

Características etiológicas, clínicas y hormonales de un grupo de pacientes con hipogonadismos permanentes

J.L. Ruibal Francisco, P. Sánchez Burón, E. Piñero Martínez, G. Bueno Lozano, F. Reverte Blanc

Resumen. Se ha realizado un estudio retrospectivo analizando diversos aspectos de una población de pacientes afectados de hipogonadismos permanentes formada por 45 sujetos, 31 mujeres y 14 varones. Los resultados más importantes fueron:

1. El grupo más numeroso ha correspondido a los fallos gonadales primarios formado por 23 mujeres y 4 varones. En 22 casos se debieron a disgenesias gonadales, de las que 18 eran síndromes de Turner, 2 tenían cariotipos XY y otras 2 más, XX. En 3 a agonadismos bilaterales y en dos a atrofia bilateral por radioquimioterapia.

2. En 18 pacientes el hipogonadismo fue hipogonadotropo. Diez eran varones y 8 mujeres. En 11 pacientes, la carencia de gonadotropinas se asoció a otros déficits de hormonas hipotálamo-hipofisarias. El de GH se encontró en todos, el de TSH en 10, el de ACTH en 9 y el de ADH en 5. Elevaciones de prolactina hubo en 7. En 5 el panhipopituitarismo fue debido a procesos neoformativos intracraneales, en 3 a causas idiopáticas, en 2 a hipoxia perinatal, y en 1 a una hipoplasia hipofisaria. En los otros 7 casos, el déficit de gonadotropinas se presentó de forma aislada. En 4 pacientes sin causa conocida, en 2 junto a enfermedades desmielinizantes, y en otro, en un cuadro de beta-talasemia.

3. Los niveles de testosterona del grupo total fueron de $4,20 \pm 6,5$ (0; 20) pg/ml. Los de estradiol del grupo total, de los fallos gonadales primarios, y de los hipogonadotropos fueron de $8,51 \pm 14,7$ (0; 50), de 9 ± 16 (0; 50), y de $7,12 \pm 10,98$ (0; 29) pg/ml, respectivamente.

4. En los fallos gonadales primarios, los niveles medios basales de LH y de FSH han sido de $35,57 \pm 60,66$ (5; 320), y de $53,19 \pm 53,92$ (4; 230) mUI/ml, respectivamente. En los hipogonadismos hipogonadotropos, los niveles medios de LH basal fueron $0,98 \pm 1,24$ (0; 5), y los de FSH de $1,43 \pm 1,88$ (0; 6). Los picos de LH y FSH tras LHRH fueron de $3,45 \pm 3,94$ (0; 12) y de $3,85 \pm 4,85$ (0; 17), también respectivamente.

An Esp Pediatr 1997;46:447-454.

Palabras clave: Hipogonadismo; Etiología; Clínica; Datos hormonales.

ETIOLOGICAL, CLINICAL AND HORMONAL ASPECTS IN PATIENTS WITH PERMANENT HYPOGONADISM

Abstract. A retrospective study analyzing etiological, clinical and hormonal aspects in a population of 45 patients (14 males and 31 females) with permanent hypogonadism was performed. The most important findings were:

1) The most common cause of hypogonadism was gonadal failure (60% of all patients). This included twenty-three females and four

males. Eighteen patients had XO, two XY and two more XX gonadal dysgenesis. In the remaining cases, three patients had bilateral agonadism and two had testicular atrophy secondary to radiochemotherapy.

2) Eighteen patients had hypogonadotropic hypogonadism (40% of the cases). Ten were males and eight females. Eleven patients had gonadotropin deficiency associated with other pituitary dysfunctions. Deficiency of GH was found in all cases, TSH in ten, ACTH in nine and ADH in five. An increase in prolactin was observed in seven patients. The etiology of the hypopituitarism was intracranial tumors in five cases, idiopathic in three, perinatal hypoxemia in two and hypoplastic pituitary in one. In the remaining seven cases, isolated gonadotropin deficiency was found. Four cases were idiopathic, two cases had demyelinating diseases and one β -thalassaemia.

3) Mean levels of testosterone were 4.20 ± 6.5 (0, 20) pg/ml. Mean levels of estradiol of the total group, gonadal failure patients and those with hypogonadotropic hypogonadism were 8.51 ± 14.7 (0, 50), 9 ± 16 (0, 50) and 7.12 ± 10.98 (0, 29) pg/ml, respectively.

4) Mean basal levels of LH and FSH in patients with gonadal failure were 35.57 ± 60.66 (5, 320) and 53.19 ± 53.92 (4, 230) mUI/ml, respectively. In hypogonadotropic hypogonadism patients, mean basal and peak levels of LH were 0.98 ± 1.24 (0, 5) and 3.45 ± 3.94 (0, 12) mUI/ml, respectively. Mean basal and peak levels of FSH after LHRH stimulation were 1.43 ± 1.88 (0, 6) and 3.85 ± 4.85 (0, 17) mUI/ml, respectively.

Key words: Hypogonadism. Etiology. Clinical aspects. Hormonal data.

Introducción

Dentro de la patología endocrinológica en relación con la adolescencia, se encuentran aquellos procesos que cursan con ausencia de aparición de los caracteres sexuales secundarios o con falta de culminación de la pubertad, que conocemos como hipogonadismos. En los casos en los que son debidos a un fallo gonadal primario el diagnóstico es fácil, lo que no ocurre con los ocasionados por una falta de secreción de gonadotropinas, ya que resulta difícil diferenciarlos de los retrasos constitucionales del crecimiento y desarrollo hasta que llegan a los 18 años o más, en algunas ocasiones⁽¹⁾.

