



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO:

RETRASO PUBERAL EN EL VARÓN

DELAYED PUBERTY IN MALES

AUTORA:

JENNIFER JIMÉNEZ SOTO

DIRECTORA:

Dra GLORIA BUENO LOZANO

Departamento de Pediatría.

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

Curso académico 2019-2020

INDICE:

ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN	4
SUMMARY	4
INTRODUCCIÓN	4
PALABRAS CLAVE – KEY WORDS.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
1. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	6
2. CRECIMIENTO	6
3. PUBERTAD NORMAL	7
3.1 DEFINICIÓN.....	7
3.2 EVOLUCIÓN PUBERAL EN EL VARÓN	7
3.3 BASES FISIOLÓGICAS DE LA PUBERTAD	8
3.3.1 DESARROLLO EMBRIONARIO: GENERADOR DE PULSOS DE GNRH EN EL HIPOTÁLAMO	8
3.3.2 EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-GONADAL	9
3.3.3 EVOLUCIÓN DEL DESARROLLO HORMONAL DESDE EL PERÍODO PRENATAL A LA PUBERTAD.	9
3.3.4 CRECIMIENTO DURANTE LA PUBERTAD.....	10
4. PUBERTAD PRECOZ Y RETRASO PUBERAL EN EL VARÓN.....	11
5. CLASIFICACIÓN DEL RETRASO PUBERAL	11
5.1 RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO	12
5.1.2 Diagnóstico diferencial entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotropo congénito.....	13
5.2 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO	14
5.2.1 Hipogonadismo hipogonadotropo congénito AISLADO.....	14
5.2.1.1 Con anosmia/hiposmia: SÍNDROME DE KALLMAN.....	14
5.2.1.2 Hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia:	15
5.2.2 ASOCIADOS A OTRAS DEFICIENCIAS HIPOFISARIAS (GH; TSH; PRL Y/O ACTH)	15
5.2.3 ASOCIADOS A CUADROS SINDRÓMICOS.	16
5.3 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO ADQUIRIDO.....	16
5.4 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO FUNCIONAL O TRANSITORIO ..	17
5.5 HIPERGONADISMO HIPERGONADOTROPO	18
6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	19
6.1 VERIFICACIÓN DE LA PRESENCIA DE RETRASO PUBERAL	19
6.2 HISTORIA CLÍNICA, EXPLORACIÓN FÍSICA, ÉNFASIS EN LA PRESENCIA DE BANDERAS ROJAS.	19
6.3 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	21

6.3.1: DEMOSTRAR LA PRESENCIA DE HIPOGONADISMO: ESTUDIO BASAL DE TESTOSTERONA.....	22
6.3.2. DIFERENCIAR HIPOGONADOTROPO DE HIPERGONADOTROPO.....	23
6.3.3. TEST DE LHRH.....	23
6.3.4. COMPLEMENTAR LOS RESULTADOS DE ESTUDIOS HORMONALES CON LA EDAD ÓSEA.....	23
6.3.5. INHIBINA B Y HORMONA ANTIMÜLLERIANA.....	24
6.4 OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	24
7. DISCUSIÓN APlicada al CASO CLÍNICO MOTIVO DE ESTA REVISIÓN.....	25
7.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN RETRASO PUBERAL, APLICADO AL CASO CLÍNICO.....	25
7.2. TRATAMIENTO DEL RETRASO PUBERAL Y APLICACIÓN AL CASO CLÍNICO..	28
7.2.1 RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DE LA PUBERTAD.....	30
7.2.2 RETRASO PUBERAL SECUNDARIO A PATOLOGÍA CRÓNICA.....	31
7.2.3 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO.....	31
7.2.4 HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO	32
7.2.5 TRATAMIENTO EMPLEADO EN NUESTRO PACIENTE Y EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	33
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	36
Anexo 1.....	38

ABREVIATURAS:

- ACTH: hormona adrenocorticotropa
- AMH: hormona antimülleriana
- AS: analítica de sangre
- CDGP (RCCD): constitutional delay of growth and puberty
- CES: NGS a través de exoma clínico
- CGH-arrays: Comparative Genoma Hybridization
- CHH (HHC): congenital hypogonadotropic hypogonadism
- DHEA: dehidroepiandrosterona
- DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato
- DHTST: dihidrotestosterona
- DP: delayed puberty
- EO: edad ósea
- ES: esteroides sexuales
- FSH: hormona folículo estimulante
- GH: hormona de crecimiento
- Gn: Gonadotropinas
- GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas
- GWAS: Genoma-Wide Association Studies
- Gy: Gray (unidad de radioterapia)
- hCG: gonadotropina coriónica humana placentaria
- HH: Hipogonadismo hipogonadotropo
- HHC: hipogonadismo hipogonadotropo congénito
- HHF: hipogonadismo hipogonadotropo funcional
- HPG: hipotálamo-hipofisario-gonadal
- HHI: hipogonadismo hipogonadotropo idiopático
- HHiper: hipogonadismo hipergonadotropo
- IGF-1: factor de crecimiento insulínico 1
- IGFBP-3: proteína fijadora de factores de crecimiento insulínico tipo 3
- IHH (HHI): idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
- IM: Intramuscular
- IMC: índice de masa corporal
- LH: hormona luteinizante
- LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante
- MEC: Matriz extracelular
- MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
- NGS: Next-Generation Sequencing
- PRL: prolactina
- RCCD: retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo
- rFSH: FSH recombinante
- RM: resonancia magnética
- RT: radioterapia
- SC: Subcutánea
- SNC: sistema nervioso central
- SK: Síndrome de Kallmann
- TCE: traumatismo craneoencefálico
- TST: testosterona
- TSH: hormona liberadora de tiroxina
- WES: NGS a través de exoma completo

RESUMEN

La pubertad constituye un periodo madurativo en el adolescente que implica el desarrollo gonadal y genital, además de la aceleración de la velocidad de crecimiento y los cambios psico-sociales. El retraso de la pubertad es un motivo frecuente de consulta en endocrinología pediátrica, y su estudio radica principalmente en diferenciar la patología de la variante de la normalidad, con el objetivo de implantar unas medidas terapéuticas acordes y lograr, no solo el desarrollo puberal, sino además, prevenir las complicaciones físicas y psicológicas derivadas de la ausencia o retraso de la misma. En esta revisión, se explica el desarrollo puberal y prepuberal en el varón, al igual que los diferentes tipos de retraso puberal y sus etiologías. Además, se establece un algoritmo diagnóstico que facilita el abordaje clínico de estos pacientes, permitiendo individualizar tanto el proceso diagnóstico como el terapéutico en función de las características de cada paciente.

SUMMARY

Puberty constitutes a maturation period in the adolescent that involves gonadal and genital development, in addition to the acceleration of the growth rate and psycho-social changes. Delayed puberty is a frequent reason for consultation in pediatric endocrinology, and its study bases mainly on differentiating the pathology from the variant of normality, with the aim of implanting some appropriate therapeutic measures and achieving, not only pubertal development, but also preventing the physical and psychological complications derived from the puberty delay or absence. In this review, the pubertal and prepubertal development in men is explained, as well as the different types of puberty delay and their etiologies. In addition, a diagnostic algorithm that facilitates the clinical approach of these patients is established, allowing individualisation of both the diagnostic and the therapeutic process depending on the characteristics of each patient.

INTRODUCCIÓN

El retraso de la pubertad en el varón es un motivo frecuente de consulta en pediatría; no obstante, la mayoría de las veces constituye una variante de la normalidad, y diferenciar precozmente entre patología y variante de la normalidad es todavía un reto que muchas veces es difícil de lograr. En esta revisión se realiza un abordaje del desarrollo puberal, tanto en su fisiología y proceso evolutivo normal, como en su patología, centrándose en el retraso puberal en el varón, a propósito de un caso.

El objetivo de esta revisión es partir de los diferentes tipos de retraso puberal, tanto patológicos como fisiológicos, y de sus etiologías conocidas implicadas (transitorias o permanentes), para llevar a cabo un abordaje diagnóstico y terapéutico individualizado a las características del paciente que logre, finalmente, promover el desarrollo puberal en los casos que sea posible y prevenir las complicaciones derivadas de la ausencia o retraso de la pubertad.

Bien es cierto que, aún en el 2020, la mayoría de hipogonadismos siguen siendo de causa desconocida, y es por ello que se motiva esta revisión a propósito de un paciente con hipogonadismo de etiología desconocida: para establecer un proceso diagnóstico que despiste todas las etiologías conocidas, y para ser capaces de realizar un abordaje terapéutico adecuado incluso en la incertidumbre que muchas veces inunda esta patología.

PALABRAS CLAVE – KEY WORDS

Puberty delay, puberty disorders, hypogonadotropic hypogonadism, male hypogonadism, constitutional delay of puberty, CHH, IHH, DP, CDGP.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha realizado búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Mendeley, AlcorZe, Medline, Cochrane, Science Direct y Google Académico, limitando la búsqueda a artículos publicados en los últimos diez años (del 2010 al 2020), en idiomas inglés y español.

Se incluyen entre los artículos revisados: artículos de revista, artículos de revista en Internet, capítulos de libro y tesis doctoral; entre los que se incluyen:

Revistas y revistas de internet: Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism, Clinics, Journal of clinical research in pediatric endocrinology, Pediatric Annals, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism, American family physician, Nature Reviews Endocrinology, European Journal of Endocrinology, International Journal of Pediatric Endocrinology, Human Reproduction, Endocrinología y Nutrición, Endocrine Reviews, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.

Capítulos de libro: Actualización en Endocrinología Pediátrica Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Novedades en Endocrinología Pediátrica III.

Tesis doctoral: Estudio de las bases moleculares de los trastornos de la pubertad de la Universidad Autónoma de Madrid.

Los métodos de búsqueda bibliográfico fueron: búsqueda de artículos en Pubmed con términos MeSH: Endocrine System Diseases, Gonadal Disorders, Puberty, Delayed, Hypogonadotropic Hypogonadism, búsqueda avanzada en diferentes bases de datos con términos: Delayed puberty, puberty disorders, hypogonadotropic hypogonadism, male hypogonadism, constitutional delay of puberty, CHH, IHH, CDGP, etiology, physiology, genetics, diagnosis, management, treatment, update, entre otros. La búsqueda de artículos completos que no se encontraron en las bases de datos se completó mediante la introducción del término DOI en la biblioteca Alcorze, logrando acceder a gran parte de los artículos buscados, y rechazando aquellos artículos en los que no se encontró el artículo completo.

La búsqueda se completó procediendo a la selección inicial de 49 artículos de revista, revisiones, tesis doctorales y capítulos de libros, que tras ser revisados en profundidad concluyeron con una selección final de los 25 artículos y capítulos que conforman esta revisión sistemática, siendo el principal motivo de rechazo de los mismos la ausencia del texto completo a los mismos.

Por último, aclarar que la información referente al paciente cuyo caso se estudia en esta revisión, se ha llevado a cabo mediante sus datos de Historia Clínica del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza; manteniendo en todo momento el anonimato del paciente, y haciendo un uso exclusivamente científico de la información recabada.

1. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 14 años y 3 meses que consulta por retraso de crecimiento con enlentecimiento en la velocidad de crecimiento en los dos últimos años. Refieren ausencia de pubarquia y caracteres sexuales secundarios.

Alimentación adecuada para su edad y bien tolerada pero selectiva. Ausencia de signos y síntomas sugerentes de hipertensión intracraneal. Semiología tiroidea negativa.

Antecedentes familiares: retraso puberal en un hermano de 18 años (talla actual de 180cm) y en su padre. Menarquia materna: 14 años. Talla diana: 179,7cm (P66, a +0,4 sds para P50).

Antecedentes personales: embarazo controlado, parto eutóxico a término, peso: 3150g (P25), longitud 50cm (P50). Perinatal normal. Lactancia materna durante 6 meses. Beikost sin intolerancias. Desarrollo psicomotor y escolarización correctas.

Antecedentes médicos personales: no patología crónica de interés.

Exploración:

- Peso: 40.9kg (P7, -1,5 sds para P50).
- **Talla: 151,9 cm (P6, -1,6 sds para P50).**
- Talla sentado: 75,6cm.
- IMC: 17,7kg/m² (a - 0,68 sds)
- TA: 120/67 mmHg.
- FC: 65lpm

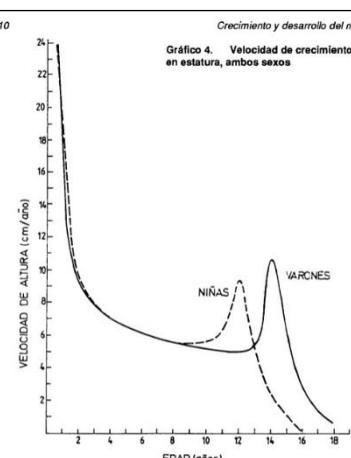
Fenotipo armónico sin estigmas malformativos en hábito externo. Auscultación normal. Exploración abdominal normal. **Volumen testicular 2ml, pubarquia 1.** No escoliosis ni cifosis.

➔ Ante la presencia de un varón de 14 años con una talla en el percentil 6 (talla diana en el P66) y la ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, procedemos a evaluar la presencia de retraso de crecimiento, un retraso puberal y sus posibles causas.

2. CRECIMIENTO

El crecimiento lineal del hueso se basa en la osificación endocondral, impulsada por condrocitos en la placa de crecimiento. Comienza con el desarrollo esquelético en el útero, en la 5^a semana, cuando aparecen los análogos cartilaginosos o "brotes" que formarán los elementos esqueléticos. La matriz extracelular (MEC) que se forma a partir de los condrocitos y vasos sanguíneos, se reemplaza gradualmente por una MEC ósea, quedando la placa de crecimiento entre los centros de osificación primario y secundario. (1)

Figura 1. Curva de velocidad de crecimiento (cm/año)



Fases del crecimiento (Figura 1): (1)

- La fase de crecimiento más rápida se produce en el útero, siendo la velocidad máxima en las semanas 20-24 alcanzando 2,5cm a la semana.
- Tras el nacimiento, la tasa de crecimiento es alta, seguida de una desaceleración hasta los 3 años.

Fuente: Cusminsky M, Lejarraga H, Mercer R, Martell M, Fescina R. Crecimiento: enfoque conceptual. En: Manual de crecimiento y desarrollo del niño. 2^a edición. Washington D.C: Organización Panamericana de la Salud; 1994. P10.

- Continúa con una fase de desaceleración más lenta durante la infancia (promedio 6-8cm/año) hasta la pubertad.
- En la pubertad se produce un “crecimiento acelerado de la pubertad”.
- Después de la pubertad, una vez que el centro de osificación primario se encuentra con el secundario el cartílago de crecimiento se reemplaza por hueso (fusión epifisaria) y se detiene el crecimiento.

Esta tasa de crecimiento se ve influenciada por diferentes **factores** en las diferentes etapas: (1)

- Durante el periodo prenatal destacan el estado nutricional, y los factores de crecimiento IGF 1 y 2 y hormonas tiroideas, siendo la implicación de los andrógenos de menor relevancia.
- Durante la infancia, el papel de la hormona de crecimiento (GH) tiene un papel cada vez más importante, además del estado nutricional.
- Durante la pubertad, sin embargo, la regulación del crecimiento puberal es más compleja. Junto con el requisito de niveles normales de factores como la hormona tiroidea, el cortisol y la insulina, existen interacciones importantes entre los esteroides sexuales (estrógenos y andrógenos) y el eje GH-IGF-1, que son cruciales para el crecimiento normal y el desarrollo sexual y ocurren de manera única durante pubertad.

