

## CONCEPTO

El hipogonadismo en el varón se define como la incapacidad del testículo para realizar sus funciones: de acuerdo a la edad del sujeto, producir testosterona (T), espermatozoides o ambos (1).

La testosterona es una hormona que afecta a muchos tejidos del organismo. Algunos de sus efectos, como la diferenciación sexual son tiempo-dependientes y no reversibles. Otros, como sus acciones sobre la aparición y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios y proporciones corporales del varón, son parcialmente reversibles. Por último otras acciones como su acción sobre el hueso, músculo, eritropoyesis, próstata, energía o función sexual son reversibles (2).

Clásicamente el hipogonadismo se divide en primario y secundario, según la función testicular se afecte primariamente o de forma secundaria a una alteración hipotálamo-hipofisaria. También se puede clasificar, de una forma más clínica, según el momento biológico en que se produce la insuficiencia testicular: 1) prenatal, durante la diferenciación sexual; 2) puberal, cuando el eje hipotálamo-hipófiso-testicular debe madurar y producir el desarrollo puberal y 3) edad adulta cuando el testículo asume la producción definitiva de T y espermatozoides.

Dependiendo de la edad e intensidad de la alteración de la secreción de testosterona y producción espermática, la presentación clínica del hipogonadismo varía. El diagnóstico se puede hacer en el periodo neonatal por ge-

nitales ambiguos, micropene, criptorquidia o hipospadias; en el adolescente, por pubertad retrasada; en el adulto, por problemas sexuales, regresión de caracteres sexuales o infertilidad. En este capítulo nos vamos a referir fundamentalmente al hipogonadismo que se manifiesta en el adolescente como pubertad retrasada.

### **PUBERTAD RETRASADA. DEFINICIÓN**

Se define como la falta de cambios puberales en el niño cuya edad es superior en más de dos desviaciones estándar (DE) a la edad media en la que la pubertad se inicia en la población general a la que pertenece esa persona. En términos prácticos se habla de pubertad retrasada cuando el varón a los 14 años aún no ha iniciado el aumento del tamaño testicular (volumen inferior a 4 cc o longitud inferior a 2,4 cm). También se incluyen en este concepto las situaciones de detención de la pubertad (cuando hay una ausencia de progresión durante 2 años de caracteres sexuales desde un estadio puberal intermedio) y el desarrollo puberal incompleto (cuando transcurren más de 5 años entre los primeros signos de pubertad y el desarrollo genital completo) (3, 4).

La incidencia del hipogonadismo es muy variable según su etiología, pero es una enfermedad relativamente frecuente: el síndrome de Klinefelter oscila entre 1:400 y 1:1.000 recién nacidos vivos. El retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad supone el 2,5 % de la población (3). Se han visto niveles de testosterona bajos en el 20 % de hombres con fractura de cadera, por lo que la frecuencia de formas adquiridas de hipogonadismo podría ser incluso más alta (5, 6).

### **CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA**

#### **Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)**

Se considera una variante de la normalidad en la que existe una maduración biológica lenta y la elevación puberal de las gonadotropinas se produce tardíamente. El retraso en la activación del eje hipotálamo-hipófiso-testicular se debe al retraso en la aparición de las señales metabólicas que normalmente inician la pubertad (tabla 1).

No se conoce con exactitud cual es el desencadenante neuroendocrino que inicia la pubertad. Se piensa que sería un proceso que modificara la in-

**TABLA 1. – Clasificación de hipogonadismos en el varón**

1. Retraso constitucional del crecimiento y pubertad (variante de la normalidad)
2. Hipogonadismo hipogonadotrópico (lesión hipotálamo-hipofisaria)
3. Hipogonadismo hipergonadotrópico (lesión testicular)

hibición de la liberación más que la síntesis de GnRH, en el que estarían implicados distintos condicionantes neuroendocrinos, metabólicos y ambientales (7). Así mismo, variaciones en distintas hormonas, como las hormonas tiroideas, GH y familia de IGF, pueden influir en el inicio de la pubertad. La leptina puede desempeñar algún papel en el inicio y mantenimiento de la pubertad. Se han descrito pacientes con falta de desarrollo puberal y obesidad severa y precoz producida por una mutación homocigota en el gen del receptor de la leptina; estos pacientes también tienen alterada la secreción de GH y de TSH (8).

De igual forma se desconocen los mecanismos íntimos causantes de RCCP, se piensa que podría influir una disminución transitoria en la secreción de hormona liberadora de hormona de crecimiento, o, en algunos casos familiares, podría tratarse de una variante menor de deficiencia en GnRH (9).

El niño con RCCP alcanza espontáneamente un desarrollo puberal normal, pero en ocasiones se plantea el diagnóstico diferencial con el hipogonadismo, sobre todo hipogonadotrópico.

### **Hipogonadismo hipogonadotrópico**

Se produce cuando falla la secreción pulsátil de GnRH, LH y FSH. Es la consecuencia de una gran variedad de alteraciones orgánicas o funcionales en el eje hipotálamo-hipofisario (tabla 2).