En este trabajo queremos exponer nuestra experiencia con un grupo de pacientes con hipogonadismos permanentes analizando retrospectivamente sus aspectos etiológicos, clínicos y hormonales.

Pacientes y métodos

1. Población estudiada. En la sección de endocrinología pediátrica del departamento de pediatría de nuestro hospital, segui-

Dpto. de Pediatría, Hospital Universitario «San Carlos». Madrid.

Correspondencia: J.L. Ruibal Francisco. Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario «San Carlos» (Ala Sur). Pza. Cristo Rey, s/n. 28040 Madrid.

Recibido: Mayo 1996

Aceptado: Octubre 1996

Tabla I Relación total de hipogonadismos permanentes

	Hipogonadismos totales	Hipergonadotropos	Hipogonadotropos
Total pacientes	45 (100%)	27 (60%)	18 (40%)
Varones	14 (31%)	4 (15%)	10 (55%)
Mujeres	31 (69%)	23 (85%)	8 (45%)

mos a los niños con problemas de retraso de crecimiento y pubertad hasta que consiguen su talla final y terminan su desarrollo puberal. Durante los años 1978-1995 se han recopilado 45 hipogonadismos permanentes, de los que 14 han sido varones y 31 mujeres. Un resumen general de todos ellos se presenta en la **tabla I**.

2. Métodos diagnósticos y hormonales. El diagnóstico de hipogonadismo permanente se realizó en función de la falta de aparición de los caracteres sexuales secundarios, a una edad cronológica situada por encima de dos desviaciones típicas para las consideradas como normales para la edad y sexo de los sujetos estudiados⁽¹⁾, o por la ausencia de culminación de los mismos, consistente en la no consecución de un volumen testicular superior a 12 ml, o por disminución del mismo si se hubiera alcanzado el del adulto en el caso de los varones, o por una amenorrea primaria o secundaria en el de las mujeres.

Excepción a estas premisas la constituyen los casos de dos niños con agonadismo tras torsión testicular bilateral acontecida durante el período neonatal, en los que al tener la certeza anatómica de falta de gónadas, no ha sido necesario esperar a la edad puberal para realizar el diagnóstico, por motivos obvios.

En el caso de los hipogonadismos hipogonadotropos, la edad para considerar esta patología como definitiva, la hemos establecido en 18 años para ambos sexos, puesto que no son fáciles de diferenciar de los retrasos constitucionales de crecimiento y desarrollo. Además, gran parte de estos pacientes son ya adultos por encima de los 20 años, con lo cual tenemos la certeza absoluta de que su hipogonadismo es permanente.

La cuantificación de las gonadotropinas en plasma se ha realizado mediante la utilización de «kits» proporcionados por Cis biointernacional. El principio metodológico empleado ha sido ensayo inmunoradiométrico de fase sólida y doble anticuerpo (IRMA). Sus cifras se han expresado en mUI/ml. Los niveles de testosterona y estradiol se han determinado mediante RIA en «kits» proporcionados por PBC. En el caso de la testosterona se ha determinado su fracción libre en plasma. Sus valores se han medido en pg/ml.

Las tasas de gonadotropinas se realizaron en situaciones basales, o a los 0, 30, 45, 60 y 90 minutos después de inyectar 100 µg de GNRH (Luforán®), cuando se realizaron pruebas de estimulación. Hemos considerado los valores basales y el pico máximo tras el estímulo.

3. Método estadístico. Los datos se presentan como media

Tabla II Relación total de pacientes con hipogonadismos hipergonadotropos

Pacientes totales	Sexo	Etiología hipogonadismo	Enfermedad asociada	Etiología enf. asociada
18	Mujeres 18	Disgenesia gonadal	Síndrome de Turner	Cariotipo XO y variantes
1	Mujeres 1	Disgenesia gonadal	Síndrome de Perrault	Cariotipo XX
1	Mujeres 1	Disgenesia gonadal	Síndrome de Prader-Willi	Cariotipo XX
1	Mujeres 1	Disgenesia gonadal	Displasia ectodérmica	Cariotipo XY
1	Mujeres 1	Disgenesia gonadal	Ninguna	Cariotipo XY
3	Mujeres 1 Varones 2	Agonadismo	Res. receptor andrógenos 1	Quirúrgico 1 Tosión testicular bil 2
2	Varones 2	Atrofia testicular	L.L.A. rabdomiosarcoma próstata	Postradioterapia

Tabla III Relación total de pacientes con hipogonadismos hipogonadotropos

Pacientes totales	Sexo	Etiología Hipogonadismo	Enfermedad asociada
7	Mujeres 3 Varones 4	Deficiencia aislada de GNRH o FSH/LH	Idiopáticas 4 Enf. desmielinizantes 2 β-talasemia 1
11	Mujeres 5 Varones 6	Deficiencia de LH/FSH en el seno de plurihipopituitarismos	Craneofaringiomas 3 Astrocitomas 2 Hipoxia perinatal 2 Idiopáticos 3 Hipoplasia hipófisis 1

± desviación típica, así como los valores máximos y mínimos. Se han realizado comparaciones de medias mediante la prueba T de student para datos independientes. Se ha considerado significación estadística cuando se ha encontrado $p < 0,05$.

