a la postre reveló el diagnóstico definitivo. Por fin, a los 14,5 años de edad, con un desarrollo en estadio IV de Tanner y sin cambios analíticos, el volumen testicular había alcanzado su valor inicial.

Edad (años)	11,2	11,9	12,9	13,5	14,5
Velocidad de crecimiento (cm/año)	–	10	8,5	4,5	3
Estadio puberal	I (G1 P1 A1)	II (G2 P2 A1)	II (G2-3 P2 A1)	IV (G4 P3 A2)	IV (G4 P4 A3)
Volumen testicular (ml)	2 ml/2 ml	4 ml/4 ml	6 ml/8 ml	6 ml/8 ml	2 ml/2 ml
LH/FSH (mUI/ml)	0,5/1,2	–	–	23-65	11-42
Testosterona (ng/dl)	26	–	–	193	169

El interés del caso radica en que rara vez hay ocasión de documentar clínica y analíticamente la situación previa de normalidad que precede a un hipogonadismo hipergonadotrófico del tipo que aquí se presenta.

Síndrome de Kallman

Inés Costa Alcácer
Hospital la Rivera. Valencia

Adolescente varón de 14 años y 6 meses remitido a consultas externas de Endocrinología Pediátrica por retraso puberal con secuelas psicológicas importantes, con sospecha diagnóstica de RCCP.

Antecedentes: Primera gestación de una madre sana de 28 años. Parto a término, vaginal, eutócico; sin reanimación; desarrollo psicomotor normal; muy buen rendimiento escolar. Criptorquidia bilateral, sin respuesta a tratamiento con hCG; orquidopexia a los 12 años. Resto sin interés.

Exploración clínica: Peso, 65 kg (P50); talla, 159 (P25), talla diana, 170 cm (P25-50). Hábito eunucoide, con obesidad troncular; ausencia de acné y de vello facial; tono de voz infantil; axilarquia grado 0; pubarquia grado I; genitales: ambos testes 2 ml, micropene; ginecomastia bilateral moderada. Anosmia. Resto exploración por aparatos normal. Ante la clínica de hipogonadismo y anosmia se sospechó síndrome de Kallman y se realizaron las siguientes exploraciones.

Exploraciones complementarias: Radiografía del carpo: edad ósea adecuada a la edad cronológica (14 años). Cariotipo: 46,XY. Hormonas sexuales basales: FSH < 0,1 mU/ml; LH < 0,1 mU/ml; testosterona, 0,6 ng/ml; DHEAS, 2,5 mcg/ml; prolactina, 3 ng/ml. Test de Luforan, sin respuesta. Tras impregnación con LHRH y hCG: FSH, 4 mU/ml, y LH, 3 mU/ml (20 y 60 minutos). Se demuestra analíticamente hipogonadismo hipogonadotrófico por fallo hipotalámico. La RM, que muestra ausencia de bulbo olfatorio, con hipófisis y tallo hipofisario normales, confirmó el diagnóstico.

Seudohermafroditismo masculino por resistencia a andrógenos por déficit de 5α-reductasa

Enrique Gutiérrez Sánchez
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

Neonato de 12 días de vida, remitido desde un hospital comarcal para valoración de genitales ambiguos y una 17-OH-progesterona de 32,8 ng/ml.

Antecedentes familiares: Madre de 28 años. Grupo sanguíneo A +. G-A-V: 2-0-2 (incluido el historiado). Hernia de hiato. Colecistectomizada. Padre de 31 años. Grupo sanguíneo B +. No consanguíneos. Hermano varón de 5 años.

Antecedentes personales: Embarazo controlado por tocólogo de zona. Hiperemesis gravídica en el primer trimestre, tratada con Cariban y Prepar. Un episodio de amigdalitis en el segundo trimestre, tratado con amoxicilina. Anemia leve durante el segundo y el tercer trimestres, tratada con ferroterapia oral. Tensiones arteriales normales. Glucemias normales. Serología TORCH negativa. Ecografías prenatales informadas como mujer, normales. Parto a término, a las 40 semanas (por cesárea anterior feto grande). Rotura de bolsa intraparto. Peso al nacer: 4.180 g. Talla: 53,5 cm.

Enfermedad actual: Neonato de 12 días de vida, remitido desde un hospital comarcal para la valoración de genitales ambiguos. Se encuentra asintomático, sin vómitos, deposiciones normales, diuresis normal, sin rechazo de tomas, sin letargia ni irritabilidad.

Exploración: BEG, buena nutrición e hidratación, coloración sonrosada de piel y mucosas. Cráneo normoconfigurado, facies sin dismorfias. Cuello normal. Tórax normal, AC sin soplos y rítmica, y AP con buena ventilación bilateral. Abdomen algo distendido, timpanizado, sin hepatoesplenomegalia, con cordón seco implantado en ombligo. SN normal. Crepitación de cadera izquierda. Ano normal. A nivel genital, presenta bolsas escrotales con bifidez, palpándose ambos testículos, de tamaño y consistencia normales. Pene de 1 cm, con hipospadias en rafe medio, en la unión penescrotal.

Exploración complementaria: Hemograma, bioquímica, iones y equilibrio ácido-base, normales. Orina y urocultivo, normales. Excreción fraccionada de sodio y potasio, normales. Ecografía renal, normal, ecografía pélvica, con ausencia de genitales internos femeninos y testes en escroto; cistografía con ausencia de reflujo, y leve estenosis uretral distal. 17-OH-progesterona (al nacimiento): 32,8 ng/ml. A los 12 días de vida había descendido a 7,4 ng/ml. DHEA-S baja, 11 mcg/dl (VN: 80-560). Androstendiona normal 0,7 ng/ml (VN: 0,3-3,1). ACTH normal 43,3 pg/ml (VN: 9-52). Actividad renina, leve aumento, 104 μU/ml (VN: 5-87).

Evolución y diagnóstico: A su ingreso, ante la 17-OH-progesterona levemente elevada (32,8 ng/ml) y el cuadro de ambigüedad sexual correspondiente a un seudohermafroditismo masculino (con testes palpables y corroborados ecográficamente), se pensó en la posibilidad de una hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, descartado por la llegada de una ACTH normal y una DHEA y androstendiona normales, con posterior disminución de la 17-OH-progesterona (hasta 7,4). Esto, unido a la llegada del cariotipo XY y a la ecografía pélvica sin genitales internos femeninos, nos inclina a pensar en un seudoherma-

froditismo masculino por resistencia a andrógenos por déficit de 5α-reductasa por LH anómala o por hipoplasia de células de Leidig.

Está citado para control por la Sección de Endocrinología Infantil del Hospital Virgen de la Arrixaca para nueva determinación hormonal, observar la evolución de la 17-OH-progesterona y para la realización de un test de hCG.