#### ***Causas orgánicas***

Suelen ser anomalías estructurales en el sistema nervioso central, hipotálamo o hipófisis, que afectan a la síntesis o secreción normal de GnRH o

**TABLA 2. – Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico**

1. Causas orgánicas:
  - Lesiones prenatales
    - Lesiones embriológicas del SNC: displasia septoóptica, anencefalia, holoprosencefalia
    - Síndromes polimalformativos
  - Lesiones adquiridas:
    - Tumores intraselares o extraselares: craneofaringioma, astrocitoma, germinoma, glioma
    - Irradiación craneal
    - Hidrocefalia
    - Enfermedades infiltrativas: histiocitosis, sarcoidosis, hemocromatosis
    - Infecciones, alteraciones vasculares, traumatismos craneales, hipofisitis, síndrome de silla turca vacía
2. Causas idiopáticas:
  - Síndrome de Maestre de San Juan o de Kallmann
  - Alteraciones en el gen DAX-1
  - Hipogonadismo hipogonadotrópico de origen en el adulto
  - Formas parciales de deficiencia de GnRH: eunuco fértil, deficiencia aislada de FSH, retraso constitucional del crecimiento y pubertad
  - Deficiencia genética en el receptor de GnRH
  - Deficiencia de FSH por alteración en el gen de la subunidad beta
  - Deficiencia de LH por alteración en el gen de la subunidad beta
  - Deficiencias congénitas de múltiples hormonas hipofisarias
3. Causas funcionales:
  - Ayuno
  - Ejercicio físico
  - Enfermedades graves: sepsis, coma hepático, estrés severo, etc.
  - Enfermedades crónicas: celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatías, hemocromatosis, betatalasemia, síndrome de Cushing, obesidad, hipotiroidismo
  - Medicamentos: andrógenos, estrógenos, progestagénos, productores de hiperprolactinemia.

a su estímulo sobre los gonadotropos. Su clínica dependerá según se trate de una lesión prenatal o adquirida, la magnitud de la deficiencia (completa o parcial) y si se ven afectadas también otras hormonas hipofisarias. En estos casos en el cuadro clínico inicial pueden predominar los síntomas derivados de la hipofunción de ACTH, TSH, GH o vasopresina.

Dentro de ellas se encuentran:

### *Lesiones prenatales*

*Lesiones embriológicas del sistema nervioso central.* Generalmente asociadas a defectos de línea media y anomalías craneofaciales, como la displasia septo-óptica (hipoplasia del nervio óptico y ausencia del *septum pellucidum*), anencefalia, holoprosencefalia y otras. Muchas son incompatibles con supervivencias hasta la edad adulta. La mayoría de la veces se asocian deficiencias de varias hormonas hipofisarias, incluyendo las gonadotropinas. Generalmente se trata de casos esporádicos. En ocasiones se han descrito asociadas a alteraciones cromosómicas y otras se han relacionado con determinados defectos moleculares en algunos genes, como los que codifican las señales de migración neuronal. Alteraciones del gen HESX1 asocian agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del nervio óptico e hipoplasia hipofisaria. La holoprosencefalia se ha relacionado con alteraciones cromosómicas (13q22, 7q36) y mutaciones en el gen ZIC2.

*Síndromes polimalformativos poco comunes.* Síndrome de Prader-Willi: su prevalencia es de 1/10.000-1/50.000 recién nacidos vivos. Está caracterizado por obesidad, talla baja, manos y pies pequeños, retraso mental, hipotonía en periodo neonatal, micropene y criptorquidia. Aunque puede ser esporádico, en el 95 % de los casos se encuentra una base genética, y en el 75 % se encuentra una delección de la región q11-13 del brazo largo del cromosoma 15 de origen paterno, pudiendo encontrarse otras delecciones, duplicaciones y traslocaciones en este cromosoma. En el resto, mediante análisis molecular, se puede demostrar dos copias de la región q11-13 de origen materno (disomía materna uniparental) o diversas alteraciones en el ADN (10). Síndrome de Laurence-Bardet-Moon-Biedl: se caracteriza por obesidad, talla baja, polidactilia, retinitis pigmentosa, deficiencia mental e hipoplasia genital por hipogonadismo-hipogonadotrópico. Alguno de los síndromes dismórficos raros que asocian hipogonadismo se resumen en la tabla 3.

### *Lesiones Adquiridas*

*Tumores intra o extraselares.* En niños el craneofaringioma es el tumor que con más frecuencia causa panhipopituitarismo. Este tumor deriva de la bolsa de Rathke, y generalmente se desarrolla en el tallo hipofisario y se expande localmente en el área selar y supraselar, aunque también se han descrito localizaciones inusuales en la nasofaringe y tercer ventrículo (11).