Resultados

1. Aspectos etiológicos. La causa más frecuente de hipogonadismo en nuestra población ha sido la debida a un fallo gonadal primario. Ha constituido el 60% de todos los casos. Este grupo está compuesto por 27 pacientes, de los que 23 son mujeres y 4 varones. Veintidós casos se han debido a disgenesias gonadales con diversos cariotipos. Dieciocho eran síndromes de Turner, pues sus cariotipos eran XO o sus variantes, dos tenían cariotipos XY y otras dos más, XX. Las restantes causas de fallo gonadal primario se debieron a agonadismos bilaterales producidos por diversas circunstancias en tres ocasiones, y a atrofia testicular bilateral secundaria al empleo de radioquimioterapia gonadal en las dos restantes. Sus datos globales e individuales

Tabla IV Relación individual de hipogonadismos hipergonadotropos

Nº	Sexo	E. Ac.	E. Dto. Pat. base	E. Dto. Hipogen.	Etiología hipogonadismo
1	Mujer	Adulta	16	16	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
2	Mujer	Adulta	16	16	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
3	Mujer	18	0,6	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
4	Mujer	17	13	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
5	Mujer	Adulta	10	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
6	Mujer	Adulta	13	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
7	Mujer	18	4	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
8	Mujer	18	9	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
9	Mujer	18	Nac.	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
10	Mujer	17	Nac.	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
11	Mujer	Adulta	11	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
12	Mujer	Adulta	12	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
13	Mujer	Adulta	4	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
14	Mujer	18	10	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
15	Mujer	Adulta	7	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
16	Mujer	Adulta	14	14	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
17	Mujer	Adulta	2	Pubertad	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
18	Mujer	Adulta	13	13	Disgenesia gonadal XO: Síndrome de Turner
19	Mujer	Adulta	7	17	Disgenesia gonadal XX
20	Mujer	Adulta	4	Pubertad	Disgenesia gonadal XX
21	Mujer	Adulta	14	14	Disgenesia gonadal XX
22	Mujer	17	Nac.	Pubertad	Disgenesia gonadal XX
23	Mujer	Adulta	2	2	Agonadismo quirúrgico
24	Varón	10	Nac.	Neo.	Torsión testicular bilateral
25	Varón	11	Nac.	Neo.	Torsión testicular bilateral
26	Varón	Adulta	8	Pubertad	Atrofia testicular postradiación
27	Varón	Adulta	10	Pubertad	Atrofia testicular postradiación

*E. Ac.: Edad actual de los pacientes. E. Dto. Pat. Base: Edad al diagnóstico de su patología de base. Neo.: Epoca neonatal.
E. Dto. Hipogen.: Edad al diagnóstico de su hipogonadismo.*

se resumen en las **tablas II y IV**, respectivamente.

El 40% de los casos (18 pacientes) han correspondido a hipogonadismos secundarios a patología hipotalámica-hipofisaria, grupo que es denominado como hipogonadismos hipogonadotrópicos. Diez pacientes han sido varones y ocho mujeres. A este grupo se le ha realizado sistemáticamente pruebas de imagen cerebral (TAC y/o RM) para dilucidar su etiología.

En este grupo tenemos dos subgrupos diferenciados; en el más numeroso (11 pacientes), la carencia de gonadotropinas se produjo junto a otros déficits de hormonas hipofisarias, constituyendo parte de cuadros de pluri o panhipopituitarismos. Su etiología ha sido debida en cinco casos a procesos neoformativos intracraneales; en uno, a una hipoplasia hipofisaria; en dos, a patología condicionada por hipoxia perinatal y en tres, a causas desconocidas. En uno de los pacientes con hipoxia perinatal, y en otro del grupo de los idiopáticos se encontraron neurohipófisis ectópicas en las RM realizadas. El otro subgrupo está formado por siete casos en los que el déficit de gonadotropinas se produjo de forma aislada. Dos se asociaron a enfermedades desmielinizantes, otro a una beta-talasemia, mientras los cuatro casos restantes han sido idiopáticos. Todos los datos globales e individuales de los hipogonadismos hipogonadotropos

se resumen en las **tablas III y V**, respectivamente.

2. Aspectos clínicos. Las disgenesias gonadales con cariotipo XO, han sido diagnosticadas a una edad media de $8,53 \pm 5,52$ años (0; 16). El síntoma más frecuente fue la presencia de tallas bajas en todas ellas; en 15, junto a un fenotipo clásico turneriano, en dos sin fenotipo, y con desarrollo genital completo y con amenorrea secundaria en la restante.

Las dos pacientes con cariotipos XY fueron diagnosticadas de manera distinta; una de ellas en el nacimiento por ambigüedad genital, mientras la otra, que tenía una displasia ectodérmica, tuvo un desarrollo genital completo, sus genitales externos eran normales, pero amenorrea primaria. Las dos disgenesias gonadales cuyos cariotipos fueron XX, exhibían dos cuadros sindrómicos bien definidos. Una tenía talla baja debida a un déficit de GH, amenorrea primaria y sordera neurosensorial, lo que se denomina síndrome de Perrault. La otra reunía las características del de Prader-Willi, y mostró sólo una amenorrea primaria con desarrollo normal de sus caracteres sexuales secundarios.