→ Nuestro paciente, por su edad (14 años), debería encontrarse en la etapa de “crecimiento acelerado de la pubertad”. Sin embargo, este aumento de la velocidad de crecimiento no se ha producido, por lo que sospechamos un **retraso puberal**, y procedemos a su estudio.

A continuación, describiremos el proceso de la pubertad, la evolución puberal en el varón, las bases fisiopatológicas de la pubertad y del crecimiento, y los tipos de patología relacionados con la pubertad.

3. PUBERTAD NORMAL

3.1 DEFINICIÓN

La **pubertad** es el periodo del desarrollo humano en el que tienen lugar los cambios biológicos y somáticos que marcan la diferencia entre la infancia y la edad adulta. Un proceso madurativo de límites muy imprecisos que, en condiciones normales, se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y finaliza cuando se ha alcanzado la talla adulta, la maduración sexual completa y la capacidad reproductora. Este proceso conlleva no solo el desarrollo gonadal y genital, sino también, la aceleración en la velocidad de crecimiento, la modificación de la composición corporal y de las proporciones corporales, así como, cambios psico-sociales y emocionales propios de la adolescencia. Por consiguiente, las alteraciones en la cronología de la pubertad pueden determinar trastornos en todos estos aspectos, cuya magnitud dependerá de la causa que las origine, del grado de adelanto o de retraso en su inicio y de la rapidez de su progresión. (2) (3)

Todos estos cambios comienzan ya en el momento de la diferenciación sexual y la ontogénesis del sistema hipotálamo-hipofisario. (2)

3.2 EVOLUCIÓN PUBERAL EN EL VARÓN

Desde el punto de vista clínico, el inicio de la pubertad lo marca la aparición y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que siguen una secuencia relativamente predecible y que

fue categorizada en cinco fases o estadios por James Tanner a principios de la década de los sesenta (estadios de Tanner) (Figura 2). (3)

Figura 2. Estadios de Tanner de evaluación del desarrollo puberal en el varón.

El sistema de estadificación de Tanner permite evaluar la etapa de desarrollo puberal. Describe el patrón de desarrollo del vello genital y púbico en los niños a medida que los testículos se agrandan. (1)

El inicio de la pubertad en el varón lo marca un volumen testicular 4 mL.

En los varones, el **inicio de la pubertad** lo marca el incremento del volumen testicular, que alcanza o supera los **4 mL** o, si no se dispone de un orquidómetro, una longitud mayor o igual a 25 mm (estadio II, a una edad media de 11,5-12 años; **intervalo de 9 a 14 años**). En los varones, a diferencia de las niñas, el estirón puberal no coincide con el inicio de la pubertad, sino que se inicia más tarde, aproximadamente un año después (12,5-13 años), en el estadio III, y cuando el volumen testicular ha alcanzado los 8-12 mL de volumen. (1) (3)

Es alrededor de esta época cuando las concentraciones circulantes de estradiol comienzan a aumentar. La mayor parte del volumen testicular refleja el proceso de espermatogénesis y, por lo tanto, refleja tejidos como los túbulos seminíferos, en lugar de las células de Leydig. (1)

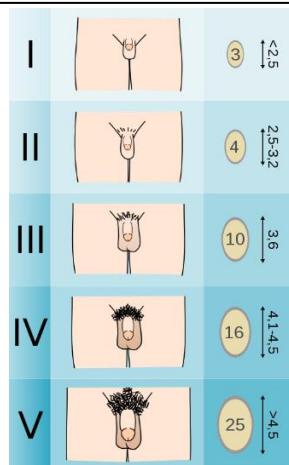
En los varones suele considerarse que la **pubertad se ha completado** cuando se alcanza un volumen testicular de adulto (media de unos 20 mL), lo que se produce habitualmente, unos $3,2 \pm 1,8$ años (media ± 1 SDS) después del inicio de la pubertad. No obstante, el criterio es poco claro, dada la variabilidad normal del volumen testicular de un adulto. De hecho, algunos varones normales no superan los 12-15 mL de volumen testicular; mientras que, otros superan los 25-30 mL. Por otro lado, en ese momento, habitualmente, tampoco se ha finalizado el crecimiento ni se han desarrollado completamente los caracteres sexuales secundarios. (3)

3.3 BASES FISIOLÓGICAS DE LA PUBERTAD

3.3.1 DESARROLLO EMBRIONARIO: GENERADOR DE PULSOS DE GnRH EN EL HIPOTÁLAMO

El generador de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo constituye el determinante del desarrollo puberal, mediante la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG).

Durante el desarrollo embrionario se forman a partir de la placoda olfatoria las neuronas neurosecretoras del generador de pulsos de GnRH en el hipotálamo, que muestran una autorritmidad espontánea y funcionan como un oscilador neuronal. Las neuronas GnRH, a partir de la sexta semana, migran a lo largo de los nervios olfatorios y atraviesan el bulbo olfatorio hasta el hipotálamo. Hay dos ondas de migración neuronal, la primera con la formación del bulbo olfatorio y la que sigue el trayecto marcado por el bulbo olfatorio hasta el hipotálamo. Cabe destacar que esta ruta migratoria constituye el vínculo existente entre pubertad y reproducción con el sentido del olfato. La migración aberrante de las neuronas GnRH producen el retraso o la ausencia de la pubertad. (2) (4)



Fuente: Escala de Tanner. Especificación del desarrollo genital según la edad. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/254753939/Escala-de-Tanner>

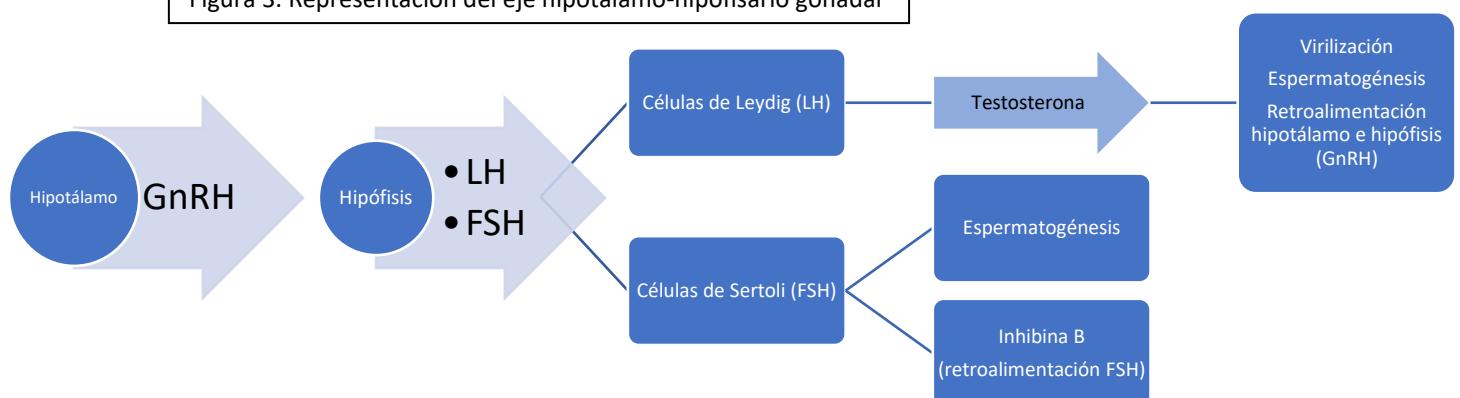
3.3.2 EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-GONADAL (2) (5)

El hipotálamo, la pituitaria y los testículos forman un sistema integrado que es responsable de la secreción adecuada de las hormonas masculinas y la espermatogénesis normal. Los componentes endocrinos del sistema reproductor masculino se integran en un ciclo de retroalimentación endocrina clásico. Los testículos requieren estimulación por las gonadotropinas hipofisarias, es decir, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), que se secretan en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH).

El efecto de LH y FSH sobre el desarrollo de células germinales está mediado por los receptores de andrógenos y FSH que están presentes en las células de Leydig y Sertoli, respectivamente.

Por un lado, la FSH actúa directamente sobre el epitelio germinal, y, por otro lado, la LH estimula la secreción de testosterona (TST) por las células de Leydig. La TST estimula la producción de esperma y la virilización, además de proporcionar retroalimentación al hipotálamo y la hipófisis para regular la secreción de GnRH. La FSH estimula a las células de Sertoli para que apoyen la espermatogénesis y secreten inhibina B, que regula negativamente la secreción de FSH. (2) (5)

Figura 3. Representación del eje hipotálamo-hipofisario gonadal



3.3.3 EVOLUCIÓN DEL DESARROLLO HORMONAL DESDE EL PERÍODO PRENATAL A LA PUBERTAD.

El generador de pulsos de GnRH es el principal regulador de la pubertad, y la producción de GnRH y esteroides sexuales comienza temprano en la vida fetal y en los primeros meses de vida, teniendo una influencia importante en el desarrollo genital, gonadal en el útero, y entre el nacimiento y la pubertad (1) (2) (5):

- En el período **prenatal** el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) juega un papel fundamental, además de en la pubertad, en el desarrollo fetal e infantil. La gonadotropina coriónica humana placentaria (hCG) se une al receptor de LH y es responsable de la producción de andrógenos (principalmente testosterona (TST) y dihidrotestosterona (DHTST)) que viriliza el feto masculino en el útero alrededor de la semana 7. (1)
- Desde la semana 10, la hipófisis **fetal** contiene FSH y LH y la secreción comienza sobre la semana 11-12 aumentando hasta aproximadamente la semana 25 a 29 de gestación. Las concentraciones séricas de gonadotropinas (Gn) entre las 17 y 24 semanas son claramente superiores en los fetos femeninos y en ambos sexos disminuyen de forma notable hacia las 25-40 semanas de gestación. (2)

- En el tercer trimestre, la liberación de Gn y la producción de andrógenos facilitan el descenso testicular e incrementan el desarrollo genital. La producción de Gn también facilita la proliferación de las poblaciones de células germinales y de Sertoli. (1)
- **A término**, los niveles de esteroides sexuales y de gonadotropinas alcanzan un punto más bajo, debido a las altas concentraciones de estrógenos placentarios, pero unos **minutos después del nacimiento** comienzan a aumentar los niveles de gonadotropinas (dimorfismo sexual: concentraciones elevadas de LH sobre todo en niños y de FSH sobre todo en niñas), permitiendo la proliferación de las células de Sertoli y de los gonocitos, un aumento de la testosterona y el descenso testicular en curso. Esta fase sucede durante los primeros seis meses en los varones, y a menudo se denomina "**mini pubertad**". La función gonadal se puede detectar clínicamente en respuesta a la estimulación con gonadotropina. El generador de pulsos de GnRH, después de este periodo, se inhibe durante toda la infancia (inactividad relativa, pero no completa) hasta el comienzo de la pubertad. (1) (2) (5)
- **Adrenarquia**. Alrededor de los 5-8 años de edad, se desarrolla la zona reticular (la capa más interna de la corteza suprarrenal) y produce andrógenos débiles, específicamente dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS) y androstenediona. Los signos de adrenarquia típicamente incluyen el desarrollo de olor corporal, cabello graso, acné leve, vello axilar y púbico (pubarquia). En la gran mayoría de estos niños, el cuadro clínico refleja el aumento fisiológico de andrógenos suprarrenales. Ocurre en todos los niños sanos, aunque hay variación en términos de tiempo y magnitud. (1)
La adrenarquia tiende a ocurrir a una edad más temprana en pacientes con antecedentes de haber nacido pequeños para edad gestacional y en jóvenes que se vuelven obesos. Esto puede reflejar el aumento de la generación de andrógenos por la enzima 17,20 liasa que convierte la pregnenolona 17-OH en DHEA y, por lo tanto, facilita la generación de androstenediona y testosterona (1)
- En la **pubertad**, el generador de pulsos se desinhibe o reactiva produciendo un aumento de la amplitud y la frecuencia de las descargas pulsátiles de GnRH, un aumento de la estimulación de las células gonadotropas de la hipófisis y en último término, la maduración de las gónadas y producción de hormonas esteroides sexuales, principalmente andrógenos en hombres (estrógenos en mujeres). La secreción de LH y FSH siempre es pulsátil y episódica, debido al ritmo del generador de pulsos de GnRH. Una infusión continua de GnRH no fisiológica produce una inhibición en la secreción de gonadotropinas. (2) (5)

3.3.4 CRECIMIENTO DURANTE LA PUBERTAD:

Muchos de los efectos potenciadores del crecimiento de los esteroides sexuales están mediados por la activación del eje GH/IGF-1 con dosis bajas de estrógenos producidos por la gónada (ovario y testículo) o generada a partir de andrógenos en tejidos periféricos como la grasa por la enzima aromatasa.

El **estrógeno es el principal responsable del aumento de la secreción de GH** por la glándula pituitaria en la pubertad, y el aumento de la liberación de GH es principalmente un fenómeno relacionado con la amplitud del pulso. Concentraciones relativamente bajas de estrógenos en los hombres durante un período prolongado durante la pubertad puede explicar en parte el aumento de la altura final y la masa ósea. (1)

Tanto en hombres como en mujeres (en hombres más tarde), la aceleración del crecimiento se correlaciona con un aumento en las concentraciones circulantes de estrógenos,

directamente a través de sus acciones sobre la epífisis e indirectamente a través de sus acciones sobre la liberación de GH. Sin embargo, también es responsable de la fusión epifisaria. Por lo tanto, los individuos que no pueden generar estrógeno a partir de andrógenos debido a la deficiencia de la aromatasa, o la incapacidad de responder al estrógeno debido a una mutación del receptor de estrógeno, tienden a ser altos. El exceso de generación de estrógenos en el contexto del exceso de aromatasa produce ginecomastia, pero no necesariamente compromete la estatura adulta final. (1)

Por otro lado, se ha demostrado que el aumento de los niveles de testosterona aumenta directamente la secreción de GH y se cree que la testosterona también puede contribuir a la formación de hueso a través de un efecto directo sobre los condrocitos. (1)

4. PUBERTAD PRECOZ Y RETRASO PUBERAL EN EL VARÓN:

La patología de la pubertad radica en el momento de la aparición de los caracteres sexuales secundarios (anterior a los 9 años o posterior a los 14 años), o a la ausencia de su aparición. En la Tabla 1 se diferencian los tipos de patologías de la pubertad: (3) (6) (7) (8)

Tabla 1. Patología de la pubertad según momento de aparición de caracteres sexuales secundarios

PUBERTAD PRECOZ VARÓN: caracteres sexuales secundarios < 9 años	RETRASO PUBERAL VARÓN: Volumen testicular < 4 ml a los 14 años (<2-2,5 años dsd).
Adrenarquia precoz: signos clínicos aislados <9años	Pubertad detenida: más de 4 años entre el inicio del desarrollo testicular y la pubertad completa
Pubertad adelantada: entre 9-10 años	Ausencia de pubertad/infantilismo sexual: la pubertad no se produce

→ La patología de la pubertad que presenta nuestro paciente es el retraso puberal, por tanto, nos centraremos en el estudio del mismo.

5. CLASIFICACIÓN DEL RETRASO PUBERAL

La pubertad retrasada se clasifica en dos grandes grupos en función de la existencia de alteración de las gónadas (hipogonadismo hipergonadotropo (HHiper)) o bien del eje hipotálamo-hipofisario (hipogonadismo hipogonadotropo (HH)):(3) (7) (8)

Tabla 2. Clasificación del retraso puberal.