**TABLA 3 – Síndromes poco frecuentes que cursan con hipogonadismo**

<i>Síndrome</i>	<i>Características</i>
Lowe	Síndrome de Fanconi, cataratas, glaucoma, hipotonía, retraso mental
Leopard	Léntigo generalizado, sordera neurosensorial, talla baja
Rud	Ictiosis, retraso mental, retinitis pigmentosa
Charge	Coloboma, cardiopatía, retraso de crecimiento y desarrollo
Martolf	Talla baja, retraso mental, raza judía
Rothmun-Thompson	Alopecia, contracturas, poiquilodermia, talla baja, anemia, cataratas
Borjeson	Arcos supraorbitarios prominentes, ptosis, hipotonía, retraso mental
Juberg	Retraso mental, fallo de crecimiento, ceguera y microgenitalismo
Pollit	Tricodistrofia, ictiosis, talla baja, xeroderma-pigmentoso
Lynch	Talla baja, retraso mental, anosmia, ictiosis
Louis Bar	Telangiectasias, ataxia, inmunodeficiencia
Johnson	Alopecia, anosmia, sordera, anomalías de pabellones auriculares
Biamond	Coloboma, obesidad, retraso mental, polidactilia.
Kraus-Ruppert	Microcefalia, retraso mental, sindactilia
Richard-Rundle	Cetoacidosis, retraso mental, cifosis progresiva, y ataxia troncal
Boucher-Neuhauser	Distrofia coriorretiniana, ataxia cerebelosa

Modificado de Mayayo E, Labarta JL, Ferrandez A (4).

Otros tumores como astrocitomas, germinomas, meningiomas o gliomas hipotalámicos esporádicos o en el contexto de una neurofibromatosis también pueden producir hipogonadismo (12).

*Enfermedades infiltrativas.* La histiocitosis de células de Lagerhans puede afectar a la región hipotalámica e hipófisis y causar diabetes insípida y deficiencias de las hormonas adenohipofisarias, incluyendo gonadotropinas. La sarcoidosis y la hemocromatosis son enfermedades infiltrativas con posible afectación hipofisaria.

*Irradiación craneal.* En el tratamiento de tumores del sistema nervioso central y leucemias: puede producir gradualmente un hipogonadismo hipogonadotrópico, dependiendo de la dosis y del tipo de radiación emplea-

dos. Cuanto más joven sea el paciente, mayor susceptibilidad a presentar disfunción endocrina tras la radioterapia. Generalmente se trata de una alteración hipotalámica más que hipofisaria, pues el tejido hipotalámico es mucho más radiosensible.

*Hidrocefalia.* Primaria o secundaria puede producir retraso puberal que se trataría con descompresión.

Son causas poco frecuentes de hipogonadismo hipogonadotrópico: lesiones posinfecciosas e inflamatorias del sistema nervioso central, como la tuberculosis, meningitis, encefalitis, abscesos o trombosis del seno cavernoso; alteraciones vasculares como aneurismas y malformaciones arteriovenosas, arteritis, vasculitis, apoplejía hipofisaria; traumatismos craneales; fibrosis hipofisarias idiopáticas e hipofisitis autoinmunes, y síndrome de silla turca vacía primario o secundario.

*Hiperprolactinemia.* En condiciones normales, la prolactina potencia la acción de LH sobre las células de Leydig. Sin embargo, en situaciones de hiperprolactinemia disminuye la LH y se produce disfunción testicular. La hiperprolactinemia suele ser secundaria al uso de distintos medicamentos, y en otras ocasiones a un adenoma hipofisario funcionante.

### ***Causas idiopáticas***

#### ***Síndrome de Maestre de San Juan o de Kallman***

En 1856 el español Maestre de San Juan describió la relación anatómica entre la ausencia de nervios olfatorios y el hipogonadismo (13). Años después, Kallmann describió tres familias con esta enfermedad y daba nombre al síndrome (14). Se caracteriza por la ausencia de neuronas GnRH asociado a anosmia. Es debido a la alteración en la migración de las neuronas GnRH desde la placoda olfatoria hasta su localización final en el hipotálamo. Su incidencia es difícil de establecer, se calcula entre 1/10.000 a 1/86.000 personas. Se demuestra porque hay una ausencia parcial o total de pulsos de LH inducidos por GnRH, que se normalizan con la administración exógena de GnRH. El resto de la función hipofisaria es normal. Las distintas técnicas de imagen no evidencian ninguna lesión en la región hipotálamo-hipofisaria, pero la RMN puede poner de manifiesto distintas alteraciones del bulbo olfatorio, lo que es útil para el diagnóstico en niños cuando es difícil evaluar el eje hipotálamo-hipofisario-testicular. En el 25 % de los casos no se evidencia la lesión anatómica, pese a padecer un síndrome

de Kallmann completo (15). Es una enfermedad genética probablemente autosómica dominante con varios genes autosómicos implicados. En algunos enfermos es debido a alteraciones del gen KAL localizado en Xp22.3, principalmente deleciones y mutaciones puntuales. Este gen codifica una proteína de matriz extracelular, anosmina, que muestra homología con otras proteínas del desarrollo neural. La anosmina no es necesaria para guiar los axones olfatorios al bulbo olfatorio, pero sirve como un sustrato de adhesión para que se establezcan las adecuadas conexiones entre los axones olfatorios que ya han emigrado y las células del bulbo olfatorio. En una misma familia se pueden presentar formas completas o incompletas, sin alteración olfativa, así como con otros síntomas asociados, como labio leporino, sordera sensorioneural, agenesia renal o ataxia cerebelosa. Debido a las discordancias en el fenotipo que se encuentran en hermanos con la misma alteración genética, se piensa que puede haber mecanismos compensatorios que actúan cuando el gen KAL es defectuoso (9, 16).

*Alteraciones en el gen DAX-1.* Localizado en Xp21.3-21.2, posiblemente se trata de un gen represor de la transcripción. La pérdida de su función da lugar a distintas alteraciones: hipogonadismo hipotalámico y en ocasiones hipofisario, asociado a distintos grados de hipoplasia adrenal congénita (17).