En los casos de agonadismo bilateral, en dos pacientes fue como consecuencia de torsiones bilaterales ocurridas en el período neonatal. En el tercer caso, que tenía un síndrome de re-

Tabla V Relación individual de hipogonadismos hipogonadotropos

Nº	Sexo	E. Ac.	E. Dto. Pat. base	E. Dto. Hipogen.	Etiología hipogonadismo
1	Varón	Adulta	4	18	Defic. aislado GNRH. Idiopático
2	Varón	18	3	18	Defic. aislado GNRH. Idiopático
3	Mujer	Adulta	13	18	Defic. aislado GNRH. Idiopático
4	Varón	18	13	18	Defic. aislado GNRH. Idiopático
5	Varón	Adulta	16	18	Defic. LH/FSH
6	Mujer	Adulta	2	18	Enf. desmielinizante Defic. LH
7	Mujer	Adulta	4	18	Enf. desmielinizante
8	Mujer	18	6	16	Defic. LH. β -Talasemia
9	Varón	Adulta	13	18	Panhipopituitarismo Craneofaringioma
10	Varón	18	10	18	Panhipopituitarismo Craneofaringioma
11	Mujer	Adulta	14	16	Panhipopituitarismo Astrocitoma 3º ventrículo
12	Mujer	Adulta	14	16	Panhipopituitarismo Astrocitoma 3º ventrículo
13	Varón	Adulta	13	18	Panhipopituitarismo. Hipoxia perinatal. RM normal
14	Varón	Adulta	5	18	Panhipopituitarismo Hipoplasia hipófisis
15	Mujer	Adulta	6	16	Polihipopituitarismo idiopático. Neurohipófisis ectópica
16	Varón	Adulta	10	18	Polihipopituitarismo idiopático. RM normal
17	Mujer	Adulta	10	16	Panhipopituitarismo. Hipoxia perinatal. Neurohipófisis ectópica
18	Varón	Adulta	8	18	Panhipopituitarismo idiopático. TAC normal.

*E. Ac.: Edad actual de los pacientes. E. Dto. Pat. Base: Edad al diagnóstico de su patología de base. Neo.: Epoca neonatal.
E. Dto. Hipogen.: Edad al diagnóstico de su hipogonadismo.*

sistencia androgénica, se realizó el diagnóstico por ambigüedad genital y tumoraciones inguinales que resultaron ser testículos que se extirparon. Las atrofiás testiculares se debieron al empleo de radioterapia gonadal directa a dosis de 8,5 y 12,6 GY, por problemas tumorales. Al llegar a la pubertad su volumen no alcanzó los 3 ml.

En el caso de los hipogonadismos hipogonadotrópicos en los que sólo existía un déficit de gonadotropinas aislado, el diagnóstico se realizó al no existir un desarrollo de los caracteres sexuales secundarios a los 18 años. En los varones no se apreció aumento del tamaño testicular al alcanzar la pubertad. Dos pacientes tuvieron micropene y criptorquidia bilateral. En las mujeres se observó falta de desarrollo mamario y amenorrea primaria. En todos ellos, el estudio cromosómico realizado no reveló anomalía alguna.

En los déficits plurihipofisarios, el diagnóstico del hipogonadismo fue más fácil al detectarse antes otras deficiencias hormonales y determinar periódicamente sus niveles de gonadotropinas. En ellos la causa de consulta fue una talla baja como

consecuencia del déficit de GH. En los casos secundarios a procesos tumorales se realizó por talla baja, alteraciones visuales, síntomas de hipertensión endocraneal y un síndrome polidipsico-poliúrico. Al llegar la pubertad no aparecieron los caracteres sexuales secundarios, se detuvieron si ya se habían iniciado, o si se había completado, se produjo una amenorrea secundaria.

3. Aspectos hormonales. Los niveles de testosterona del grupo total que fueron determinados en 13 pacientes, han sido de $4,20 \pm 6,5$ (0; 20) pg/ml. Los de los 10 pacientes con hipogonadismos hipogonadotropos fueron de $4,16 \pm 6,50$ (0; 20) pg/ml. No hemos analizado los niveles de testosterona del grupo hipergonadotrópico, por haber sido determinados en tan sólo tres pacientes. Los de estradiol de todo el grupo, que se analizaron en 31 casos, fueron de $8,51 \pm 14,7$ (0; 50) pg/ml. En los fallos gonadales primarios, determinados en 23 pacientes, fueron de 9 ± 16 (0; 50) pg/ml, mientras en los ocho casos estudiados de hipogonadismos hipogonadotropos, de $7,12 \pm 10,98$ (0; 29) pg/ml. No existieron diferencias significativas en ambos grupos.