RETRASO PUBERAL	Etiología	Gonadotropinas circulantes (LH y FSH)	Varones	Mujeres
Hipogonadismo hipergonadotropo	Fallo gonadal (primario)	Elevadas	5-10%	25%
Hipogonadismo hipogonadotropo permanente	Fallo hipotálamo – hipofisario (central), congénito/adquirido Aislado/asociado a otros déficits hormonales	Disminuidas o ausentes	10%	20%
Hipogonadismo hipogonadotropo funcional	Trastorno funcional del eje hipotálamo- hipofisario-gonadal secundario a múltiples patologías crónicas o endocrinopatías	Disminuidas	20%	20%
Retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo	No es una enfermedad, sino una variante de la normalidad	Disminuidas	60-65%	35%

El retraso puberal, especialmente en los varones, puede conllevar importantes repercusiones psicosociales que son, con frecuencia, el motivo por el que el paciente acude a la consulta. En una época de extremada sensibilidad y labilidad psicológica, donde la imagen corporal es muy importante para la autoestima del sujeto, la falta de desarrollo puberal y la talla baja, les hace con frecuencia víctimas de discriminación social. Un estudio encontró que en el retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo (RCCD) no tratado, más de la mitad de los niños sintieron que su retraso en el crecimiento afectó su éxito social y escolar. Las niñas se vieron menos afectadas, pero también destacaron efectos negativos del retraso del crecimiento sobre el éxito percibido. (3) (7)

Por otra parte, la pubertad retrasada puede tener, también, repercusiones físicas, sobre la masa ósea (masa ósea disminuida) y auxológicas: alteración de las proporciones corporales (extremidades más largas con relativo acortamiento del segmento superior) y pérdida de talla final. Por motivos desconocidos, un pequeño porcentaje de los pacientes con pubertad retrasada pueden no alcanzar una talla adulta adecuada a su contexto familiar. (3)

5.1 RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

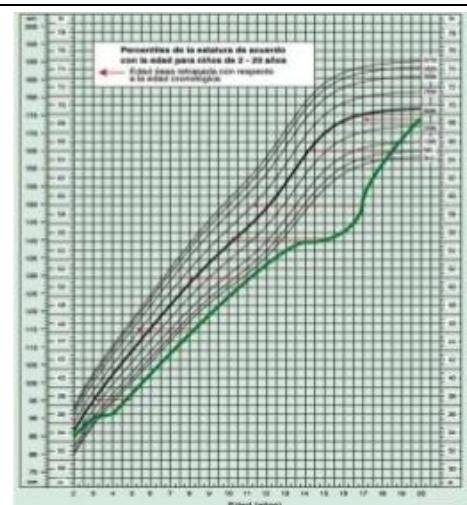
El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) de etiología idiopática o familiar es la causa más frecuente de retraso puberal (suponiendo un 60-65% en varones) y asociado o no a un componente de talla baja familiar, la causa más frecuente de talla baja en la infancia. Se considera una variable normal del desarrollo, es más frecuente en varones (proporción 9:1 en consulta) y existen antecedentes familiares en el 60-90% (madre, padre o hermanos). (2) (3) (6) (7) (9)

Son niños normales con un patrón madurativo familiar más lento que la media de la población, con un patrón de crecimiento característico (ver Figura 4) que se acompaña de un retraso en la maduración ósea y en el inicio de la pubertad de 2 a 4 años. (2) (3) (7)

El cuadro clínico se caracteriza por un hipocrecimiento de inicio postnatal: (2) (3) (6) (7) (9)

- Al nacer la longitud y el peso son adecuados, y el crecimiento es normal hasta los 12-18 meses.
- A partir de los 12-18 meses y hasta los 3-4 años (fenómeno de canalización del crecimiento), experimentan una caída en velocidad de crecimiento que les lleva a situarse en un carril de crecimiento inferior al correspondiente para su contexto familiar (con frecuencia próximo o por debajo del percentil 3). Si se asocia a talla baja familiar, el hipocrecimiento puede ser muy severo, con tallas por debajo de -3 SDS. (2) (3) (7)
- A partir de los 3-4 años, los niños crecen a un ritmo normal, y tienden a mantener el percentil de talla durante años.
- El parón prepuberal que es fisiológico en todos los niños, en estos es más intenso y prolongado ("depresión prepuberal de la velocidad de crecimiento") y la talla en este momento se aleja todavía más de la media aumentando la

Figura 4. Gráfica de crecimiento en paciente con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.



Fuente: García-Crisanto J. Talla baja. Disponible en: <https://es.slideshare.net/JesusGarciaCrisanto/talla-baja-53858731>

- diferencia de talla con sus coetáneos, hasta que se inicia el estirón puberal. Presentan un retraso en la maduración ósea superior a dos años de forma constante. (2) (3) (7)
- La pubertad comenzará espontáneamente, y de forma normal, aunque tardíamente, y el pico de velocidad de crecimiento suele ser menor, siendo el estirón menos aparente y creciendo menos centímetros que a una edad media o temprana, compensándose así el mayor número de años de crecimiento. La adrenarquia es frecuente que también esté retrasada.
 - La talla final se alcanza también tardíamente y suele ser acorde con el contexto familiar, aunque, en alrededor del 15% de estos pacientes, por causas desconocidas, la talla final se sitúa por debajo de lo esperable para su contexto familiar. (2) (3) (7)

En cuanto a las **repercusiones** en la edad adulta (talla final, osteopenia) aunque hay discusión en la literatura la mayoría de los autores consideran que no hay repercusión a largo plazo. Uno de los problemas es la repercusión psicológica en la adolescencia, que parece deberse más a la talla baja que al propio desarrollo sexual y que en muchas ocasiones puede requerir tratamiento con testosterona intramuscular (enantato o cipionato) a dosis generalmente de 100 mg/mes durante 3-4 meses. (2) (7)

5.1.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE RCCD E HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO IDIOPÁTICO:

El RCCD es un diagnóstico de exclusión y a menudo debe considerarse en el diagnóstico diferencial hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (HHI). Distinguir entre estas dos condiciones a menudo requiere largos períodos de trabajo y observación. (6) (10)

En el RCCD los niveles bajos de LH y FSH se deben a que el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas no ha madurado todavía, mientras que en el HHI es por falta de GnRH. (9)

Existen diferencias en la clínica que pueden ayudar a distinguir RCCD de HHI, pero que no son diagnósticas: (9) (10)

- Orientan a un RCCD: la presencia de historia familiar (aunque en familias con HHI pueden aparecer individuos con RCCD), la asociación de retraso gonadal con retraso en adrenarquia y pubarquia.
 - Orientan a un HHI: el estancamiento puberal después de un desarrollo puberal inicial (aparece en 20-40% de HHI, y un 10% pueden tener una reversión sostenida en la edad adulta), testículos pequeños en el examen (1-2 ml), historia de testículos no descendidos y/o pene pequeño. Sin embargo, la prevalencia de criptorquidia en HHI varía entre 5 y 40%, y en aquellos pacientes con HHI con evidencia de desarrollo puberal parcial, se aproxima a la de la población general (3-5% al nacer)
- Un 30-50% de los pacientes con HHI cursan con anosmia o hiposmia, característica en el síndrome de Kallmann.

Más adelante en este mismo trabajo se desarrollan algoritmos diagnósticos (figuras 5 y 6) y características clínicas (Tabla 8) diferenciales que pretenden ayudar al diagnóstico diferencial entre ambas patologías. Sin embargo, en muchos casos no se logra un diagnóstico claro y es la presencia de desarrollo puberal endógeno y progresivo a los 18 años, el "gold standard" que permite diferenciar RCCD e HHI. (9)

Se ha demostrado que algunas variantes en los genes conocidos de la pubertad, como *TAC3* y *TACR3*, son compartidas por individuos con HHI y RCCD dentro de la misma familia, lo que sugiere que RCCD comparte una fisiopatología subyacente con HHI, siendo una forma más leve

de la misma disfunción genética. El tratamiento con dosis bajas de esteroides sexuales en pacientes con sospecha de RCCD logra “impulsar” el desarrollo puberal. Sin embargo, el 10-20% de los HHI también recuperar espontáneamente, y más típicamente tras tratamiento con esteroides sexuales. Esto sugiere que además de bases fisiológicas comunes, parece que hay una continuidad de fenotipos entre el desarrollo puberal normal, y el HHI, que abarca el RCCD en el camino intermedio. (6)

5.2 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO:

El hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC) es la causa de un 10% de los retrasos puberales en varones. Se ocasionan por anomalías en los mecanismos de control hipotálamo-hipofisarios. Se caracterizan por niveles muy disminuidos o ausentes de las gonadotropinas circulantes: LH y FSH. (4) (3) (8)

ETIOPATOGENIA

Su **prevalencia** se sitúa alrededor de 1:10.000 personas y la mayoría de son casos esporádicos, con un predominio en varones 3-5:1. Las formas familiares pueden heredarse con carácter autosómico dominante, recesivo o recesivo ligado a X. En la tabla 3 se expone la clasificación del HHC según se presente de forma aislada, asociados a otras deficiencias hipofisarias o en el contexto de otros cuadros sindrómicos complejos. (4) (3) (6) (7) (8) (11) (12)

Tabla 3. Clasificación del hipogonadismo hipogonadotropo congénito: principales síndromes y genes relacionados.

Hipogonadismo hipogonadotropo congénito aislado	Con anosmia / hiposmia	Síndrome de Kallman	Más de 20 genes identificados. El más frecuente: <i>ANOS1</i> Aproximadamente el 50% sin alteración genética identificada
	Sin anosmia	66% esporádicas 33% familiares	Más de 20 genes identificados.
Hipogonadismo hipogonadotropo congénito asociado a otras deficiencias hipofisarias	GH; TSH; PRL y/o ACTH	Ej: Displasia septo-óptica con mutación <i>HEX1</i>	Gen más frecuente: <i>PROP1</i>
Hipogonadismo hipogonadotropo congénito asociado a cuadros sindrómicos.	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Prader-Willi - Síndrome CHARGE - Síndrome de Bardet-Biedl - Síndrome de Gordon Holmes... 		

5.2.1 Hipogonadismo hipogonadotropo congénito AISLADO:

Clásicamente y desde una perspectiva clínica, se clasifican como HHC aislado con y sin alteración del olfato; sin embargo, esta diferenciación en ocasiones no resulta tan clara puesto que mutaciones en un mismo gen puede dar lugar a HHC aislado con y sin alteraciones del olfato.

- 5.2.1.1 Con anosmia/hiposmia: SÍNDROME DE KALLMAN (SK):

Es la asociación de HHC aislado y alteración del olfato (anosmia o hiposmia) secundaria a aplasia/hipoplasia de los bulbos olfatorios. Supone un 15% de los HHC. Esta asociación se explica por el origen **embriológico** común de las neuronas productoras de GnRH y de las olfatorias. (4) (3) (6) (7) (8)

Por añadidura, en el SK pueden aparecer otras alteraciones congénitas concomitantes: agenesia renal unilateral, defectos atriales septales, ceguera para los colores, hipoacusia neurosensorial, anomalías esqueléticas como hipodoncia, sincinesia bimanual y lesiones de línea media (labio/paladar hendido, agenesia del cuerpo calloso o dentaria). (3) (8)

El primer gen responsable del SK, **ANOS1 (Xp22.31)**, se descubrió en 1992 y codifica para la proteína anosmina1, que facilita el crecimiento y la migración de neuronas productoras de GnRH. Desde entonces, se han descubierto más de una veintena de genes diferentes relacionados (ver Figura 5), presentando diferentes formas de herencia. No obstante, a día de hoy, aproximadamente en un 50% de sujetos con SK no se ha encontrado ninguna alteración genética. (4) (6) (7) (8) (11) (13)

- 5.2.1.2 hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia:

Pueden ser esporádicas (66%) o familiares (33%) y son causadas por disfunción congénita del eje hipotalámico-hipofisario. Las bases moleculares de los HHC aislados **sin anosmia** son parcialmente conocidas, hasta la fecha se conocen más de 20 genes implicados. En la Tabla 4 se exponen las posibles vías afectadas y alteraciones genéticas relacionadas en cada una de ellas: (4) (6) (7) (8)

Tabla 4. Alteraciones genéticas implicadas en el hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia.

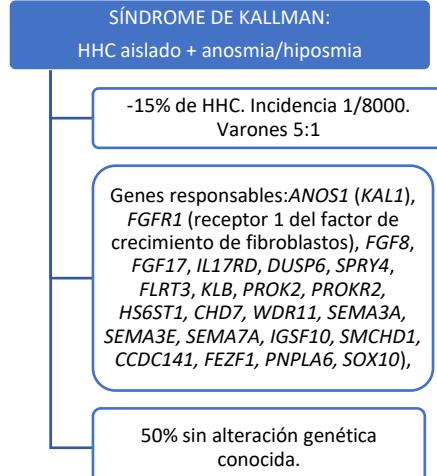
Hipogonadismo hipogonadotropo congénito sin anosmia: alteraciones genéticas	
Alteración en la síntesis y/o liberación de GnRH:	TAC3, TACR3, KISS1, KISS1R, GNRH1
Alteración en la síntesis y/o liberación de gonadotropinas (FSH y LH):	GNRHR, FSH β , LH β
Afectar al desarrollo hipotálamo-hipofisario.	NROB1 (DAX1, asociado a hipoplasia suprarrenal), NR5A1, SRA1, HESX-1, LHX3, PROP-1, SOX2
Implicadas en el control de la saciedad, metabolismo basal y en la liberación de gonadotropinas	LEP, LEPR, PC1

El HHC ha sido clasificado clásicamente como monogénico, cumpliéndose para el gen *GNRHR* (un gen recesivo) y *KAL1* (*ANOS1*; un gen ligado a X), que son altamente penetrantes para el HHC y el SK, respectivamente. Sin embargo, la mayoría de genes implicados presentan baja penetrancia, y una expresividad variable, lo que plantea la oligogenicidad (múltiples defectos genéticos sinergizan para producir un fenotipo HHC). Los estudios en grandes cohortes de HHC indican que al menos el 20% son oligogénicos. (12)

5.2.2 ASOCIADOS A OTRAS DEFICIENCIAS HIPOFISARIAS (GH; TSH; PRL Y/O ACTH)

En este caso, encontraremos alteraciones de genes implicados en el desarrollo del SNC: así, se incluirán algunas formas de displasia septo-óptica asociadas a mutaciones del *HEX1* o alteraciones de genes que codifican factores de transcripción relacionados con el desarrollo de las líneas celulares hipofisarias: *LHX3*, *LHX4* y *PROP1*. El gen más frecuentemente afectado es *PROP1*, cuyas mutaciones determinan una deficiencia combinada de: GH, PRL, LH, FSH, TSH y, frecuentemente, pero de forma más tardía, también de ACTH. (3)(4) (8)

Figura 5. Síndrome de Kallmann



5.2.3 ASOCIADOS A CUADROS SINDRÓMICOS.

Se ha descrito un importante número de cuadros sindrómicos que junto a otras manifestaciones clínicas desarrollan HH. Los cuadros más representativos son los mostrados en la Tabla 5: (3) (4)(6) (8) (11):

Tabla 5. Clínica y alteraciones genéticas propias de síndromes asociados a hipogonadismo hipogonadotropo.