*Hipogonadismo hipogonadotrópico de inicio en el adulto.* Se trata de una deficiencia aislada de GnRH que se inicia en el adulto. La alteración neuroendocrina que conlleva a la ausencia de secreción de GnRH es permanente y de causa desconocida. Produce una regresión pospuberal de la libido y fertilidad en un varón que había desarrollado una pubertad normal (18).

*Formas parciales de deficiencia de GnRH.* 1) Síndrome de eunuco fértil: Hay una deficiencia en la secreción de LH, probablemente por una insuficiente secreción de GnRH. La secreción de GnRH endógeno es suficiente para conseguir cierta concentración de T intratesticular que puede producir cierto grado de espermatogénesis, aunque la fertilidad se encuentra muy disminuida. No se alcanzan los niveles de testosterona sistémicos necesarios para una total virilización, por lo que adquiere un hábito eunucoide. El aspecto del paciente es el de un muchacho en estadio 3 de Tanner. El patrón de secreción de gonadotropinas es el de la pubertad: aumento de la secreción nocturna durante el sueño de LH y T (19). 2) Deficiencia aislada de FSH: Es una entidad rara en la que se ve alterada la espermatogénesis. A veces se asocia a criptorquidia, hipospadias, sordera, onfalocele, displasia

olfatogenital o talla baja. 3) Retraso constitucional del crecimiento y pubertad: En la población general la incidencia del RCCP supone el 1-2,5 % (3, 18). Sin embargo, en familiares de pacientes con síndrome de Kallman y otros tipos de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, aparece RCCP en el 14-15 % sin asociar otras alteraciones. Algunos autores sugieren que un RCCP pese a que progrese normalmente a un desarrollo sexual normal se podría considerar la forma más benigna del amplio espectro clínico de la deficiencia de GnRH (20).

*Deficiencia de gonadotropinas por alteración genética en el receptor de GnRH.* No se han encontrado hasta la fecha alteraciones genéticas en humanos del gen de GnRH, localizado en 8p21-8p11.2. Sin embargo, desde la clonación del receptor de GnRH, localizado en el cromosoma 4 (21), se han descrito varios grupos familiares de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico debido a diferentes alteraciones en este gen. El fenotipo de los enfermos varía desde formas de hipogonadismo parcial, con niveles significativos de gonadotropinas y T, a formas severas, con ausencia de desarrollo puberal. Las diferentes presentaciones clínicas pueden ocurrir en el seno de la misma familia (22).

*Deficiencia de FSH debida a alteraciones del gen de la subunidad beta.* Se presenta como un paciente con hipogonadismo con valores indetectables de FSH, que no aumentan tras la administración de GnRH exógeno, valores bajos de inhibina y síntomas clínicos de falta de producción de andrógenos, probablemente porque la FSH desempeñe un papel más importante del que se piensa en la síntesis de andrógenos testiculares. Se debe a alteraciones genéticas (deleciones) del gen que codifica la subunidad beta de la FSH, con lo que se produce una proteína truncada sin acción biológica (23).

*Deficiencia de LH debida a alteraciones en el gen de la subunidad beta.* Se ha comunicado un paciente con clínica de pubertad retrasada. Sus niveles de LH inmunorreactiva son elevados y bajos los de LH bioactiva. La LH mutante tiene una sustitución en Gln54 por Arg y una disminución en la actividad de ligar al receptor (24).

*Deficiencias congénitas de múltiples hormonas hipofisarias.* Aunque la mayoría de los casos de panhipopituitarismo idiopático congénito son esporádicas, se han descrito casos familiares con posible herencia autosómica recesiva (tipo I) y una forma ligada al cromosoma X (tipo II). Hasta ahora

se sabe que las mutaciones en el gen PROP 1 y en el gen LHX3 causan déficit de LH y FSH, además de defecto de GH, TSH y prolactina. Anomalías en el gen GH 1 cursan con micropene (25).

### *Causas funcionales*

Son formas transitorias de hipogonadismo hipogonadotrópico en las que al corregir la alteración subyacente se restablece la normalidad en la secreción de GnRH.

*Ayuno.* Ya sea por hambre, ejercicio excesivo, o alteraciones psicológicas como la anorexia nerviosa. La inhibición de GnRH podría estar mediada por el aumento de la actividad hipotalámica de dopamina, opioides y CRH, o bien por los cambios metabólicos producidos al disminuir las cantidades de nutrientes que se detectarían a nivel del hígado o en el área postrema caudal del cerebro. Desde aquí se informa a las neuronas GnRH o a los efectores ligadores de estrógenos. Cuando se recupera el peso se consigue la secreción de GnRH de una forma parecida a lo que ocurre en la pubertad. Durante este periodo de recuperación puede aparecer «ginecomastia de realimentación» (26). El ejercicio físico exhaustivo, más de 15 horas semanales, puede retrasar la gonadarquia, independientemente de la pérdida de peso (27).