En los fallos gonadales primarios los niveles basales de LH

Tabla VI Hipogonadismos hipergonadotropos. Aspectos hormonales

Nº	Edad Tests hormoles	Estadio genital	LH basal/pico µUI/µL	FSH basal/pico µUI/µL	Estrógenos/ testosterona pg/µL
1	16	T1 P2 Amenorrea 1ª	15/-	48/-	11
2	16	T1 P2 Amenorrea 1ª	65/-	59/-	Indetectable
3	12	T1 P2 Amenorrea 1ª	50/-	35/-	Indetectable
4	13	T1 P3 Amenorrea 1ª	19/187	107/331	33
5	14	T1 P2 Amenorrea 1ª	320	250	Indetectable
6	13	T4 P4 Amenorrea 2ª	10/39	6/21	-
7	12	T2 P2	15/-	20/-	Indetectable
8	12	T1 P2	12/-	32/-	Indetectable
9	12	T1 P2	25/-	50/-	Indetectable
10	11	T1 P3	25/-	30/-	Indetectable
11	11	T1 P3	64/-	197/-	5
12	12	T1 P2	20/-	18/-	Indetectable
13	16	T1 P2 Amenorrea 1ª	28/-	56/-	Indetectable
14	11	T1 P2	5/11	11/33	Indetectable
15	11	T1 P2	22/-	55/-	Indetectable
16	14	T1 P2 Amenorrea 1ª	5/-	4/-	Indetectable
17	11	T1 P2	97-	48/-	50
18	14	T2 P2 Amenorrea 1ª	62/-	57/-	Indetectable
19	17	T4 P4 Amenorrea 1ª	22/56	7/10	43
20	18	T4 P4 Amenorrea 1ª	14/26	11/19	38
21	14	T4 P4 Amenorrea 1ª	38/196	78/135	21,5
22	14	T1 P2 Amenorrea 1ª	11/76	76/96	Indetectable
23	14	T2 P2 Amenorrea 1ª	31/140	62/120	Indetectable
24	6	Agonadismo	-	-	-
25	14	Agonadismo	9/-	15/-	0,1
26	18	VT 1 mL	38/132	44/53	1,1
27	18	VT 3 mL	11/44	36/52	1,1

y de FSH han sido determinados en 26 de los 28 pacientes de los que constaba el grupo. La media de LH basal ha sido de $35,57 \pm 60,66$ (5; 320) mUI/ml, mientras la de FSH fue de $53,19 \pm 53,92$ (4; 230) mUI/ml. Por tanto, ambas hormonas están por encima de las 4 mUI/ml en todos los casos. No se han encontrado diferencias significativas entre los niveles basales de FSH y de LH en este grupo. En los hipogonadismos hipogonadotropos los niveles de LH basal determinados en los 18 pacientes han sido de $0,98 \pm 1,24$ (0; 5) mUI/ml, con un pico de $3,45 \pm 3,94$ (0; 12). Los de FSH basal de $1,43 \pm 1,88$ (0; 6), mientras su pico fue de $3,85 \pm 4,85$ (0; 17). Tampoco se han encontrado diferencias significativas.

En los hipogonadismos hipogonadotropos se encontró deficiencia de LH en 17 de los 18 casos, mientras la de FSH se encontró en 16. En los 11 pacientes en los que el déficit de gonadotropinas se asoció a otros, se encontró una carencia de GH en todos los casos; de TSH en 10, de ACTH en nueve y de ADH en cinco. Elevaciones de prolactina hubo en otros siete. Todos los valores hormonales individuales y las circunstancias en que se determinaron se resumen en las [tablas VI y VII](#).

Discusión

En nuestra serie, el 60% de los hipogonadismos ha sido debido a un fallo gonadal primario, siendo ésta la causa más fre-

cuenta de los mismos. Este grupo ha sido el más fácil de diagnosticar, al encontrarse sistemáticamente muy elevadas sus gonadotropinas en sangre. Sus niveles medios basales de LH y de FSH se han situado en rangos menopáusicos, siendo de 36 a 54 mUI/ml, respectivamente. En todos los casos han sido superiores a 4 mUI/ml, y en gran parte, a 50. Los de estradiol han sido de 9 pg/ml, similares a los hallados en los hipogonadismos hipogonadotropos, que fueron de 7.

Dentro de los fallos gonadales primarios, la causa más frecuente ha correspondido a los síndromes de Turner, que ha representado el 40% de todos los hipogonadismos en general, y el 66% de los hipergonadotropos en particular. Se han diagnosticado a una edad media de unos 9 años con una distribución bimodal, puesto que mientras algunos lo han sido en el momento del nacimiento, otros fue bien entrada la pubertad. En general, se diagnostican por el característico fenotipo turneriano, en el que se incluye siempre una talla baja. En ocasiones, no tienen los típicos estigmas del cuadro, siendo la clave diagnóstica la falta de aparición de caracteres sexuales secundarios; incluso en una paciente, la talla baja se presentó con desarrollo genital normal, pero con amenorrea secundaria.

Uno de los aspectos fundamentales del síndrome de Turner es un fallo ovárico primario en el que los oocitos sufren un acortamiento en su vida media⁽²⁾, que parece ser más importante cuan-