<u>Síndromes asociados a Hipogonadismo hipogonadotropo</u>	<u>Clínica, genes relacionados</u>
Síndrome de Prader-Willi:	Hipogonadismo, hipotonía, talla baja, retraso mental e hiperfagia y obesidad mórbida (región 15q11.2 paterna)
Síndrome CHARGE:	Coloboma, cardiopatía congénita, atresia de coanas, retraso del crecimiento y mental, hipogonadismo, anomalías del pabellón auricular y/o hipoacusia (<i>CHD7, SEMA3E</i>).
Síndrome de Bardet-Biedl:	Obesidad, polidactilia, retinitis pigmentaria, deficiencia mental, hipogonadismo, retraso mental y disfunción renal. (al menos 19 genes).
Síndrome de Gordon Holmes:	Ataxia cerebelosa +/- distrofia de retina junto a HHP. (<i>OTUD1, RNF216, STUB1, PNPLA6</i>).
Síndrome de Laurence-Moon:	Coriorretinopatía, paraplejia espástica, disfunción hipofisaria (<i>PNPLA6</i>).
Síndrome 4H:	Hipomielinización e hipodontia (<i>POLR3A, POLR3B</i>).
Síndrome de Warburg Micro:	Microcefalia, microcórnea, retraso mental, atrofia óptica (<i>RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB18, TBC1D20</i>).
Síndrome de Bosma:	Arrinia, microftalmia, hipoplasia medio facial (<i>SMCHD1</i>).
Síndrome de poliendocrinopatía y polineuropatía con retraso mental:	Diabetes mellitus con deficiencia de insulina no autoinmune, hipoglucemia, hipotiroidismo central, retraso mental, polineuropatía sensoriomotora desmielinizante periférica (<i>DMXL2</i>).
Síndrome Waardenburg:	<i>SOX10</i>
Sn Oliver-McFarlane:	<i>PNPLA6</i>
Obesidad, ACTH déficit, diabetes:	<i>PCKS1</i>

En general, las formas congénitas, no presentan ambigüedad genital, dado que la diferenciación sexual está controlada por la hCG y no por las Gn fetales, aunque sí condicionan con frecuencia criptorquidia bilateral con micropene o una hipoplasia de labios menores, debido a su acción en la fase final de la gestación.

El crecimiento y la maduración ósea suelen ser normales durante el periodo prepuberal, pero, al llegar a la edad puberal, la ausencia de esteroides sexuales impide el desarrollo de caracteres sexuales secundarios (puede aparecer vello pubiano escaso por los andrógenos suprarrenales) y se retrase el cierre de los cartílagos de crecimiento, lo que favorece el desarrollo de proporciones corporales eunucoides (aumento de las extremidades con incremento de la braza, >5 cm que la talla, disminución del cociente segmento superior/inferior). Algunos pacientes pueden tener pubertad detenida, o completarla y desarrollar hipogonadismo en la edad adulta, manifestándose en forma de infertilidad y disfunción sexual. (3)

5.3 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO ADQUIRIDO:

Los hipogonadismos hipogonadotropos (HH) adquiridos son los más frecuentes, y sus etiologías son múltiples (ver Tabla 6). En su mayoría, debidos a procesos tumorales o infiltrativos que afectan a la región hipotálamo-hipofisaria y que originan deficiencias hipofisarias múltiples. La causa más frecuente son los tumores, bien por invasión tumoral, o por su extirpación quirúrgica o radioterapia (RT). (3) (4) (7) (8) (11)

Etiología del hipogonadismo hipogonadotropo adquirido			
Tabla 6. Etiologías más frecuentes del hipogonadismo hipogonadotropo adquirido	Patología tumoral: - Craneofaringiomas - Germinomas - Prolactinomas - Astrocytomas - Gliomas...	Patología infiltrativa: - Sarcoidosis - Histiocitosis - Hemocromatosis	Patología infecciosa o inflamatoria del SNC (hipofisitis autoinmune) -TCE -Cirugía -RT

Tumores: Los tumores del sistema nervioso central (SNC) que causan retraso en la pubertad suelen interferir con la síntesis o secreción de GnRH.

- **Craneofaringioma:** El tumor del SNC más frecuente. Pero otros como germinomas, astrocitomas, gliomas o prolactinomas, pueden determinar manifestaciones clínicas similares. (3) (11)
- **Germinomas:** son más frecuentes extraselares que primarios del SNC. Comúnmente asocian deficiencia de otras hormonas pituitarias. (11)
- **Prolactinomas:** Por la hiperprolactinemia, o por la interferencia con el efecto inhibidor de la dopamina en la secreción de prolactina, por la supresión de GnRH por exceso de cortisol y/o por hiperandrogenemia. Es importante que el pediatra general pregunte sobre dolores de cabeza y trastornos visuales para descartar estas afecciones. (7)
- Adenomas **secretores de GH**, especialmente los macroadenomas por efecto de masa, que asociará gigantismo o acromegalia. El tratamiento de la endocrinopatía generalmente resulta en la normalización del eje HH, aunque puede no recuperarse. (11)

Procesos infiltrativos (histiocitosis, sarcoidosis, hemocromatosis): La hemocromatosis, por acumulo de hierro en hipotálamo-hipófisis (HH) o gonadal (HHiper). (3)

La **radioterapia** (tratamiento de tumores de SNC, leucemia o neoplasias) puede ocasionar una insuficiencia hipotálamo-hipofisaria gradual (en 1 o varios años). La dosis necesaria suele ser mayor de 40 Gy. Dosis de 30-55 Gy pueden determinar, inicialmente, una pubertad precoz o adelantada y, más adelante, por el efecto progresivo de la radiación, conducir a un HH. La deficiencia de GH es la más comúnmente asociada. La prevalencia estimada de deficiencia de Gn en los sobrevivientes de cáncer infantil es del 10.8%. (11)

5.4 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO FUNCIONAL O TRANSITORIO

El hipogonadismo hipogonadotropo funcional o transitorio (HHF) puede deberse a enfermedades sistémicas (ver Tabla 7). El eje hipotálamo hipofisario es potencialmente normal, pero se ve alterado por inflamación, desnutrición o dolor crónico. (3) (4) (7) (8) (11)

Tabla 7. Principales patologías crónicas responsables del hipogonadismo hipogonadotropo

Principales patologías crónicas responsables del hipogonadismo hipogonadotropo funcional			
-Malnutrición -Infecciones recurrentes/ infestaciones crónicas -Inmunodeficiencias (congénitas, SIDA) - Trastornos de la conducta alimentaria: anorexia y bulimia nerviosa - Ejercicio excesivo (amenorrea atlética) - Patología oncológica	-Enfermedades gastrointestinales: Malabsorción (enfermedad celíaca, <i>Giardia</i> <i>Lamblia</i> , fibrosis quística), Enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatías crónicas -Endocrinopatías: deficiencia de GH, hipo/hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 mal controlada, hipercortisolismo, hiperprolactinemia	-Enfermedades renales: nefropatías glomerulares, tubulopatías congénitas, nefropatías intersticiales, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica. -Enfermedades hematológicas: anemias crónicas, histiocitosis, hemocromatosis - Enfermedades respiratorias: fibrosis quística, asma crónico	- Enfermedades inflamatorias del tejido conectivo - Enfermedades neurológicas - Estrés psicológico - Enfermedad de Gaucher - Cardiopatías crónicas - Artritis idiopática juvenil - Enfermedad de células falciformes. - Consumo de marihuana

Los mecanismos fisiopatológicos que median el retraso puberal en las patologías crónicas son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad y de la terapia empleada.

- En la mayoría de los casos, hay un cierto componente de malnutrición (exceso de pérdidas, disminución de ingesta o aumento de necesidades), lo que modifica el eje GH-IGF-1 (resistencia parcial a la acción de la GH, retraso de crecimiento y de la maduración ósea) y el eje HPG (retraso puberal). Ambos fenómenos, el hipocrecimiento y el retraso puberal son mecanismos de adaptación a la escasez de nutrientes. (3)
- En enfermedades malabsortivas, por la desnutrición grave; en enfermedades endocrinológicas, por las alteraciones endocrinológicas, hipercortisolemia, elevación de citoquinas proinflamatorias; en la anorexia, además de por desnutrición, se asocia HH por una concentración disminuida de leptina; en la realización de ejercicio intenso, por la inhibición de la secreción pulsátil de GnRH. (7) (8) (11)
- Otros mecanismos dependen de la enfermedad responsable: trastornos hidroelectrolíticos, hipoxia crónica, citoquinas inflamatorias, disfunciones hormonales, problemas psicopatológicos y tratamientos crónicos (corticotterapia, transfusiones repetidas, quimioterapia...). (3)

El cuadro **clínico** cursa como un RCCD en la mayoría de casos, con un hipocrecimiento con retraso de la maduración ósea y del inicio puberal con niveles bajos de Gn y ES. Otros, como la anorexia, pueden cursar con “pubertad detenida”. (3)

El **tratamiento** principal consiste en el de la etiología, aunque es posible que no se alcance la altura genética. En la insuficiencia renal crónica, la secreción de Gn suele restaurarse tras un trasplante renal con éxito. (7) (11)

5.5 HIPERGONADISMO HIPERGONADOTROPO

El hipogonadismo hipergonadotropo (HHiper) es debido a un fallo gonadal primario y se caracteriza por niveles séricos elevados de gonadotropinas y disminuidos de esteroides sexuales. Pueden ser congénitos o adquiridos. La incapacidad de la gónada para producir adecuadas cantidades de esteroides sexuales e inhibina determina la falta de retroinhibición de estos sobre el hipotálamo y la hipófisis, incrementándose la secreción pulsátil de GnRH y, por tanto, de LH y FSH. (3)

Congénitos: (4) (8)

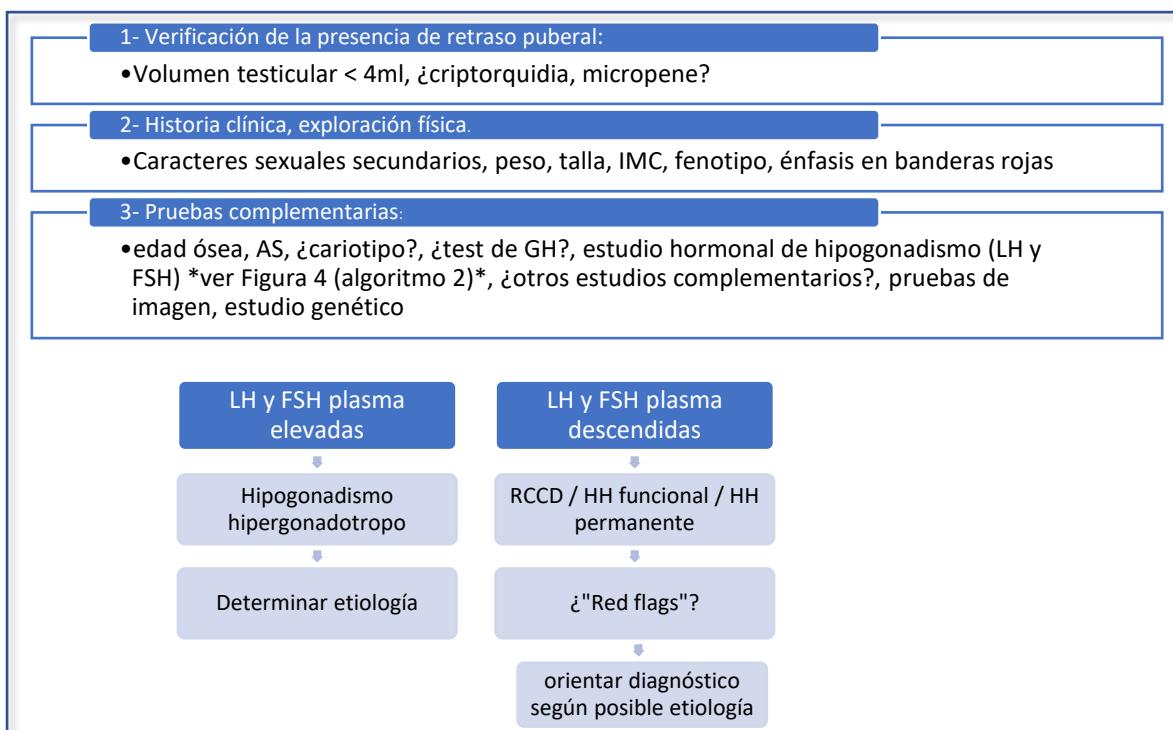
- Niños: síndrome de Klinefelter (47XXY y variantes), trastornos de la diferenciación sexual 46, XY, rasopatías: síndrome de Noonan, distrofia miotónica.
- Niñas: síndrome de Turner (45,X y variantes), trastornos de la diferenciación sexual 46XX, galactosemia.

Adquiridos: tumores, torsión gonadal bilateral, tratamiento con quimio/radioterapia. Orquitis bilaterales, fallo ovárico precoz idiopático o autoinmune. (4) (8)

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples. Una valoración básica inicial incluiría: una cuidadosa historia médica, personal y familiar, exploración física completa y pruebas complementarias que pueden variar en función de la historia y exploración. En la Figura 6 se expone un algoritmo que orienta el abordaje del paciente con retraso puberal: (3) (14)

Figura 6. Algoritmo nº1: abordaje diagnóstico del paciente con retraso puberal.



6.1 VERIFICACIÓN DE LA PRESENCIA DE RETRASO PUBLERAL

En primer lugar, se debe **confirmar que existe un retraso puberal** respecto a la edad cronológica. Debido a que el primer signo de la pubertad masculina es un aumento en el volumen testicular, el volumen testicular de **menos de 4 ml después de los 14 años** indica un retraso puberal (preferiblemente mediante orquidómetro de Prader). También se examina la existencia de criptorquidia (y cicatrices inguinales) y micropene. (15)

6.2 HISTORIA CLÍNICA, EXPLORACIÓN FÍSICA, ÉNFASIS EN LA PRESENCIA DE BANDERAS ROJAS.

Antecedentes personales: Se recopilará información sobre el embarazo, parto y datos perinatales (incidir sobre un posible sufrimiento fetal, toma de drogas o enfermedades de la madre), al igual que el periodo neonatal (ictericia, hipoglucemia, genitales externos al nacimiento, criptorquidia y/o micropene). Además, preguntaremos sobre la existencia de otros déficits hormonales concomitantes, desarrollo psicomotor, y ante la sospecha de cuadro sindrómico, valorar posibles anomalías congénitas (ej: sordera, cardiopatía, anomalías de la línea media...). (2) (8)

Antecedentes familiares: evolución puberal de ambos padres y la evolución de su crecimiento y talla final, así como datos sobre fertilidad, abortos, consanguinidad y/o alteraciones del olfato.

Realizaremos árbol genealógico para evaluar si hay varios casos familiares y si existe un patrón de herencia definido. (2) (8)

Exploración física y banderas rojas: (2) (3) (3) (8)(15)

- **Caracteres sexuales secundarios** y edad de aparición y evolución. Alteraciones en la secuencia de la pubertad pueden sugerir patología. Grado de desarrollo puberal según la escala de Tanner (volumen testicular, pubarquia y axilarquia) y aspecto de genitales externos: tamaño del pene, testículos en bolsas escrotales y coloración de las mismas.
- **Peso, talla, índice de masa corporal (IMC):** mediante tablas de referencia. Evaluar en comparación con los valores de los padres. Distinguir el retraso puberal aislado del asociado a retraso estatural. La baja altura sugiere un RCCD o deficiencias hipofisarias múltiples, y no un HHC aislado (más frecuente talla normal o alta). Un IMC bajo orienta a un trastorno sistémico por deficiencia de Gn, y un IMC alto a un hipotiroidismo, exceso de glucocorticoides, deficiencia de GH, síndromes (Prader Willi...). (15) (2) (3) (8)
- **Fenotipo:** descartar estigmas sindrómicos (Klinefelter...).
- **Datos antropométricos y del estado nutricional** (malnutrición o patología crónica)
- Descartar signos **neurológicos** sugerentes de patología intracranial (fondo de ojo, campimetría). Valoración de la audición.
- Sentido del **olfato** (anosmia/hiposmia): orienta a un posible Síndrome de Kallman. Defectos olfativos parciales pueden pasar desapercibidos, y se recomienda el uso de la olfatometría. (15)
- Descartar enfermedades y tratamientos sistémicos capaces de causar hipogonadismo hipogonadotropo: terapia crónica con corticosteroides, síndrome de Cushing, tratamientos con transfusiones repetidas que pueden causar hemosiderosis, uso recreativo crónico de opioides o esteroides anabólicos. (15)
- Ejercicio físico: Analizaremos la frecuencia e intensidad. (2)
- Ginecomastia: solo en una minoría de hombres no obesos con HHC completo. En pacientes obesos diferenciar de adipomastia mediante mamografía. (15)

Banderas rojas o “red flags”: concepto recientemente introducido. Son señales que apuntan hacia un determinado diagnóstico o subgrupo de diagnóstico. Cabe señalar que este enfoque se basa en una amplia experiencia clínica y aún no se ha validado prospectivamente. (14) (16)

Tabla 8. Banderas rojas y patologías más relacionadas a ellas en el diagnóstico diferencial del hipogonadismo hipogonadotropo.