*Enfermedades graves.* Como coma hepático, sepsis, insuficiencia respiratoria, quemaduras, insuficiencia cardíaca, estrés severo físico o psíquico y, menos severo, en anestesia y cirugía. El fallo de GnRH se relaciona directamente con la gravedad de la enfermedad subyacente. Se han implicado alteraciones en la regulación de la secreción de GnRH, disminución de SHBG, activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, inhibición directa de células de Leydig o influencia de las citoquinas liberadas en los procesos inflamatorios. Algunos medicamentos usados en estas situaciones también pueden ser en parte responsables de estas alteraciones (28).

*Enfermedades crónicas.* Enfermedad celíaca: además de las formas clásicas, existen formas oligosintomáticas caracterizadas por la talla baja y el retraso del crecimiento y de la pubertad. En la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, el síntoma inicial puede ser un retraso de crecimiento y pubertad y después aparecer las manifestaciones digestivas e inflamatorias.

**Hepatopatías:** en cualquier tipo de cirrosis puede aparecer un hipogonadismo. La lesión fundamental es primariamente testicular con disminución en la producción de T y aumento de gonadotropinas, pero cuando aparece la insuficiencia hepática se asocia un hipogonadismo hipogonadotrofo. Los niveles de SHBG y estrógenos están elevados (29). **Hemocromatosis:** se producen depósitos de hierro en los gonadotropos, por lo que no responden a GnRH. Sin embargo, el testículo de estos pacientes responde adecuadamente al tratamiento con hCG, con una producción normal de esperma (30). **Betatalasemia:** los depósitos de hierro por las múltiples transfusiones y la eritropoyesis ineficaz conducen a un hipogonadismo hipogonadotrópico y ocasionalmente a defecto testicular primario (31). **Síndrome de Cushing y administración de glucocorticoides:** se produce una disminución en los niveles y pulsatilidad de las gonadotropinas en respuesta a GnRH (32). **Obesidad:** algunos síndromes asocian obesidad e hipogonadismo y se han descrito pacientes con obesidad, falta de desarrollo puberal y alteración en un gen del receptor de la leptina (8). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida la función hipotálamo-hipófiso-testicular es normal. Se han descrito en ocasiones disminución en los niveles de T, SHBG y LH, pero con respuesta normal a GnRH y elevación de niveles de estrógenos. No se conocen los mecanismos íntimos productores de estas alteraciones. **Hipotiroidismo:** puede haber un hipogonadismo debido a hiperprolactinemia.

*Medicamentos.* Los andrógenos, estrógenos, progestinas y esteroides anabólicos producen hipogonadismo hipogonadotrópico. El exceso de esteroides anabólicos utilizados en atletas disminuye los niveles de T, DHT y espermatogénesis. La supresión que producen es reversible, aunque puede persistir 16 meses tras la retirada de esteroides (33). Drogas que causan hiperprolactinemia, como narcóticos y cocaína entre otras (34).

### **Hipogonadismo hipergonadotrópico (fallo testicular primario)**

Es el resultado de la lesión testicular que afecta la producción de testosterona de la célula de Leydig, la producción de esperma de los túbulos seminíferos o ambas. Se caracteriza por la disminución de testosterona y/o producción de esperma con niveles elevados de gonadotropinas basales o, en los casos más leves, al estimularlas con GnRH. Puede estar producido por distintas causas (tabla 4).

**TABLA 4 – Causas de hipogonadismo hipergonadotrópico**

Alteraciones genéticas en el receptor de gonadotropinas
— Hipofunción del receptor de LH
— Hipofunción del receptor de FSH
— Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos
Alteraciones cromosómicas
— Síndrome de Klinefelter
— Síndrome de Down
— Síndrome de Noonan
Alteraciones genéticas que conllevan alteraciones en la diferenciación sexual
Defectos genéticos en la biosíntesis de esteroides sexuales suprarrenales y testiculares
Síndrome de resistencia total o parcial a los andrógenos
Anorquia
— Congénita
— Secundaria
Enfermedades crónicas
— Anemia falciforme
— Distrofia miotónica
— Fibrosis quística
— Insuficiencia renal
— Lesión medular
— Enfermedad tiroidea autoinmune
— Diabetes mellitus
— Neoplasias
— Infecciones: HIV, patotiditis, lepra
Irradiación testicular
Traumatismo y torsión testicular
Medicamentos

### ***Alteraciones genéticas en el receptor de gonadotropinas***

Están localizadas en 2p21. Las alteraciones genéticas que conllevan una hipofunción de los mismos producen un hipogonadismo hipergonadotrópico.

*Hipofunción del receptor de LH.* Se han descrito diferentes expresiones fenotípicas que varían desde una forma grave prenatal con ausencia de células de Leydig y pseudohermafroditismo masculino (35), a formas diagnosticadas a los 18 años en un varón con falta de desarrollo puberal (36).

*Hipofunción del receptor de FSH.* Es una alteración rara, descrita en familias finlandesas, en la que tienen alterada la espermiogénesis (37).

Hay pocas descripciones probablemente porque el fenotipo causado por las mutaciones inactivadoras del receptor de FSH es menos evidente que el producido por las del receptor de LH (38).

### ***Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos***

Es una enfermedad rara autosómica recesiva, causada por la alteración en la glicosilación de las gonadotropinas. La bioactividad de la FSH se ve mucho más comprometida que la de LH, que permanece en niveles casi normales. Se manifiesta como un varón que después de alcanzar una pubertad normal, experimenta una regresión del volumen testicular (39).