Tabla VII Hipogonadismos hipogonadotropos. Aspectos hormonales

Nº	Edad Tests hormonales LH/FSH	Estadio genital	Déficits hormonales	LH basal/ pico μUI/μL	FSH basal/ pico μUI/μL	Estrógenos/ testosterona pg/μL
1	15	Vol. test. 3 mL	LH, FSH	1,5/8	0/3,5	8
2	16	Vol. test. 2 mL	LH, FSH	0,2/6	0/1,6	22
3	16	T1 P2 Amenorrea 1ª	LH, FSH	0/7	2/11	Indetectable
4	15	Vol. test. 2 mL	LH, FSH	1,9/12	3,1/8	0,1
5	17	Vol. test. 2 mL	LH, FSH	2,2/1	2,6/0,3	0,5
6	16	T1 P1 Amenorrea 1ª	LH	1/3,6	5/7,4	17,2
7	18	T1 P2 Amenorrea 1ª	LH, FSH	1/1,2	1/2	Indetectable
8	16	T1 P2 Amenorrea 1ª	LH, FSH, ADH, PR TSH, ACTH, GH	0/0	0/0	Indetectable
9	18	Vol. test. 6 mL	LH, FSH, ADH, PR TSH, ACTH, GH	1,5/3	2,5/3	27
10	18	Vol. test. 2 mL	LH, FSH, ADH, PR GH, TSH, ACTH	1/1,5	0,6/2	Indetectable
11	15	T3 P4 Amenorrea 1ª	LH, FSH, ADH, PR GH, TSH, ACTH	0/0	0/0	Indetectable
12	16	T4 P4 Amenorrea 2ª	LH, FSH, ADH, PR GH, TSH, ACTH	0/0	0/0	Indetectable
13	18	Vol. test. 2 mL	LH, FSH, GH TSH, ACTH	0/0,5	2/0,7	Indetectable
14	18	Vol. test. 3 mL	LH, FSH, GH TSH, ACTH	1,1/3	0/0	Indetectable
15	18	T4 P3 Amenorrea 1ª	LH, GH	0/0,2	6/9,6	29
16	18	Vol. test. 6 mL	FSH, TSH, GH	5/12	0/1,7	20
17	18	T1 P1 Amenorrea 1ª	LH, FSH, GH TSH, ACTH, PR	0,8/1	0/0	Indetectable
18	18	Vol. test. 3 mL	LH, FSH, GH TSH, ACTH, PR	1/1,5	0/0,5	Indetectable

PR: Prolactina, niveles elevados.

to peor es el grado de apareamiento entre los genes de ambos cromosomas X durante la profase meiótica⁽³⁾. Por lo tanto, estas mujeres pasan de una etapa prepuberal a la menopáusica, en un período de tiempo muy corto⁽⁴⁾. Aunque normalmente no desarrollan sus caracteres sexuales secundarios, alrededor de un 5% de los casos, como en nuestra muestra, pueden tener algún grado de desarrollo de los mismos⁽⁵⁾, aunque son excepcionales los embarazos⁽⁶⁾.

Desde un punto de vista hormonal, estas niñas tienen una gran elevación de los niveles de sus gonadotropinas durante los primeros años de vida, que se normalizan posteriormente, para sufrir de nuevo un importante ascenso en la pubertad⁽⁷⁾.

Con mucha menor frecuencia, en las disgenesias gonadales de nuestra serie se han encontrado cariotipos XY y XX. Las disgenesias XY son trastornos producidos por anomalías en el funcionamiento del gen SRY, que está situado en el brazo corto del cromosoma Y⁽⁸⁾ u otros⁽⁹⁾, que conducen a diferenciaciones anormales de las gónadas destinadas a convertirse en testículos. Por ello, estas pacientes tienen genitales internos femeninos, y genitales externos que van desde la feminización completa hasta diferentes grados de ambigüedad⁽¹⁰⁾, como en nuestros casos. Al

no tener gónadas funcionantes presentan amenorrea primaria y un patrón hormonal de hipogonadismo hipergonadotropo. Sus tallas son normales o altas. Sus restos gonadales deben extirparse por el alto riesgo de sufrir gonadoblastomas⁽¹⁰⁾. Las disgenesias gonadales XX son trastornos diversos que cursan con hipogonadismo en mujeres con dotación cromosómica normal, en las que se han descartado otras causas de fallo gonadal primario. Su incidencia es de 1/8.300 mujeres⁽¹¹⁾ y ocurre como entidad aislada, o en unión de otras alteraciones. Nuestros casos lo han hecho en el seno de síndromes de Perrault y Prader Willi. En este último, aunque el hipogonadismo es habitualmente de tipo hipogonadotropo, también se han descrito casos con fallo gonadal primario⁽¹²⁾.

Los restantes pacientes con hipogonadismo hipergonadotropo lo han sido como consecuencia de dos torsiones testiculares bilaterales durante el período neonatal, y de radiación directa sobre los testículos en dos procesos tumorales. Los casos de torsión testicular son más frecuentes en el período puberal y en la época neonatal. En esta última es donde la posibilidad de pérdida gonadal es mayor, pues es más difícil su diagnóstico⁽¹³⁾. Los daños testiculares de la radiación dependen de las dosis utilizadas y de la edad en la que se aplican, puesto que el testículo

prepuberal parece ser más sensible a las radiaciones⁽¹⁴⁾.

Llama la atención la falta de pacientes con síndromes de Klinefelter en la población estudiada, ya que algunos autores consideran que es una de las causas más frecuentes de hipogonadismo en el varón, puesto que su frecuencia ha sido estimada entre 1/500 y 1/1.000 recién nacidos de sexo masculino⁽¹⁵⁾. Probablemente es debido a que estos niños son diagnosticados en su mayor parte después de la pubertad, y porque durante la infancia lo son, fundamentalmente, por los neurólogos infantiles al sufrir problemas de conducta y mentales, y no ser sistemáticamente evaluados desde un punto de vista endocrinológico. Revisando nuestra casuística hemos encontrado cinco pacientes con este síndrome. No se han incluido en la muestra ya que el único que había llegado a la edad adulta no tenía hipogonadismo, y porque los restantes se encontraban en edades prepuberales, no pudiendo asegurar que vayan a tener hipogonadismo, aunque sea muy probable.

El grupo de pacientes con hipogonadismos hipogonadotropos ha sido el menos frecuente en nuestra población estudiada. En siete casos se ha debido como consecuencia de una falta exclusiva de GNRH o de gonadotropinas, mientras que en 11 se ha producido en unión a otras carencias de hormonas hipofisarias.