BANDERAS ROJAS / “RED FLAGS”	Patología relacionada
Dolor abdominal, constipación, diarrea, hematoquecia	Enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea, enfermedad celiaca.
Aumento de peso, intolerancia al frío, fatiga	Hipotiroidismo
Pérdida de peso, intolerancia al calor, insomnio	Hipertiroidismo
Ejercicio excesivo, restricciones alimentarias	Anorexia nerviosa, malnutrición
Historia de quimioterapia, radiación o traumatismo testicular	Hipogonadismo permanente
Alteraciones visuales, discapacidad intelectual, convulsiones, defectos en la línea media	Hipogonadismo congénito (ej: displasia septo-óptica)
Cefalea, cambios visuales, convulsiones	Patología adquirida del SNC (ej: tumor cerebral)
Alteración del olfato	Síndrome de Kallmann
Estigmas dismórficos	Formas sindrómicas de HH
Historia familiar de retraso puberal	RCCD, Hipogonadismo hipogonadotropo congénito
Historia familiar de enfermedades crónicas	Evaluar individualmente
Criptorquidia, orquidopexia	Hipogonadismo hipogonadotropo congénito, hipogonadismo hipergonadotropo

Los avances recientes en este campo incluyen alguna relación más:

- Se ha sugerido que la velocidad de crecimiento sería útil en el diagnóstico diferencial de retraso puberal, siendo menor en HHF (3.2 ± 1.3 cm / año) que en HHC o RCCD (4.1 ± 1.7 cm / año) ($P <0.05$). (14)
- Verificaremos la presencia o ausencia de deformidad dividida de pies y manos, que sugiere una mutación *FGFR1*. (14)

En ausencia de hallazgos de bandera roja, y especialmente en presencia de antecedentes familiares positivos para retraso puberal, el diagnóstico de RCCD es probable y las pruebas bioquímicas amplias no dirigidas generalmente son innecesarias. (14)

Cabe destacar que la minipubertad de la infancia (activación transitoria del eje HPG durante los primeros meses), permite establecer un diagnóstico precoz de HHC. (14)

6.3 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

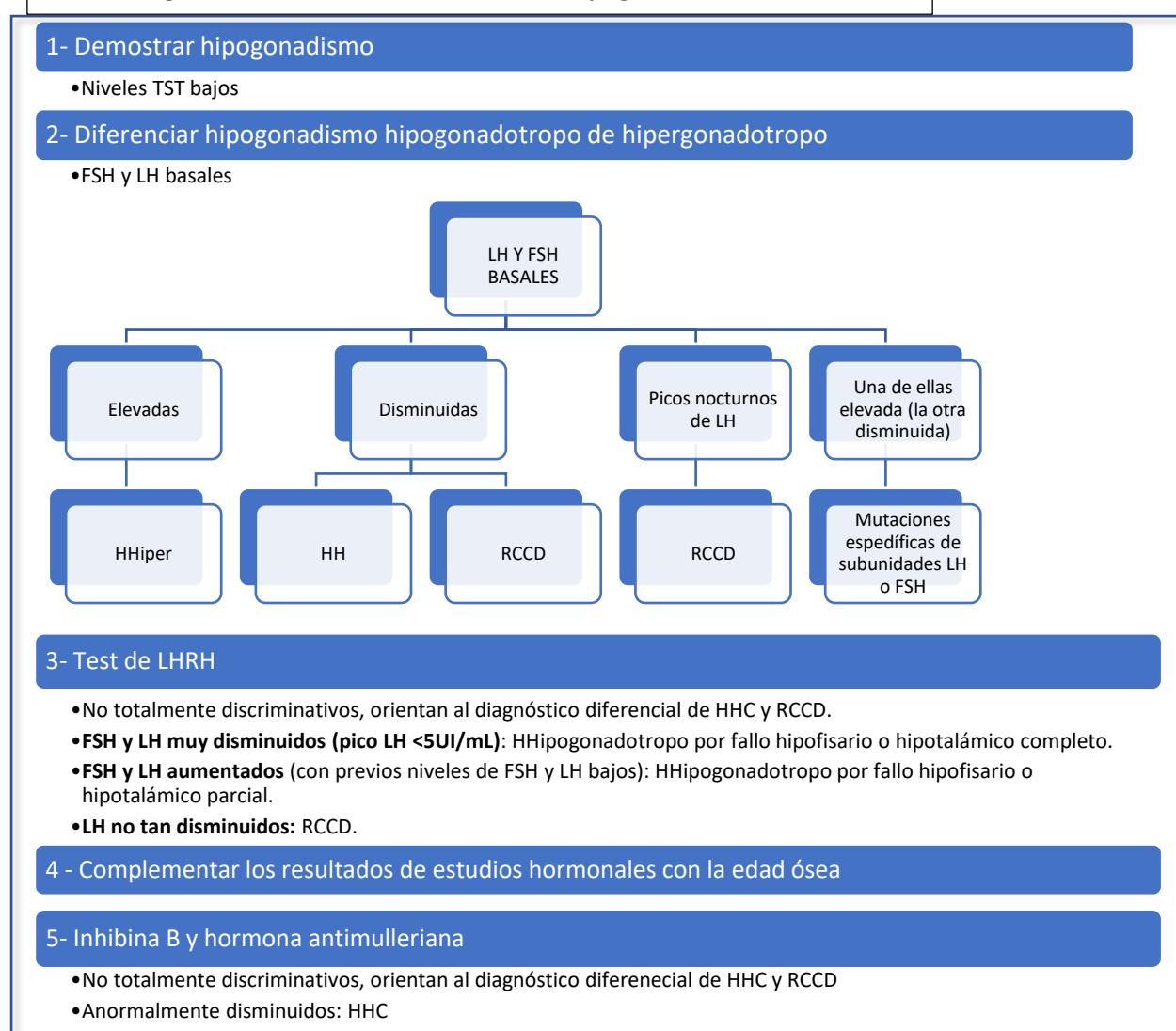
El estudio debe ser dirigido, escalonado e individualizado, sin olvidarnos de patologías prevalentes causantes de HHF. En este apartado, nos centraremos en pruebas de utilidad para el diagnóstico de HHC. (8)

- **Edad ósea (EO):** Es fundamental para el diagnóstico diferencial entre HH y RCCD.
 - o El RCCP, la patología crónica, las endocrinopatías y los hipogonadismos presentan, habitualmente, un retraso de EO de 1 a 4 años. Una talla normal-baja, ralentización reciente y EO inferior a 13 años es muy sugerente de RCCD.
 - o Por el contrario, la ausencia de signos puberales a una EO de más de 13 años es muy sugerente de HH, y poco probable de RCCD. (2) (3)

Otras pruebas complementarias: habrá que hacerlas de forma secuencial, y su realización dependerá de la historia, exploración y EO.

- **Analítica de sangre (AS).** En pacientes en los que la historia o la exploración sugieran la patología crónica subyacente (evaluación individual). Incluirá: hemograma y bioquímica básica con perfil general hepático y renal, serie férrica, marcadores de enfermedad celíaca (anticuerpos antitransglutaminasa), anticuerpos antitiroideos, TSH, T4 libre, prolactina y marcadores de deficiencia de GH (IGF-I, IGFBP-3). La sospecha de una deficiencia de GH puede obligar a realizar pruebas de estímulo tras la primación con testosterona para diferenciar una deficiencia real de GH de una deficiencia transitoria asociada a RCCP. (2) (3)
- **Cariotipo.** Ante la presencia de estímulos sindrómicos o Gn elevadas, varones con testes pequeños e inadecuados para el grado de desarrollo puberal. (3)
- **Estudio hormonal del hipogonadismo en el varón:** en la Figura 7: Algoritmo nº 2, se explica la secuencia diagnóstica del estudio hormonal ante un hipogonadismo en el varón
- **Valorar la realización de otros estudios complementarios:** (8) (14)
 - o Valoración del resto de ejes hipofisarios según sospecha clínica.
 - o Hormonas tiroideas, prolactina o cortisol (según clínica sugestiva u otros déficits).
 - o Prueba de estimulación de hCG (con diferentes dosis y tiempos de administración y muestreo)
 - o Excreción de gonadotropina en la orina.

Figura 7. Algoritmo nº2: Estudio hormonal del hipogonadismo en el varón:



6.3.1: DEMOSTRAR LA PRESENCIA DE HIPOGONADISMO: ESTUDIO BASAL DE TESTOSTERONA:

En HHC, el análisis de TST total circulante por la mañana, generalmente confirma el hipogonadismo al mostrar niveles **muy bajos**. Sin embargo, los métodos analíticos actuales adolecen de sensibilidad y son poco prácticos para el diagnóstico diferencial, ya que, sus niveles se sitúan, con frecuencia, por debajo del límite de detección de los inmunoanálisis. (2) (3) (15)

6.3.2. DIFERENCIAR HIPOGONADOTROPO DE HIPERGONADOTROPO:

Niveles de FSH Y LH basales: Son de utilidad para el diagnóstico de HHC en los primeros meses de vida. En época peripuberal, incluso con técnicas ultrasensibles, los valores basales de Gn sólo tienen valor en el caso de que haya un aumento importante. (2) (8)(15)

- El **aumento** de los niveles basales de LH y FSH → hipogonadismo **hipergonadotropo**. Indica insuficiencia testicular primaria que conduce a retraso puberal. (15)
- Niveles **muy bajos** o **normales/bajos**: En la gran mayoría de pacientes con hipogonadismo **hipogonadotropo**. Los valores bajos de Gn aunque sean indetectables son poco discriminativas y no diferencian el **RCCD** del **HH** de cualquier causa. (2)

- Picos nocturnos de LH (es el primer cambio analítico de pubertad): diagnóstico de **RCCD**. (2) (10)
- En los casos raros de mutaciones de los genes de la subunidad beta específica de LH y FSH, la hormona mutada generalmente es indetectable, mientras que la concentración de la otra gonadotropina es alta. (15)
- Test de estimulación con hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH): medición de valores basales de FSH y LH y tras estímulo.

6.3.3. TEST DE LHRH:

Consiste en la administración de 100 µgr de GnRH y determinar la respuesta de LH y FSH a dicho estímulo. Los resultados no son totalmente discriminativos, sino orientadores:

- a. **LH muy disminuidos** (pico LH inferior a 5UI/L): HHipogonadotropo por fallo hipofisario completo, o hipotalámico.
- b. **LH aumentados**: HHipogonadotropo por fallo hipofisario parcial, o hipotalámico.
- c. **LH no tan disminuidos**: RCCD.
- En el HH, los niveles basales y tras estímulo se encuentran anormalmente disminuidos (pico de LH inferior a 5UI/L). (2) (8). Sin embargo, la respuesta es variable y depende de la gravedad de la deficiencia de gonadotropina. (15)
- Presenta un valor predictivo bajo y aunque en conjunto los niveles de LH y FSH tras estímulo son mayores en RCCD la ausencia de respuesta no es discriminativa, y tampoco diferencia entre un origen hipotalámico o hipofisario (muy bajos en deficiencia profunda de Gn de origen hipotalámico o hipofisario completo, y normales incluso altos en deficiencias parciales hipotalámicas o hipofisarias. (15) (2)
- En antecedente de criotorquidia bilateral o micropene y niveles muy bajos, puede ser diagnóstico de HH.

En ocasiones, antes de realizar el test de LHRH, se han realizado cebamientos previos con la administración de GnRH de forma continua durante unas horas y días, resultando más útil. (2)

6.3.4- COMPLEMENTAR LOS RESULTADOS DE ESTUDIOS HORMONALES CON LA EDAD ÓSEA.

- **Hipogonadismos hipergonadotropos**: A partir de los 10-11 años de EO, o incluso antes, es frecuente observar niveles elevados de LH y FSH basales o tras estímulo GnRH. (3)
- **Hipogonadismos hipogonadotropos**: (3)
 - Una EO retrasada de 1-4 años orienta a un RCCD, patología crónica, endocrinopatías;
 - Una talla normal-baja, con ralentización reciente y EO inferior a 13 años es muy sugerente de RCCD,
 - Una EO de más de 13 años junto a la ausencia de signos puberales en los niños es muy sugerente de hipogonadismo y poco probable de RCCD.

Es a este nivel donde se encuentra el principal problema del diagnóstico diferencial entre el **RCCD** y el **HH** (sobre todo si es parcial, aislado e idiopático), cuando la EO del paciente está retrasada por debajo de las edades normales de inicio de la pubertad, momento en que hay un solapamiento entre RCCD y el HH (2) (3)

6.3.5. INHIBINA B Y HORMONA ANTIMÜLLERIANA:

Son marcadores de la célula de Sertoli. Estas secretan inhibina B, que ejerce un feedback negativo sobre la producción de FSH. La hormona antimülleriana (AMH) en pacientes prepuberales está elevada, y desciende en la pubertad indicando una acción androgénica en los túbulos seminíferos, a la par que asciende la Inhibina B. (17)

Niveles muy **disminuidos** o ausentes de Inhibina B es más característico de los **HH** que de los RCCD. Su papel en el diagnóstico diferencial parece esperanzador; sin embargo, la actividad “inhibina” variable y reactividad de precursores inactivos de inhibina, dificulta su uso como test discriminativo en el diagnóstico diferencial entre RCCD e HH. (2) (3) (8) (10)(17)

Estudios recientes proponen aumentar el rendimiento del test de la inhibina B combinándolo con el tamaño testicular, concluyendo que: (14)

- Un tamaño de testículo muy pequeño (<1 ml) en combinación con inhibina B de 10-49 ng / l transmitía el riesgo medio más alto para **HHC** (90%; rango 50-100%), mientras que:
- Testículos más grandes (1,1-2 ml) acompañado de niveles de inhibina B entre 111 y 212 ng, transmite un riesgo más alto de **RCCD** (estimación de riesgo para HHC, 0-10%), (18)

Por otro lado, estudios proponen el uso de **kisspeptina** (mayor estímulo excitatorio de la producción de GnRH (4)), a pacientes con pubertad tardía/estancada como técnica de diagnóstico diferencial entre RCCD de HHC. (14) (18)

Podemos decir que, incluso a día de hoy, no siempre es posible el diagnóstico diferencial entre RCCD e HHC, y por tanto en algunos pacientes, solo el tiempo y la presencia o ausencia evolución espontánea de la pubertad a los 18 años, permitirán excluir o confirmar, definitivamente, el hipogonadismo (3) (10)(14)

6.4 OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: Completado el estudio hormonal del hipogonadismo, plantearemos la posibilidad de realizar otras pruebas complementarias:

PRUEBAS DE IMAGEN:

- **RM craneal:** puede manifestar patología orgánica intracranial, hipotálamo-hipofisaria, o de la vía olfatoria (agenesia de bulbos o nervios olfatorios). (2) (3) (8)
- **Ecografías pélvico-abdominales:** malformaciones congénitas asociadas (renales en el SK), localización de testes criptorquídicos, etc. (2) (3) (8)

ESTUDIOS GENÉTICOS.