### ***Alteraciones cromosómicas***

*Síndrome de Klinefelter (SK):* Es la causa más frecuente de hipogonadismo en el varón, aparece en 1/500 a 1/1.000 varones recién nacidos vivos. El cariotipo más frecuente en el SK es 47, XXY (93 %), pero se pueden encontrar otros como: 46,XY/47,XXY; 48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY. El mecanismo por el que se produce el cariotipo 47 XXY es la no disyunción en la primera división meiótica en uno de los progenitores. En 2/3 de los casos se trata de una no disyunción de los cromosomas maternos. La edad materna avanzada es un factor de riesgo para la no disyunción. No se conoce por qué un cromosoma X extra produce infertilidad. En estos pacientes la histología testicular muestra hialinización de los túbulos seminíferos y ausencia de espermatogénesis. Si se trata de un mosaico, en la pubertad el testículo puede tener un tamaño y espermatogénesis normal, pero posteriormente se produce la degeneración e hialinización. En ocasiones la hialinización puede ser parcheada y persistir focos intratesticulares de espermatogénesis (40).

*Varón XX.* Su fenotipo es el de un varón con testes de aspecto normal, pero son azoospermicos y tienen niveles elevados de FSH y LH. Se piensa que los genes necesarios para el fenotipo masculino, como el SRY está incluido en su genoma, probablemente traslocado en un cromosoma X; la falta del otro cromosoma Y les hace estériles (41).

*Síndrome de Noonan.* Los pacientes tienen un cariotipo 46, XY, genitales externos masculinos y estigmas de síndrome de Turner. El volumen testicular está disminuido, la función de las células de Leydig alterada y es frecuente la criptorquidia y la esterilidad (42).

*Síndrome de Down.* Los varones presentan distintos grados de alteración testicular con elevación de LH y FSH y disminución de la espermatogénesis.

*Síndrome de cromosoma X frágil.* Además de un fenotipo característico, existe un macroorquidismo con ligera disminución de la espermatogénesis, aunque las células de Sertoli y Leydig son normales. Se produce por una alteración en el cromosoma X (Xq,27fra).

### ***Alteraciones genéticas que conllevan alteraciones en la diferenciación sexual***

La diferenciación sexual masculina normal ya ha sido tratada en otro capítulo. Sólo nos referimos a ella, porque desde un punto de vista conceptual, cualquier estado intesexual en el varón genético se puede considerar una situación de hipogonadismo y, por ende, cualquier alteración en los mecanismos normales del desarrollo de las gónadas, genitales internos y externos indiferenciados hacia estructuras masculinas son causas de hipogonadismo. Cada vez se conocen más genes implicados en la determinación de sexo, como son: FTZ-FI, SRY, SOX 9, SF1, WT1, DMRT1-DMRT2, DAX1 AHCH. Se han descrito diferentes alteraciones en la diferenciación sexual, asociadas o no a hipoplasia suprarrenal y alteraciones somáticas (43).

### ***Defectos genéticos en la biosíntesis de esteroides sexuales suprarrenales y testiculares***

Conducen a un hipogonadismo en el varón por fallo testicular primario. Entre ellos se encuentran el defecto en la proteína StAR, el citocromo P-450 sc, el citocromo P-450c17, el defecto de la 3 $\beta$ -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa tipo 1 y 2, el de la 17 $\beta$ -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa tipo 1, 2 y 3, el defecto de la 5 $\alpha$ -reductasa tipo 1 y 2 y el del citocromo P450 aromatasa (43).

### ***Síndromes de resistencia total o parcial a los andrógenos***

Producen distintos grados de falta de virilización en el varón genético. Están causados por mutaciones en el gen del receptor de los andrógenos, lo que produce una disminución en la unión del andrógeno a su receptor, por lo que disminuye la transcripción del complejo andrógeno-receptor y existe una falta de virilización (44, 45). Como el fallo se produce a nivel de receptor, además de unos valores elevados de gonadotropinas, los niveles de andrógenos en estos pacientes serán normales o incluso elevados.

### ***Anorquia congénita o síndrome de testes evanescentes***

Se define como la ausencia de testículos en un varón sin otras anomalías. Al acompañarse de un pene de configuración normal y ausencia de estructuras müllerianas, indica que ha existido una función testicular normal hasta la semana 13 de gestación. Si el pene es de tamaño normal, indica que incluso posteriormente ha habido una adecuada androgenización. Podría tratarse de una atrofia testicular prenatal por compromiso vascular.

### ***Criptorquidia***

El 10 % de los recién nacidos presentan criptorquidia al nacimiento, que generalmente desciende durante el primer año de vida. En la pubertad la incidencia de criptorquidia es de 0,3 a 0,4 %. Es un hallazgo frecuente en muchos síndromes congénitos que conllevan hipogonadismo. La criptorquidia no tratada se asocia con infertilidad en el 70 % de los casos y se describen tumores testiculares en el 8 %; estos porcentajes disminuyen con el tratamiento adecuado y precoz antes de los 2-3 años.

### ***Enfermedades crónicas con afectación de la función testicular***

*Anemia de células falciformes.* Muchos varones con esta hemoglobinopatía tienen disfunción testicular debido a microinfartos por enfermedad vasooclusiva, lo que produce niveles bajos de testosterona. También se ha descrito hipogonadismo hipogonadótropo (46).