El déficit aislado de gonadotropinas es un grupo muy dispar de trastornos; en dos sujetos se ha asociado a enfermedades desmielinizantes de causa no filiada y de diferente gravedad. En un caso sólo se detectó déficit de LH, mientras que fue de LH y FSH en el resto. En una paciente el hipogonadismo se presentó en el seno de una beta-talasemia, enfermedad que conduce a un hipogonadismo por mecanismos patogénicos no bien dilucidados, pero en los que han sido involucrados depósitos de hierro en el hipotálamo y en la hipófisis⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. En los restantes casos la causa ha sido desconocida. Ninguno mostraba alteraciones olfativas y, por tanto, no podían encuadrarse dentro de los clásicos síndromes de Kallman. Dos de los tres varones presentaron micropene y criptorquidia durante su infancia, lo que hizo sospechar su futuro hipogonadismo.

Este es un grupo heterogéneo de trastornos tanto desde el punto de vista clínico, como hormonal y genético. Clínicamente existen individuos que muestran falta de aparición de caracteres sexuales secundarios, con o sin micropene o criptorquidias, como en nuestra casuística. No obstante, también puede manifestarse en adultos que desarrollaron su pubertad de manera normal pero luego tuvieron disminución de la libido e infertilidad. Se ha asociado a defectos de línea media, retinitis pigmentaria, anomalías renales, defectos esqueléticos, ataxia cerebelosa, hiposmia o anosmia^(20,21), y a hipoplasia suprarrenal congénita⁽²²⁾.

Desde un punto de vista hormonal, existen patrones de hipogonadismo hipogonadotropo con respuesta variable de las gonadotropinas a los distintos estímulos agudos y crónicos con GNRH⁽²³⁾. En nuestro grupo, los niveles basales de LH y FSH han oscilado entre 0 y 2,2 y 0 y 5 mUI/ml, respectivamente, mientras los picos al estímulo con GNRH fueron entre 0 y 8, y 0 y 11, respectivamente. Durante el período prepuberal resulta poco menos que imposible diferenciarlos de los retrasos constitucio-

nales de crecimiento y desarrollo, por otro lado, mucho más frecuentes. Tan sólo la falta o no de desarrollo puberal en ellos con el paso del tiempo darán la clave diagnóstica. Los intentos para hacerlo mediante diferentes estímulos hormonales han fracasado por el solapamiento de los valores encontrados⁽²⁴⁾, siendo uno de los grandes retos pendientes de la endocrinología pediátrica. No obstante, la combinación de varios estudios hormonales parece haber abierto una puerta a la esperanza en ese sentido⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Genéticamente se han documentado casos de herencias autosómicas y ligadas al sexo, aunque la mayor parte son esporádicos. También se les ha encuadrado dentro de los defectos del desarrollo del SNC, ocasionados por la falta de síntesis o acción de proteínas adherentes codificadas por un gen situado en el brazo corto del cromosoma X (gen KAL), cuya ausencia condicionaría una incorrecta migración neuronal desde la placa olfatoria al hipotálamo, aunque también ha sido involucrado otro situado en el brazo corto del cromosoma 8^(29,30).

Los déficits de gonadotropinas asociados a otras carencias hormonales hipotálamo-hipofisarias se han debido a neoformaciones intracraneales (tres craneofaringiomas y dos astrocitomas), a causas idiopáticas, y por hipoxia perinatal en orden decreciente. En los casos producidos por neoformaciones, al realizar el diagnóstico o posteriormente tras la cirugía y la radioterapia, el panhipopituitarismo suele ser la regla⁽³¹⁾, como en nuestros casos. En los no tumorales, la realización de RM detectó una hipoplasia hipofisaria y dos neurohipófisis ectópicas, datos que irían a favor de procesos malformativos del SNC. Como ocurría en el caso de las deficiencias aisladas de gonadotropinas, los panhipopituitarismos no tumorales obedecen a diferentes y variadas causas. En este grupo, en general, no hemos encontrado elevaciones significativas de FSH y LH al estímulo con LHRH, indicando un origen hipofisario de los déficits, en contra de lo que se ha publicado por otros autores⁽³²⁾.

De los otros déficits hormonales que se presentaron junto al de gonadotropinas, el de GH resultó el más frecuente, seguido del de TSH, de ACTH y de ADH, similar a lo ya publicado^(33,34). Elevaciones de prolactina se hallaron en siete pacientes. Probablemente durante la edad adulta todos los pacientes con más de un déficit hormonal acaben desarrollando panhipopituitarismos por agotamiento hormonal ulterior, por lo que no son diagnosticados durante la infancia.

Estos pacientes consultan por retraso de crecimiento, ya que el primer déficit en aparecer suele ser el de GH, manifestándose posteriormente el resto. Por lo tanto, cualquier sujeto con déficit de GH, debe ser monitorizado periódicamente con el objeto de detectar otras deficiencias de hormonas hipofisarias que se vayan produciendo. En los casos secundarios a procesos expansivos del SNC, predominan los síntomas de hipertensión endocraneal y de pérdida de visión. En ellos se ha detectado indeciblemente un síndrome polidíptico poliúrico que traducía un déficit de ADH. En un sujeto en el que se encuentre un déficit de cualquier hormona hipofisaria además del de ADH, las posibilidades de que tenga una neoformación intracraneal son muy grandes. En estos pacientes el diagnóstico del hipogonadismo

es más fácil, ya que al existir otros déficits, la ausencia en la aparición de caracteres sexuales secundarios al llegar la pubertad lo hace muy probable.