Estos deberían estar orientados hacia genes concretos, teniendo en cuenta la presencia de: a) estímulos sindrómicos y alteraciones del desarrollo psicomotor; b) alteración del olfato; c) afectación de otras hormonas hipofisarias. En el caso de que las características clínicas no orienten hacia un diagnóstico concreto, se puede realizar estudios más amplios: (8)

- estudios de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification),
- GWAS (Genoma-Wide Association Studies)
- estudios de secuenciación de alto rendimiento (NGS: Next-Generation Sequencing): permiten la secuenciación del genoma completo, de capturas selectivas (paneles de genes), de regiones concretas o de todas las regiones codificantes y reguladoras conocidas de todo el genoma (exoma). (3) (2)

HHC aislado con estigmas sindrómicos: (8)

- Sospecha clínica nítida: diagnóstico mediante la técnica de mayor rendimiento. En el síndrome de Prader-Willi, se recomienda el estudio de ME-MLPA que permite el estudio simultáneo del patrón de metilación y cambio de número de copias de la región 15q11.2. En el síndrome de Bardet-Biedl, las técnicas de secuenciación masiva (NGS) para aplicar un panel de genes que incluya todas las bases moleculares conocidas.
- Sin sospecha clínica clara: mediante CGH-arrays (Comparative Genoma Hybridization).

HHC aislado no sindrómico. Ante el amplio número de genes implicados se recomienda el uso de NGS de secuenciación masiva. (8)

- NGS mediante diseño de panel de genes. Mediante el inconveniente de que puede quedarse obsoleto ante el descubrimiento de nuevos genes.
- NGS a través de exoma clínico (CES) o exoma completo (WES), filtrado por los genes que decidamos incluir; que cubren hasta 6500 y 22000 genes, respectivamente. Como ventajas: No se queda obsoleto con el descubrimiento de nuevos genes, y es muy útil en investigación, sobre todo el WES. Como inconveniente: una gran cantidad de datos difíciles de interpretar, y la posibilidad de no cubrir algún gen dependiendo del kit de exoma empleado.

Otro motivo de controversia en el estudio genético del HHC aislado es si tener **en cuenta o no la presencia de alteración del olfato**, diferenciando un panel de genes para el estudio de SK y otro para HHC sin alteración del olfato; o si tener en cuenta la asociación a otros déficits hipofisarios. En la Tabla 9 se expone el estudio genético que se debe incluir en función de la sospecha clínica. No obstante, dado que muchos de los genes relacionados con el SK no expresan alteración del olfato, puede ser de mayor utilidad y menor coste la inclusión de todos los genes, ya sea a través de un panel diseñado o mediante la aplicación de WES filtrado. (8)

Tabla 9: Estudio genético en hipogonadismo hipogonadotropo no sindrómico.

Insuficiencia suprarrenal primaria en varón	considerar <i>NROB1 (DAX1)</i>
Obesidad mórbida de inicio muy temprano	considerar <i>LEP, LEPR y PCSK1</i>
Sospecha síndrome de Kallmann	Investigar <i>ANOS1, FGFR1, FGF8, FGF17, KLB, IL17RD, HS6T1, NSMF (NELF), SPRY4, DUSP6, PROK2, PROKR2, FEZF1, SEMA3A, SEMA3AE, SEMA7A, SOX10, AXL, CHD7, WDR11, FLRT3</i>
Sin sospecha de síndrome de Kallmann o estudio genético negativo para síndrome de Kallmann:	investigar: <i>KISS1/KISS1R, TAC3/TACR, GNRH1/GNRHR, FSHB/LHB, IGSF10, SRA1, CCDC141.</i>

7. DISCUSIÓN APLICADA AL CASO CLÍNICO MOTIVO DE ESTA REVISIÓN:

7.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN RETRASO PUBERAL, APLICADO AL CASO CLÍNICO

Paciente de 14,3 años (edad que se corresponde con el crecimiento acelerado de la pubertad), que presenta retraso en la velocidad de crecimiento, con una edad ósea de 12,5 años (EO retrasada de 1,8 años) y ausencia de caracteres sexuales secundarios: volumen testicular de 2ml (Tanner 1), pubarquia Tanner 1, axilarquia Tanner 1. Impresión diagnóstica: **Retraso puberal**.

Figura 8: Aplicación del **Algoritmo 1** (en Figura 6) del abordaje diagnóstico del paciente con retraso puberal, en nuestro paciente.

1- Verificación de la presencia de retraso puberal:

- Volumen testicular < 4ml a los 14,3 años, ausencia de criptorquidia, micropene.

2- Historia clínica, exploración física.

- Antecedentes personales: Periodo perinatal y desarrollo psicomotor: normales.
- Ausencia de patología crónica
- Antecedentes familiares: RCCD en padre y hermano. Talla diana: 179,7cm.
- Exploración: ausencia de caracteres sexuales secundarios. **Volumen testicular 2ml**
TANNER 1, pubarquia TANNER 1, axilarquia TANNER 1. Testículos en bolsas escrotales.
- Peso: 40.9kg (**P7**, -1,5 sds para P50).
- Talla: 151,9 cm (**P6**, -1,6 sds para P50).
- IMC: 17,7kg/m² (a - 0,68 sds)
- Ausencia de estigmas sindrómicos
- Alimentación adecuada, sin signos de malnutrición.
- Ausencia de anosmia/hiposmia.
- Ausencia de signos de hipertención intracraneal.
- Ausencia de otras banderas rojas.

3- Pruebas complementarias:

- Edad ósea:** De 12,5 a los 14,3 años (EO retrasada de 1,8 años), y de 13,5 a los 15,7 años (EO retrasada de 2,2 años)
- Analítica de sangre:** Hemograma, bioquímica básica con perfil general hepático y renal, serie férrica, marcadores de enfermedad celíaca (anticuerpos antitransglutaminasa), anticuerpos antitiroideos, marcadores de deficiencia de GH (IGF-I, IGFBP-3) normales. TSH normal, T4 libre descendida (0,85ng/dl, rango normal: 0,98-1,63ng/dl), prolactina elevada (16,7ng/ml, rango normal: 4,04-15,2ng/ml).
- Estudio hormonal: aplicación del **Algoritmo nº2 (Figura 4): Estudio hormonal del hipogonadismo en el varón.**

•Estudios de otros ejes hipofisarios:

ACTH 10.5 pg/ml (rango de normalidad: <46pg/ml) (normal)

Cortisol: 14.2 ng/ml (rango de normalidad: 5-25ng/ml) (normal)

HGH basal: 0.06 ng/ml (rango de normalidad 0,06-5ng/ml) (límite bajo)

Ritmo nocturno:

HGH normal,
FSH y LH descendidas

	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	5h	6h	7h	8h
HGH(ng/ml)	0.28	0.52	0.8	0.16	6.98	3.96	2.28	0.29	3.28	1.54	0.22	0.46
FSH (UI/L)	2.23	1.89	1.87	1.75	2.33	2.39	3.35	3.01	3.75	3.60	3.51	
LH (UI/L)	0.334	<0.3	0.319	<0.3	2.79	1.92	4.63	2.42	5.05	2.91	3.20	

Test de hipoglucemia insulínica (GH): normal

	0'	15'	30'	45'
Glucosa(mg/dl)	86	36	51	77
HGH (ng/dl)	0.06	<0.05	0.77	3.93

Test de Clonidina: HGH 0': 0.09ng/ml; 60': 1.39; 90': 4.87; 120': 3.54ng/mL (rango normal: >7ng/ml en alguna determinación) - descendida probablemente por disminución de GH en contexto de retraso puberal por déficit de TST.

Prolactina: 22.3 ng/ml (rango de normalidad: 4,04-15,2ng/ml) (levemente elevada)

TSH. 1,86 mU/L (rango de normalidad 0,51-4,3) (normal) , **T4** 0,85 ng/dl (rango de normalidad 0,98-1,63) (levemente descendido),

IGF-I: 370 ng/ml (rango normalidad 53-426) (normal), **IGFBP-3:** 5,97 microg/ml (rango normalidad 3,5-7,9) (normal)

- Pruebas de imagen. Expuestos a continuación. No diagnósticas.

- Estudio genético. Expuestos a continuación. No diagnósticos.

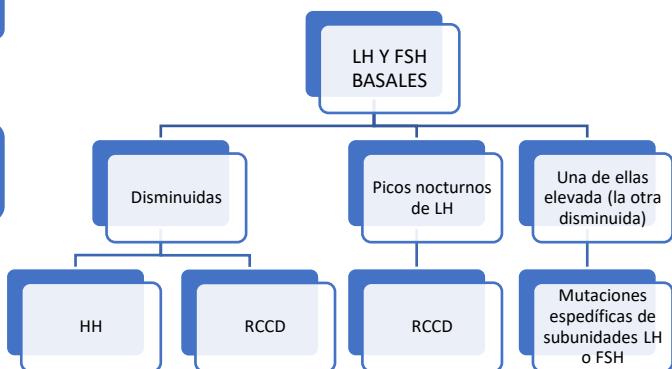
Figura 9: Aplicación del **Algoritmo nº2 (Figura 7): estudio hormonal del hipogonadismo en el varón, en nuestro paciente**

1- Demostrar hipogonadismo

- Niveles **TST** a los 15,7 años: **<0.2 ng/ml** (280-1,100 ng/dL) (descendidos)

2- Diferenciar hipogonadismo hipogonadotropo de hipergonadotropo

- LH basal: 1,5 UI/L (1,7-8,6 UI/L) (descendidos) --> **orienta a un HH o RCCD**.
- FHS basal: 3.18 UI/L (1,5-12,4 UI/L) (normal) --> ¿mutación específica de subunidad LH?
- Ausencia de picos nocturnos de LH



3- Test de LHRH

- FSH y LH muy disminuidos (pico LH <5UI/ml):** orienta a HH por fallo hipofisario o hipotalámico completo

	BASALES	24HORAS
LH (UI/L)	0.52	2.49
FSH (UI/L)	2.79	4.47
TST TOTAL ng/ml	<0.2	<0.2

4 - Complementar los resultados de estudios hormonales con la edad ósea

Paciente con caracteres sexuales secundarios prepuberales, con TST y LH descendidas, pico de LH en test de LHRH inferior a 5 UI/ml → orienta un **hipogonadismo hipogonadotropo**

Edad ósea: De 12,5 a los 14,3 años (EO retrasada de 1,8 años), de **13,5 años** a los 15,7 años (EO retrasada de **2,2 años**), y en ausencia de caracteres sexuales secundarios.

Todo ello orienta más hacia un **hipogonadismo hipogonadotropo**. No obstante, no podemos descartar con los datos un **RCCD**.

5- Inhibina B y hormona antimülleriana

- En paciente de 16 años, con volumen testicular de 3-4ml:
 - Inhibina b: 61: pg/ml (valores de referencia en hombres 25-325pg/ml)
 - Hormona antimülleriana: 37,5ng/ml (valores de referencia entre 12-17años, normal hasta 135ng/ml)
- Orienta, teniendo en cuenta su volumen testicular como hemos visto en esta revisión, más probablemente a **un hipogonadismo hipogonadotropo**, y menos probablemente a un RCCD, sin poder descartarlo.

Pruebas diagnósticas complementarias:

- Pruebas de imagen:

RM craneal. Discreto aumento difuso de tamaño de la glándula adenohipofisaria de predominio derecho con nódulo objetivado tras la administración de contraste, de baja intensidad, en porción posterior de adenohipófisis sugerente de microadenoma.

Se trata de una RM que **no explica** el hipogonadismo hipogonadotropo.

- Ausencia de hiposmia o anosmia.

- Estudio genético: basado a su asociación con hipogonadismo hipogonadotropo:

KISS1/KISS1R, TAC3/TACR, GNRH1/GNRHR, FSHB/LHB, IGSF10, SRA1, CCDC141, ANOS1, FGFR1, FGF8, FGF17, KLB, IL17RD, HS6T1, NSMF (NELF), SPRY4, DUSP6, PROK2, PROKR2, FEZF1, SEMA3A, SEMA3AE, SEMA7A, SOX10, AXL, CHD7, WDR11, FLRT3, NR0B1 (DAX1), LEP, LEPR y PCSK1. Resultado negativo.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA DEL CASO CLÍNICO:

Completado el diagnóstico diferencial mediante la aplicación de los Algoritmos 1 y 2, podemos determinar la siguiente impresión diagnóstica en nuestro paciente:

- **Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático**, una vez descartadas las causas conocidas: patología crónica sistémica, malnutrición, fármacos, patología central (hipotálamo-hipofisaria), síndromes genéticos, estudios genéticos negativos...
- **Hipotiroidismo subclínico**: niveles de T4 descendidos, con TSH normales.
- **Ligera hiperprolactinemia** de etiología no filiada.
- **Microadenoma hipofisario**. Hallazgo no diagnóstico de la patología que padece el paciente.
- No cumple criterios de déficit de GH: ritmo nocturno adecuado, tests de estimulación con rangos por debajo de lo normal, en contexto de retraso puberal.

7.2. TRATAMIENTO DEL RETRASO PUBERAL Y APLICACIÓN AL CASO CLÍNICO.

Objetivos del tratamiento son: (4) (3) (8) (19) (20) (21)

- a) Inducir la pubertad y conseguir un desarrollo puberal completo, con una secuencia y ritmo normales de aparición de los caracteres sexuales secundarios.
- b) Promover el crecimiento (lograr la mejor talla adulta posible) y prevenir osteoporosis.
- c) Prevenir las complicaciones cardiovasculares y psicosociales asociadas.
- d) Adquirir y optimizar la capacidad reproductiva.

En las Tabla 10 y 11 se exponen las diferentes opciones terapéuticas en el retraso puberal: (4) (3) (19) (8) (20) (21) (22) (23)

Tabla 10. Tratamiento del RCCD e hipogonadismo hipogonadotropo permanente en el varón: **inducción puberal**.

Formula terapéutica	RCCD	Hipogonadismo	Efectos secundarios	Monitorización
Testosterona	No recomendada. Dosis elevadas pueden usarse en cierre epifisario prematuro. No usar en varones con edad ósea <10 años.	No recomendada	Eritrocitosis, aumento de peso, hiperplasia de próstata.	
Enantato/ cipionato/ propionato de TST IM (Enantato tiene mayor duración que propionato)	No recomendada en <13,5 años. Dosis inicial 50-100mg cada 4 semanas durante 3-6 meses. Tras evaluación de la respuesta: incrementar la dosis en 25-50 mg (sin exceder los 100mg)	Puede iniciarse desde los 12 años con dosis de 50mg/mes. Incrementar dosis en 50mg cada 6-12 meses. Tras alcanzar una dosis de 100-150mg/mes, reducir el intervalo a cada 2 semanas.	Todos los IM: efectos secundarios locales (dolor, inflamación...), cefalea, ginecomastia, depresión, cierre prematuro de epífisis (si altas dosis), acné, priapismo en pacientes con drepanocitosis.	Testosterona sérica (1 semana después, hasta el rango medio de referencia) Evitarse en la insuficiencia hepática y la hipercalcemia; usarse con precaución en la insuficiencia renal
Undecanoato de TST IM	No hay datos disponibles	Dosis adulta 1000mg cada 10-14 semanas	Muy raros. Tos paroxística y disnea por inyección, atribuida a embolia grasa	TST sérica (grandes variaciones debido a su corta vida media y, por lo tanto, requiere un control cuidadoso)
Gel de TST. Preparados transdérmicos de aplicación nocturna.	No hay datos disponibles	Puede iniciarse cuando se logra el 50% de la dosis de TST IM. Dosis adulta 50-80mg/día	Irritación local. Tras aplicación, evitar contacto con otros, especialmente mujeres.	