*Distrofia miotónica.* Aparece degeneración de los túbulos seminíferos en el 75 % de los pacientes y los niveles bajos de T junto a los valores elevados de FSH y LH denotan el fallo primariamente testicular, pese a que la función de las células de Leydig está algo preservada. El grado de alteración testicular se correlaciona con la alteración genética que produce la enfermedad (47).

*Fibrosis quística y alteraciones en el gen regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).* Muchos pacientes con fibrosis quística tienen ausencia de conductos deferentes. El 50-70 % de varones con falta congénita de conductos deferentes sin enfermedad pulmonar presentan distintas mutaciones en el gen CFTR. No se conoce el papel específico de este gen en el desarrollo de las estructuras wolffianas (48).

*Insuficiencia renal.* Puede aparecer fallo testicular primario, con niveles altos sobre todo de LH, ya que su aclaramiento está muy disminuido; se puede asociar a hipeprolactinemia.

*Lesión medular.* Antiguamente en estos pacientes aparecía hipogonadismo y «ginecomastia de la realimentación», alteración que en la actualidad no se observa probablemente por el mejor tratamiento nutricional que se realiza. Ocasionalmente se encuentran niveles elevados de LH. La mayoría de los pacientes con lesión medular crónica presentan alteraciones en la eyaculación y en la calidad de semen, quizás por alteración en la termorregulación del testículo (49).

*Hipertiroidismo y enfermedad tiroidea autoinmune.* Pueden encontrarse niveles elevados de gonadotropinas y ginecomastia, aunque la función testicular es generalmente normal. Se ha sugerido una asociación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y alteraciones autoinmunes de la espermatogénesis, probablemente reflejo de la susceptibilidad genética de estos pacientes.

*Diabetes mellitus.* La neuropatía diabética causa impotencia neurogénica y eyaculación retrógrada. Los niveles de T son bajos durante la cetosis.

*Virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV).* Puede aparecer un fallo testicular primario y más tarde un hipogonadismo hipogonadotrópico en los estados de pérdida de peso y enfermedad grave. Las citoquinas pueden in-

---

fluir sobre la esteroidogénesis y, asimismo, puede haber una lesión directamente testicular por el HIV, gérmenes oportunistas y tumores malignos (34).

*Neoplasias.* Leucemias y Hodgkin pueden presentar disfunción testicular antes de iniciar el tratamiento, sobre todo si hay pérdida de peso.

### *Irradiación testicular*

Cuando el testículo recibe 15 rads disminuye la espermiogénesis; con 50 rads puede aparecer azoospermia reversible; con 400 rads la infertilidad es irreversible, y con 800 rads se afectan también las células de Leydig.

### *Enfermedades infecciosas*

Parotiditis: el 60 % de los pacientes puberales con orquitis por el virus de la parotiditis resulta infértil, con niveles bajos de testosterona y elevados de gonadotropinas. Lepra: el *Mycobacterium leprae* afecta a las células de Leydig o a los túbulos seminíferos en la mayoría de los pacientes leprosos.

### *Otras enfermedades crónicas*

En general, cualquier enfermedad crónica, como artritis reumatoide, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cardiovascular, etc., puede producir, por mecanismos no bien conocidos, niveles bajos de T y elevados de FSH y LH.

### *Traumatismos y torsión testicular*

La torsión unilateral puede afectar al otro testículo, probablemente por un mecanismo autoinmune.

### *Anorquia secundaria*

Se debe a traumatismos, torsión o quirúrgica (tumores malignos testiculares). Si es unilateral se puede mantener una función gonadal adecuada.

**TABLA 5. – Medicamentos que causan hipogonadismo en el varón**

<i>Medicamento</i>	<i>Mecanismo de acción</i>
Hormonas: andrógenos, anablizantes esteroideos, progestágenos, glucocorticoides	Supresión de gonadotropinas + < SHBG
Estrógenos, hormonas tiroideas, antiandrógenos y espironolactona	Supresión de gonadotropinas + > SHBG
Inhibidores de 5- $\alpha$ -reductasa	Modulación del receptor esteroideo
Agonistas y antagonistas de GnRH	Supresión de gonadotropinas
Bloqueantes de esteroidogénesis: aminoglutetimida, ketoconazol	Lesión testicular primaria
Barbitúricos, benzodiazepinas	Supresión de gonadotropinas + Hiperprolactinemia >SHBG
Anticonvulsivantes: primidona, carbamacepina	
Fenitoína	Supresión de gonadotropinas + hiperprolactinemia + > SHBG
Valproato	Lesión testicular primaria
Fenotiazinas	Mecanismo neuroendocrino + hiperprolactinemia + supresión de gonadotropinas
Butirofenonas	Mecanismo neuroendocrino
Antidepresivos tricíclicos e inhibidores de monoaminoxidasa	Hiperprolactinemia + mecanismo neuroendocrino
Cardiovasculares: bloqueantes de canales de calcio, inhibidores de ACE, beta-bloqueantes, metildopa, reserpina, guanetidina, clonidina, hidralazina, simpaticomiméticos, digoxina, nitratos	Mecanismo neuroendocrino (+ algunos producen hiperprolactinemia)
Citotóxicos: alquilantes y antimetabolitos	Lesión testicular primaria
Antimicrobianos: sulfapiridina y sulfasalazina, nitrofurantoina, mentronidazol griseofulvina, rifampicina, dapsona	Lesión testicular primaria
Hipolipemiantes: inhibidores de la HMG-Co A reductasa, clofibrato, gemfibrozil	Lesión testicular primaria
Antihistamínicos	Mecanismo neuroendocrino
Alcohol	Lesión testicular primaria + supresión de gonadotropinas
Marihuana	Lesión testicular primaria + supresión de gonadotropinas + hiperprolactinemia

Modificado de Baker HWG (28).