Bibliografía

- Pozo J, Argente J. Retraso constitucional del crecimiento y de la adolescencia. *Endocrinología* 1994; **41**:60-68.
- Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner syndrome. *J Med Gen* 1971; **8**:540-544.
- Ogata T, Nobutake M. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995; **95**:607-629.
- Casado de Frías E, Ruibal JL. Infantilismo y retrasos puberales de origen gonadal. *An Esp Pediatr* 1990; **33**(S-42):46-53.
- Lippe BM. Primary ovarian failure. En: Kaplan SA. *Clinical Pediatrics Endocrinology*. Ed. by Saunders Company, 1990;325-366.
- King CR, Magenis E, Bennett S. Pregnancy and Turner's syndrome. *Obst Gynecol* 1978; **52**:617-624.
- Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A dysphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; **40**:670-674.
- 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.
- Tar A, Solyom J, Barbau S, Vialin E, Fellous M, McElreavey K. Evidence for a gene located on the chromosome X governing both testis and ovary determination. *Hum Res* 1994; **41**:115.
- Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. En: Williams Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders Company, 1992;853-951.
- Aittomaki K. Genetics of XX gonadal dysgenesis. *Hum Genet* 1994; **54**:844-851.
- Seyler LE, Arulananthan K, O'Conner CF. Hypergonadotropic hypergonadism in the Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* 1979; **94**:435-437.
- Melekos MD, Asbach HW, Markou SA. Etiology of acute scrotum in 100 boys with regard to age distribution. *J Urol* 1988; **139**:1023-1025.
- Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol* 1989; **120**:161-165.
- Battin J, Malpuech G, Nivelon JL, Garardeau P, Freycon F, Sultan CH, Bost M, Simonin G, Bouquier J, Rochicioli P, Colle M, Lacombe D. Le syndrome de Klinefelter en 1993. *Ann Pediatr* 1993; **40**:432-437.
- Ruibal Francisco JL, Piñero Martínez E, Bueno Lozano G, Gil López C, Cabranes Díaz JA, Reverte Blanc F, Valverde Moreno F, Casado de Frías E. Valoración de diferentes funciones endocrinas en pacientes con anemias hemolíticas crónicas dependientes de transfusiones. Relación con el crecimiento y parámetros hematológicos. *Endocrinología* 1995; **42**:79-83.
- Danesi L, Scacchi M, De Martin M, Dubini A, Massaro P, Majolo AT, Cavagnini F, Polli EE. Evaluation of hypothalamic-pituitary function in patients with thalassemia major. *J Endocrinol Invest* 1992; **15**:177-184.
- Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassrola FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**:357-361.
- Wang C, Tso SC, Todd D. Hypogonadotropic hypogonadism in severe beta-thalassemia: effect of chelation and pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **68**:511-516.
- Seara Aguilar G, Fernández Méndez M, Reverte Blanc F. Hipogonadismos hipogonadotrópicos. *An Esp Pediatr* 1990; **33**(S-42):54-59.
- Van Dop C, Burstein S, Conte FA, Grumbach MM. Isolated gonadotropin deficiency in boys: Clinical characteristics and growth. *J Pediatr* 1987; **111**:684-692.
- Muscattelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A, Bardoni B, Guioli S, Zehetner G, Rabl W, Schwarz HP, Kaplan JC, Camerino G, Meitinger T, Monaco AP. Mutations in DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994; **372**:672-676.
- Spratt DI, Carr DB, Merriam GR, Scully RE, Rao PN, Crowley WF. The spectrum of abnormal pattern of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: Clinical and laboratory correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **64**:283-291.
- Roger M, Lahlou N, Lindner D, Chaussain JL. Exploración de la hormona liberadora de gonadotropinas en pediatría. En: Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes. Ranke MB. Ed. Díaz de Santos, 1993;259-278.
- Partsch CH, Hermanussen M, Sippell WG. Differentiation of male hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty by pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **60**:1196-1203.
- Haavisto AM, Dunkel L, Pettersson K, Huhtaniemi I. LH measurements by in vitro bioassay and highly sensitive immunofluorometric assay improve distinction between boys with constitutional delay of puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatr Res* 1990; **27**:211-214.
- Ehrmann D, Rosenfield RL, Cuttler L, Burstein S, Cara JF, Levitsky LL. A new test of combined pituitary-testicular function using the gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin in the differentiation of gonadotropin deficiency from delayed puberty. Pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**:963-967.
- Smals AGH, Hermus ARN, Boers JHC, Pieters GFF, Beenrad THJ, Kloppenborg PWV. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hours pulsatile administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**:602-608.
- Crowley WF, Jameson JL. Gonadotropin releasing hormone deficiency. Perspectives from clinical investigation. *Endocrine Rev* 1992; **13**:635-640.
- Whitcomb RW, Crowley WF. Diagnosis and treatment of isolated gonadotropin releasing hormone deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70**:3-7.
- Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect of treatment in 42 patients. *J Pediatr* 1980; **97**:728-735.
- Maghnie M, Triulzi F, Larizza D, Preti P, Piora C, Scotti G, Severi F. Hypothalamic pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**:79-83.
- Cowell CT. Short stature. En: Brook CGD. *Clinical Paediatric Endocrinology*, 3ª ed. 1995;137-172.
- Bourguignon JP. Delayed puberty and hypogonadism. En: *Pediatric Endocrinology*, 2ª ed. Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds). Ed. Williams Wilkins, 1993;404-419.