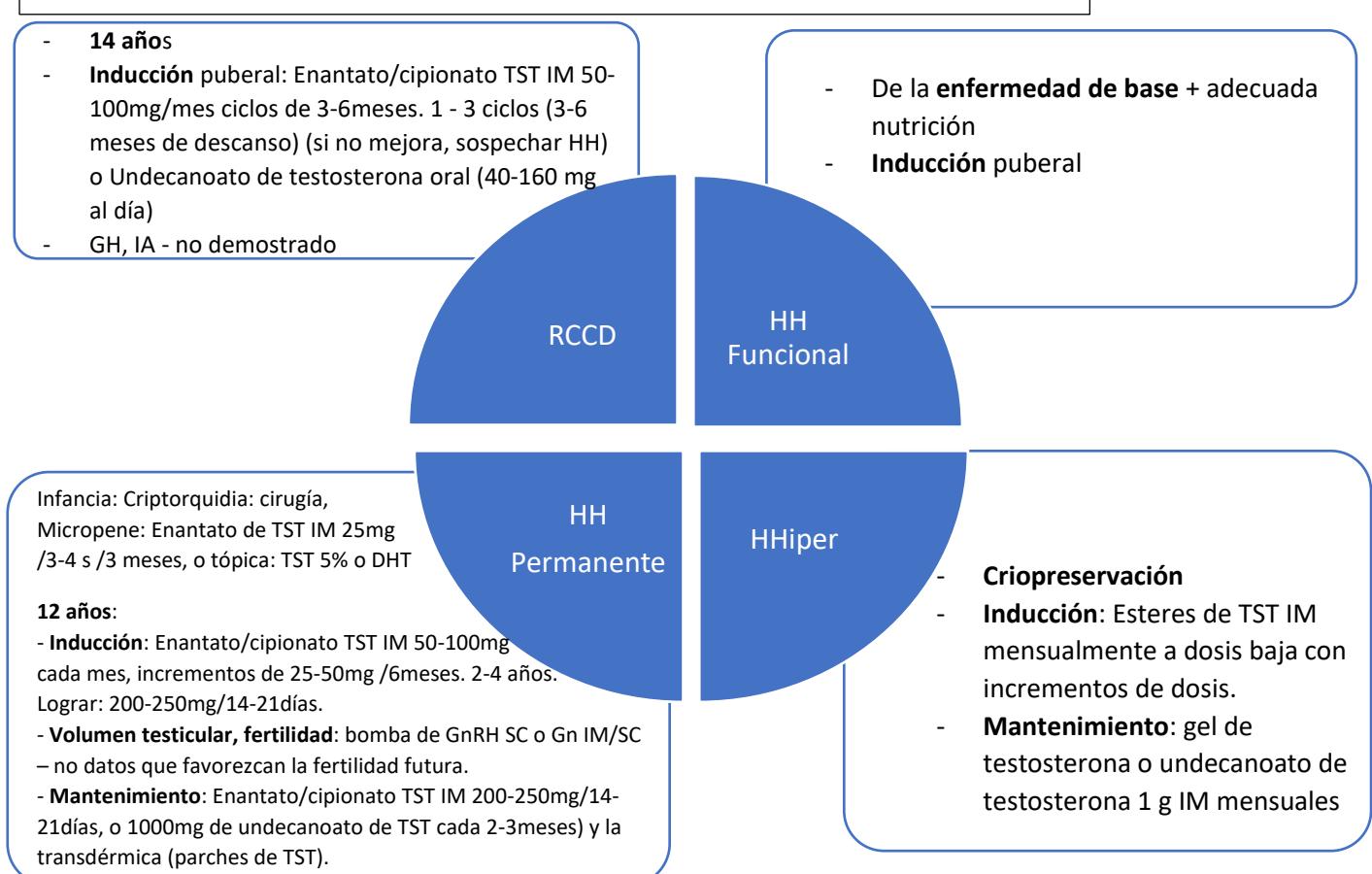
Tabla 10. Tratamiento del RCCD e hipogonadismo hipogonadotropo permanente en el varón: **fertilidad**.

	RCCD	Hipogonadismo	Efectos secundarios, características.	Monitorización
Bomba de GnRH pulsátil subcutánea	No recomendada de rutina	Empezar con 5-25 ng/kg/pulso cada 90-120min; incrementar a 25-600 ng/kg/pulso	Acné y ginecomastia (por elevación de TST y Estradiol). Es el tratamiento más fisiológico.	Requiere amplia experiencia
hCG (SC o IM) + FSH recombinante (SC)	No recomendada de rutina	hCG: Dosis: 500-3000 UI/2 veces por semana, incrementar a cada 2 días. rhFSH 75-225 UI 2-3 veces a la semana	hCG: inflamación testicular local, puede inducir apoptosis de células germinales, ginecomastia (por elevación de TST y estradiol), eritema cutáneo alérgico. En HH prepuberal asociar FSH para inducir el crecimiento testicular y la espermatogénesis. No hay datos de efectos en la fertilidad futura	hCG: ajustar dosis según niveles de TST.

El tratamiento del retraso puberal en el varón tiene dos orientaciones principales: la inducción de la pubertad (y mantenimiento) por un lado, y lograr la fertilidad por el otro. En función de la patología subyacente, las indicaciones y la posología varían, como podemos ver en las Tablas 10 y 11.

A continuación, en la figura 10, se expone un esquema general de tratamiento según la variedad de retraso puberal.

Figura 10. Esquema general de tratamiento en el retraso puberal.



Este esquema pretende orientar el tratamiento, que se individualizará en cada paciente en función de su diagnóstico, de los objetivos terapéuticos (incremento del volumen testicular, fertilidad...), de la disponibilidad (la terapia con GnRH está limitada a muy pocos centros en Europa) y teniendo en cuenta las preferencias del paciente. Y conviene aclarar que los estudios que han analizado el efecto de estos tratamientos son escasos, incluyen un número reducido de pacientes y son tremadamente heterogéneos en cuanto a los pacientes seleccionados (3) (8)

7.2.1 RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DE LA PUBERTAD

El RCCD se considera una variante de la normalidad, y el tratamiento en la mayoría de pacientes consistirá en una clara explicación al paciente y a los padres, junto con una "espera vigilante" y apoyo psicológico.

Solo casos más severos serán susceptibles de tratamiento. Sin embargo, esta decisión debe tomarse junto con el paciente, teniendo en cuenta sus preocupaciones y expectativas. (3) (20)

En caso de decidir tratar, el **régimen de tratamiento más utilizado** es:

- Edad de inicio recomendada: **14 años** de edad (o 12-12,5 años de EO).
- **Esteres de TST: Enantato o cipionato de TST IM a dosis bajas.** Dosis inicial: 50 mg/mes 3-6 meses, alternando con periodos similares de observación (se vigila la progresión espontánea de la pubertad). Se pueden repetir, con un aumento de dosis. Hay autores que proponen comenzar con una dosis mínima de 15mg/2 semanas, aumentando la dosis en 5 o 10mg cada 2 meses. (20) (21)
- **Objetivo:** aumentar la velocidad de crecimiento, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el desarrollo espontáneo de la pubertad. Monitorizar mediante la evolución clínica y los niveles de TST sérica al 7º día (si niveles bajos al 14º día, reducir intervalo de dosis). (3) (20) (21)
- **Evolución:** Si tras 2-3 ciclos la pubertad no se ha iniciado, sospechar un HH. (3) (20) En ausencia de aumento de la velocidad de crecimiento, descartar una deficiencia de GH. La respuesta al tratamiento puede verse alterada por determinados polimorfismos (CAG) en el gen del receptor de andrógenos. (20)
- **El undecanoato de testosterona oral 40-160mg/día,** requiere un control cuidadoso de TST por su corta vida media, aunque se ha utilizado con éxito para la inducción puberal. (20) (21)

Regímenes terapéuticos cuya eficacia no ha sido demostrada, y no recomendados:

- **Hormona de crecimiento (GH):** En ausencia de deficiencia de GH su uso es controvertido. (3) (20)
- **Inhibidores de la aromatasa (IA): letrozol y anastrozol:** Se basa en prolongar el periodo de crecimiento óseo mediante la inhibición de la conversión de andrógenos a estrógenos (impidiendo el cierre epifisario). Existen datos que respaldan esta teoría, son insuficientes para sostener sus posibles efectos secundarios (marcada elevación sérica de TST, de repercusión incierta, anomalías vertebrales, disminución del colesterol HDL y aumento del hematocrito). (3) (20)

7.2.2 RETRASO PUBERAL SECUNDARIO A PATOLOGÍA CRÓNICA

El tratamiento y la prevención del retraso puberal se basa en el tratamiento óptimo y precoz de su enfermedad de base, junto con una adecuada nutrición, pudiendo aplicar las mismas pautas de inducción puberal y de mantenimiento que en RCCP o en el hipogonadismo. (3) (20)

7.2.3 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

En los hipogonadismos es necesario inducir o completar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y establecer una pauta crónica de reemplazamiento, por tanto es diferente en las distintas etapas de la vida: (3)

Durante la **infancia**, tratamiento de: (3)

- La **criptorquidia**: corrección quirúrgica temprana (preferiblemente entre 6-12 meses). Puede asociarse a GnRH o hCG (controvertido, posibles efectos nocivos en las células germinales: testículos más pequeños, aumento de FSH en la edad adulta). (4) (3) (20)
- El **micropene**: enantato de TST IM 25mg cada 3-4 semanas 3 meses, o terapia tópica con crema de testosterona al 5% o DHT. Un pequeño número de estudios demuestran el uso de LH y FSH recombinante para aumentar la longitud del pene y el volumen testicular. (4) (3) (20)

Durante la adolescencia, el **régimen de tratamiento** más sencillo es: (20)

Inducción puberal: la edad de inicio recomendada es a los 12 años (más jóvenes que en el RCCD, no obstante, la dificultad en el diagnóstico diferencial puede retrasar el tratamiento). Puede ser necesario retrasarlo en caso de talla final comprometida (deficiencia de GH), para lograr una mayor talla adulta. (2) (4) (3) (20) (24)

- Enantato o cipionato TST IM (o transdérmica, vía oral no disponible en España). Dosis inicial 50mg cada 4 semanas, e incrementar en unos 25-50mg cada 6 meses, para que, a lo largo de un periodo 2-4 años se alcance la dosis de sustitución de un adulto: 200-250mg cada 14-21 días. Se intenta así imitar en lo posible a la naturaleza. Requiere monitorización de la respuesta y de posibles efectos secundarios (2) (3) (8) (24)
Esta terapia no induce crecimiento testicular o espermatogénesis, ya que esto depende de altas concentraciones intratesticulares de TST (células de Leydig estimuladas con LH), junto con FSH que actúa sobre las células de Sertoli.

Volumen testicular e inducción de fertilidad: El HHC constituye una de las pocas causas de infertilidad tratables, para lo cual, hay distintas modalidades terapéuticas y recientemente se han publicado una variedad de regímenes.

- Bomba pulsátil de bolos de GnRH**, por vía subcutánea (SC): De inicio: 5-25 ng/kg/pulso cada 90-120minutos, incremento a 25-600 ng/kg/pulso. Esta terapia estimula el eje HPG logrando incrementar el volumen testicular e iniciar la espermatogénesis a los 12 meses de tratamiento. Su complejidad hace que no se emplee de forma habitual. (20) (24)
- Gonadotropinas (FSH y LH recombinantes, hCG)** vía IM o SC. Estudios demuestran que, incluso en pacientes con ausencia de pubertad, el uso de hCG a dosis bajas y su asociación a rFSH una vez alcanzados niveles de TST adecuados, logra un incremento del volumen testicular e inducir la espermatogénesis hasta en un 91%. Son tratamientos de elevado coste, y siguen siendo necesarios más estudios para afirmar que logren la fertilidad futura. (3) (8) (24)

Ambos tratamientos presentan efectos secundarios superponibles (relacionándose el tratamiento con hCG más a acné y ginecomastia, y el tratamiento con bomba de GnRH a eritema cutáneo alérgico). Hay estudios que demuestran mejores resultados (volumen testicular, niveles de FSH, LH, TST adecuados) con GnRH pulsátil; sin embargo, no hay evidencia científica suficientemente significativa, y su indicación se debe individualizar. (23) (25)

Los **resultados** de fertilidad son más pobres en pacientes con ausencia de mini pubertad (testículos prepuberales, criotorquidia, baja inhibina B), tratados con TST previamente, y que no hay recibido tratamiento con GnRH o gonadotropinas. (4) (3) (20)

Terapia de mantenimiento: Una vez completado el desarrollo puberal: (3) (8)

- Enantato de TST 200-250 mg IM cada 14-21 días, o undecanoato de TST 1000mg IM cada 2-3meses, o vía transdérmica (parches de TST) o gel tópico (no comercializados vía oral en España), que logran niveles de TST adecuados 24 horas. Indicados cuando se alcanza el 50% de la dosis adulta de TST IM. Dosis adulta: 50-80mg diarios. (2) (3) (20) (24)

Los diagnósticos genéticos también pueden guiar la terapia: (20)

- Mutaciones KAL-1: difícil tratamiento, por defectos en varios niveles del eje HPG.
- Mutaciones GnRHR pueden tratarse mejor con hCG (500-3000 UI 2 veces por semana - incrementar a cada 2 días) y rFSH (75-225 UI 2-3 veces por semana) que la GnRH pulsátil.
- **Pubertad detenida:** hCG y agregar FSH si azoospermia persistente tras 6-12 meses.
- **Ausencia de pubertad:** inducción de pubertad con monoterapia con hCG o con terapia combinada de hCG + rFSH (mejores que terapia con TST). El pretratamiento con FSH 4 meses puede optimizar teóricamente la población de células de Sertoli antes de la exposición a hCG o GnRH, y mejorar los resultados de fertilidad. (24)

Un fenómeno no del todo comprendido es el de “**reversibilidad**”, que sucede hasta en el 20% de los casos de HH, en aquellos con variantes patogénicas en *GNRHR*, *FGFR1*, *TAC3/TACR3*, *CHD7* y *PROKR2*, que consiste en una recuperación espontánea de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales durante el tratamiento instaurado con esteroides sexuales o gonadotropinas o GnRH. Sin embargo, pueden recaer y necesitan monitorización continua. (4) (20)

7.2.4 HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO (20)

- Reemplazo de esteroides sexuales en dosis bajas.
- Criopreservación de esperma incluso en la adolescencia antes del tratamiento con TST.
- Técnicas de recuperación de esperma más invasivas (y exitosas) pueden ocasionar daño testicular. Se reserva para aquellos hombres que desean activamente la fertilidad. (20)

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente, y la mayoría entrará en pubertad espontánea, por tanto no requiere tratamiento. En estadios 4-5 de Tanner los niveles de TST son más deficientes y hay riesgo de regresión secundaria (degeneración progresiva del túbulo seminífero, alteración espermatogénesis). (20)

Si HHiper secundario a ausencia congénita, síndrome de testículo desaparecido o orquidopexia fallida: inducción y el mantenimiento de la pubertad es similar a la de HH: ésteres de TST IM/mes con incrementos mensuales para la inducción y gel de TST o undecanoato de TST 1g/mes IM para el mantenimiento. (20)

7.2.5 TRATAMIENTO EMPLEADO EN NUESTRO PACIENTE Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

A la edad de 16,4 años, con una pubarquia en Tanner 2, y un volumen testicular de 3-4ml (Tanner 1-2), Talla de 159,2cm (P3), Peso de 49,9kg (P9), nuestro paciente comenzó un tratamiento de inducción puberal con Enantato de TST 30mg cada 25 días durante 3 meses, que se continuó de un incremento de dosis progresivo, como muestra la tabla 11, hasta lograr una dosis de 250mg/20días a la edad de 18,4 años.

Se procedió a la monitorización de la evolución clínica y de los niveles de TST, LH, FSH, IGF1, IGF1BP3, hormonas tiroideas, además de seguimiento mediante determinaciones analíticas generales.

En el Anexo 1 podemos ver la gráfica de crecimiento del paciente con la evolución de talla y peso desde el inicio del tratamiento, con el incremento de dosis del mismo.

A lo largo del tratamiento, se encontraron niveles descendidos de T4 (0,73ng/dl), por lo que se inició tratamiento con Levotiroxina 50microgr/día vía oral.

Tabla 11: Tratamiento empleado en nuestro paciente y evolución clínica.

Edad (años)	16,4	16,6	16,9	17,4	17,9	18,4
Talla	159,2cm (P3)	1,60 cm (P3)	162,6 cm (P5)	166,4 cm (P9)	169,2 cm (P13)	171,4 cm (P19)
Peso	49,9 kg (P9)	51 kg (P9)	59,7 kg (P23)	64,8 kg (P35)	59,8 kg (P18)	62,6 kg (P19)
Tratamiento:						
Enantato de TST IM	30mg/25d 3m	50mg/25d 4m	100mg /25d/6m	100mg/20d 6m	100mg/14 d 6m	250mg/20d 6m
Levotirox (microgr)				Levotirox 50/d	Levotirox 75/d	Levotirox 75/d
Fe oral						Fe 1c/día
Evolución clínica tras tratamiento	Aumento del vello facial y corporal, acné	Axilarquia +, pene 5cm, volumen testicular 3-4ml	Axilarquia ++, pubarquia 4, pene 6cm, volumen testicular 3-4ml	Axilarquia ++, pubarquia 4, pene 6cm, volumen testicular 4ml	Axilarquia ++, pubarquia 4, pene 6cm, Volumen testicular 4-5ml	Ver en próxima consulta

A los 17,9 años, nuestro paciente presenta axilarquia ++, pubarquia Tanner 4, además de cambio de voz, aparición de vello facial, y un aumento de la velocidad de crecimiento (6,8cm/año, P>99 en ese momento) desde el tratamiento con enantato de TST. Sin embargo, persiste con un volumen testicular 4-5ml (Tanner 2), y con niveles de LH, FSH y TST descendidos [LH <0,3UI/L (descendida), FSH <0,3UI/L (descendida), TST 0,38ng/ml (descendida)], y niveles de IGF1 e IGF1BP3 normales.

En este contexto, nuestro paciente ingresa a estudio, en que se realizaron pruebas complementarias, entre ellas una resonancia magnética cerebral, que demuestra el hallazgo de un microadenoma de 5x4x4mm en la transición entre la adenohipófisis y la neurohipófisis, que no es significativo de ser el causante del hipogonadismo. Con una TST de 1,99ng/ml, LH <0,3 UI/L, FSH <0,3UI/L, y T4 0,96ng/dl, se decide incrementar el tratamiento con Enantato de TST a 100mg cada 14 días, y el Levotirox a 75microg/día, con revisión en 6 meses.

En este momento, con 18,4 años, nuestro paciente presenta una axilarquia ++, pubarquia Tanner 4, Volumen testicular 4-5ml, una talla en P19 (talla diana P66) y un peso en P19, en tratamiento con Enantato de TST IM 250mg/20d, Levotiroxina 75microg/día, Fe oral (tras una analítica con ferropenia de 10ng/ml y hierro de 10microg/dl).

Por tanto, a pesar de la mejoría de la velocidad de crecimiento y de la aparición de caracteres sexuales secundarios, nuestro paciente no muestra una evolución favorable de su volumen testicular, permaneciendo en un estadio Tanner II, por lo que nuestro paciente es candidato a tratamientos para incremento del volumen testicular e inducción de la fertilidad.

En este caso, propondríamos al paciente la opción de emplear la bomba pulsátil de GnRH o el uso de gonadotropinas como hCG asociada a rFSH. La evidencia científica expone posibles ventajas en el tratamiento con bomba pulsátil de GnRH, no obstante, sigue siendo insuficiente para decantarnos directamente por ella. Por lo tanto, explicaríamos la posología de ambos tratamientos y sus posibles efectos secundarios al paciente, y tendríamos en cuenta sus preferencias a la hora de indicar uno u otro tratamiento.

CONCLUSIONES:

1. La pubertad constituye un periodo de desarrollo gonadal y genital, aceleración de la velocidad de crecimiento y cambios psico-sociales.
2. El retraso puberal en el varón se define como la presencia de un volumen testicular inferior a 4 ml a los 14 años de edad ($0 < 2-2,5$ sds de la media).
3. El retraso puberal es un motivo frecuente de consulta, cuya etiología más frecuente es el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, tanto en hombres como en mujeres.
4. La mayoría de pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo alcanzan una talla adulta acorde al contexto familiar, salvo un 15% que alcanzan una talla final inferior.
5. Los hipogonadismos hipogonadotropos más frecuentes son los adquiridos, y su etiología más frecuente es la tumoral.
6. El hipogonadismo hipogonadotropo congénito es la causa del 10% de retrasos puberales, siendo el más frecuente el Síndrome de Kallmann (15%) que cursa con la asociación de retraso puberal más anosmia o hiposmia.
7. Se han identificado más de 20 genes causantes del Síndrome de Kallmann; sin embargo, aproximadamente el 50% cursan sin alteración genética identificada.
8. El hipogonadismo hipogonadotropo puede aparecer aislado, o asociarse a otros déficits hormonales o cuadros sindrómicos.
9. Debe realizarse despistaje de patologías crónicas, malnutrición, malabsorción, etc. pues pueden ocasionar un hipogonadismo hipogonadotropo funcional potencialmente reversible con el tratamiento de las mismas.
10. Diferenciar un retraso puberal patológico de uno variante de la normalidad es un reto que, a día de hoy, no en todos los casos es posible lograr; siendo, en estos casos, la aparición espontánea de la pubertad a la edad de 18 años el signo discriminativo entre uno u otro.
11. Una historia clínica completa, una correcta exploración física, y la edad ósea son las herramientas principales en el diagnóstico diferencial del retraso puberal.
12. En la exploración física, la presencia de “banderas rojas” o “red-flags” orientarán al diagnóstico más probable.
13. Una edad ósea retrasada (1-4 años) orienta más posiblemente a un retraso constitucional del crecimiento o patología crónica, mientras que el hipogonadismo cursa más típicamente con edad ósea normal.
14. Los niveles de LH y FSH basales y tras el test de LHRH, correlacionados a la historia clínica y exploración física, permiten llegar a un diagnóstico en la mayoría de los casos.

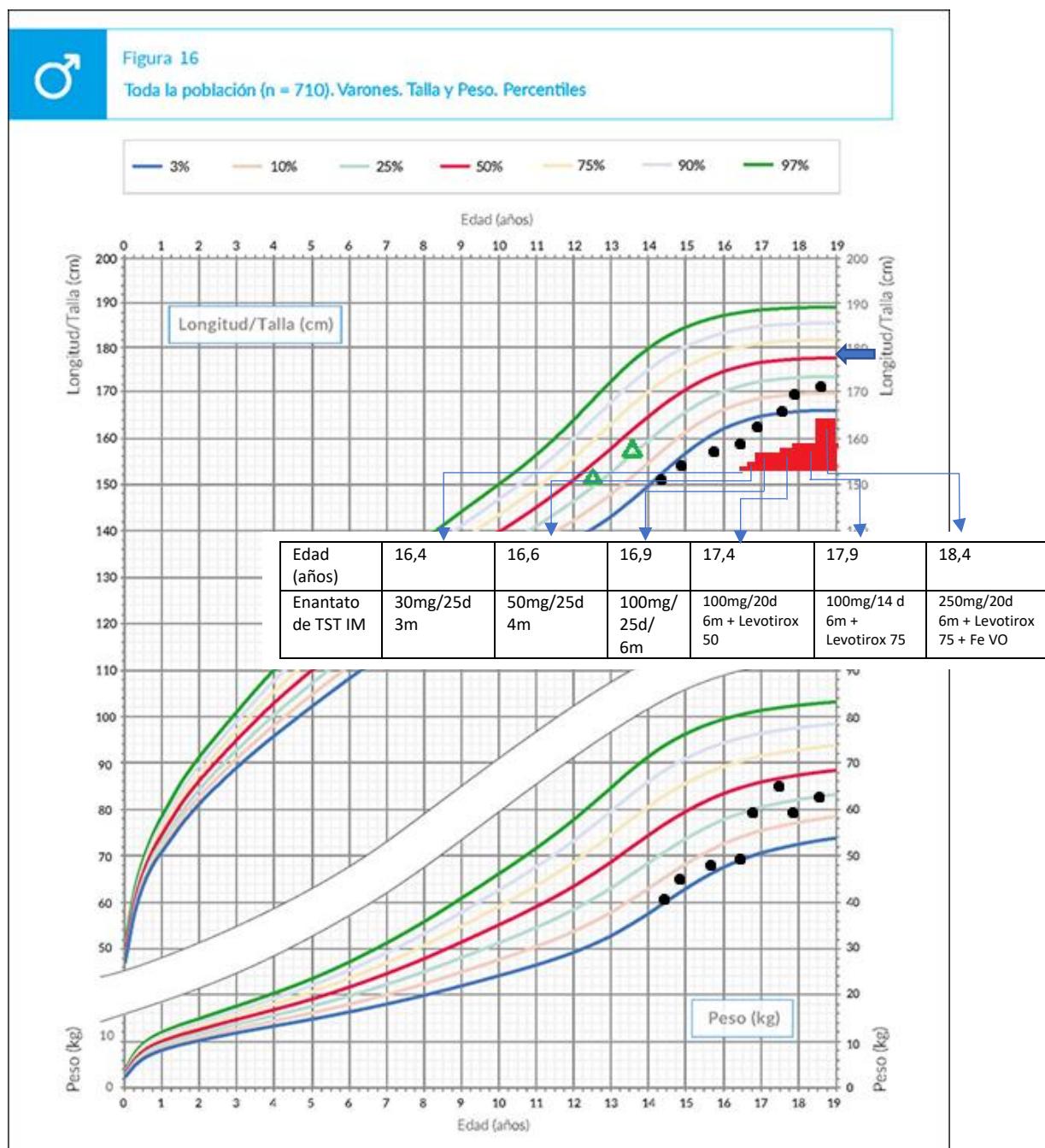
15. Estudios plantean la detección de Inhibina B como un potencial diferenciador entre retraso puberal patológico y no patológico, siendo menor en pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo, y continúan estudiando cómo aumentar su rendimiento en este aspecto.
16. Los objetivos del tratamiento del retraso puberal incluyen no solo inducir la pubertad, sino también prevenir las complicaciones del retraso o ausencia de la misma.
17. El tratamiento tendrá dos ramas principales: inducir la pubertad y mantenimiento puberal, mediante esteres de testosterona; e incremento de volumen testicular y fertilidad, mediante pulsos de GnRH o gonadotropinas.
18. Los tratamientos empleados para la inducción de la pubertad no son eficaces también para la inducción de fertilidad.
19. El hipogonadismo hipogonadotropo es una de las pocas causas de infertilidad tratables.
20. La edad de inicio de tratamiento recomendada en el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo es a los 14 años (en caso de tratar), mientras que en hipogonadismo es a los 12 años.
21. Un 20% de pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo presentan el fenómeno de “reversibilidad”: recuperación espontánea de secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales tras el tratamiento; fenómeno no del todo comprendido.
22. Las líneas de investigación demuestran la efectividad del tratamiento con bomba pulsátil de GnRH y con Gonadotropinas; no obstante, además de su elevado coste, su complejidad y la ausencia de regímenes de dosis estandarizados hacen estas terapias poco empleadas en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2019;33(3):101265. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.03.001>
2. Vela-Desojo A, Brau-Bolado G, Rodríguez-Estévez A, Rica-Echevarria I. Hipogonadismo hipogonadotropo. En: García-Cuartero B. Actualización en Endocrinología Pediátrica Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Madrid: Pulso ediciones; 2012. 129-140.
3. Pozo-Román J, Muñoz-Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 389 – 410.
4. Ortiz-Cabrera NV. Estudio de las bases moleculares de los trastornos de la pubertad. [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Madrid. 2019. 3-50
5. Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. Clinics. 2013; 68(1):81-88
6. Topaloğlu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. J Clin Res Pediatr Endocrinol [Internet]. 2017 [citado 23 de febrero de 2020];9:113-22. Disponible en: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_16623/JCPE-9-1-En.pdf
7. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. Pediatr Ann [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 22 de febrero de 2020];47(1):e16-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29323692>
8. Gavela-Pérez T, Ortiz-Cabrera NV, Soriano-Guillén L. Hipogonadismo hipogonadotropo congénito: actualización del diagnóstico y tratamiento. En: Muñoz-Calvo MT, Bueno-Lozano G. Novedades en Endocrinología Pediátrica. 3^a edición. Zaragoza: Ferring SAU; 2019. p45-59.
9. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: Critical appraisal of available diagnostic tests. J Clin Endocrinol Metab, September 2012, 97(9):3056–3067
10. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, Stamati FA, Ferrara P, Villani A. Delayed puberty versus hypogonadism: A challenge for the pediatrician. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2018;23:57-61
11. Howard SR, Dunkel L. Delayed Puberty—Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. Endocr Rev. October 2019, 40(5):1285–1317
12. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, De Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. Nature Reviews Endocrinology. 2015, 11:547-564.
13. Maione L, Dwyer AA, Francou B, Guiochon-Mantel A, Binart N, Bouligand J, et al. Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: New challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. European Journal of Endocrinology. 2018, 178:r55-80
14. Raivio T, Miettinen J. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics , management and updates. 2019;33(3):1-14.

15. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2012, 97(3):707–718.
16. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(9):590-9.
17. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, Rey RA. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016; 20:1-10.
18. Varimo T, Miettinen PJ, Känsäkoski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod*. 2017;32(1):147-53.
19. Halperin-Ravinovich I, Obiols-Alfonso G, Torres-Vela E, Webb-Youdale S, Catalá-Bauset M, Gilsanz-Peral A, et al. Guía clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior. 2007;54(1):34-43..
20. Howard SR, Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018; 32: 355-372.
21. Soliman A, Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 5: p698-705
22. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: Induction of puberty. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 170 (6): p229-239.
23. Gong C, Liu Y, Qin M, Wu D, Wang X. Pulsatile GnRH is superior to HCG in therapeutic efficacy in adolescent boys with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(7): p2793–2799
24. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev*. 2019; 40: p669 – 710.
25. Zhang L, Cai K, Wang Y, Ji W, Cheng Z, Chen G, et al. The Pulsatile Gonadorelin Pump Induces Earlier Spermatogenesis Than Cyclical Gonadotropin Therapy in Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Men. *Am J Mens Health* [Internet]. 2019;13(1):1557988318818280. doi:10.1177/1557988318818280

ANEXO 1: Grafica de crecimiento de nuestro paciente y evolución de la talla y peso tras la introducción del tratamiento con Enantato de Testosterona.



Fuente: Estudio longitudinal de crecimiento Barcelona 1995 – 2017. Datos de talla, velocidad de crecimiento, peso e índices de masa corporal, desde el nacimiento hasta la talla adulta, de 1 453 sujetos sanos y no obesos (743 mujeres y 710 varones). <http://www.millennialsgrowth.com/#inicio>

Leyenda:

- Talla, Peso
- ▲ Edad Ósea
- █ Tratamiento a dosis progresivas con Enantato de Testosterona IM
- ← Talla diana