## Drogas

La espermatogénesis la dañan directamente los medicamentos citotóxicos, sobre todo los alquilantes, como la ciclofosfamida, salazopirina, sulfapiridina y colchicina. Además, muchos medicamentos pueden causar alteraciones en la función testicular por distintos mecanismos: supresión de gonadotropinas, lesión primariamente testicular, hiperprolactinemia, incremento de SHBG, alteración en el receptor de esteroides o alteraciones neuronales (tabla 5).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plymate S. Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23 (4): 749.
2. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, y cols. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2670.
3. Rodríguez Hierro F. Pubertad retrasada e hipogonadismos. En Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F (eds.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, Doyma: 883, 2000.
4. Mayayo E, Labarta JL, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En Pombo Arias M (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Díaz de Santos. 737, 1997.
5. Scane A, Francis R. Risk factors for osteoporosis in men. *Clin Endocrinol* 38: 1993; 15.
6. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, y cols. Does hypogonadism contribute to the occurrence of minimal trauma hip fracture in the older man? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 766.
7. Wiemann JN, Clifton DK, Steiner RA. Pubertal changes in gonadotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin gene expression in the brain of the male rat. *Endocrinology* 1989; 124:1760.
8. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, y cols. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 39: 2398.
9. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, y cols. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4388.
10. Mascarli MJ, Gottlieb W, Rogan PK, y cols. The frequency of uniparental disomy in Prader-Willi. Implications for molecular diagnosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1599.
11. Styne DM. Puberty and its disorders in boys. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 43.
12. Kletter GB, Kelch RP. Disorders of puberty in boys. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 455.
13. Maestre de San Juan: Teratología: falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existía una atrofia congénita de los testículos y miembro viril. *El siglo Med* 1856; 3: 211.
14. Kallmann GFJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Merit Defic* 1944; 48: 203.
15. Whitcomb RW, Crowley WF Jr. Diagnosis and treatment of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70, 3.
16. Franco B, Guioli S, Pragliola A, y cols. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991; 353:529.

17. Habiby RL, Boepple P, Nachtigall L, y cols. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: Evidence that DAX-1 mutations lead to combined hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production. *J Clin Invest* 1996; 98: 1055.
18. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, y cols. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; 336: 410.
19. Boyar RM, Wu RHK, Kapen S, y cols. Clinical and laboratory heterogeneity in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1268.
20. Hayes FJ, Sdeminara SB, Crowley WF. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 2: 739.
21. Fran NC, Jeung EB, Peng C, y cols. The human gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor gene: cloning genomic organization and chromosomal assignment. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 103: R1.
22. Kottler ML, Chauvin S, Lahlou N, y cols. A new compound heterozygous mutation of the gonadotropin-releasing hormone receptor (L314X, Q106R) in a woman with complete hypogonadotropic hypogonadism: Chronic estrogen administration amplifies the gonadotropin defect. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3002.
23. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, y cols. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of the follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1998; 1729.
24. Tsigos C, Latronico C, Chrousos GP. Luteinizing hormone resistance syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 816: 263.
25. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, y cols. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000; 25: 182.
26. Wade GN, Schneider JE, Li HY. Control of fertility by metabolic cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996; 33: e1.
27. Theintz G, Torresani T, Bishof P, y cols. Effects of physical exercise on growth and pubertal development. En Müller EF, Cocchi D, Locatelli V (eds.). *Growth hormone and somatomedins during lifespan*. Berlín: Springer-Verlag; 1993: 218.
28. Gordon HWG. Reproductive effects of nontesticular illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27 (4): 831.
29. Madersbacher S, Grunberger T, Maier U. Andrological status before and after liver transplantation. *J Urol* 1994; 151: 1251.
30. Cundy T, Bomford A, Butler J. Hypogonadism and sexual dysfunction in haemochromatosis: The effects of cirrhosis and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 110.
31. DeSanctis V, Vulllo C, Katz M, y cols. Induction of spermatogenesis in thalassemia. *Fertil Steril* 1988; 50: 969-975.
32. Samuels MH, Luther M, Henry P, y cols. Effects of hydrocortisone on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 211.
33. Alen M, Reinila M, Vihko R. Response of serum hormones to androgen administration in power athletes. *Med Sci Sports* 1985; 17: 354.
34. Brown LS, Singer F, Killian P. Endocrine complications of AIDS and drug addiction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 655.
35. Toledo SPA. Inactivating mutations of the LH receptor gene: more than two different phenotypes. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 186.
36. Gromoll J, Eiholzer U, Nieschlag E, y cols. Male hypogonadism caused by homozygous deletion of exon 10 of the luteinizing hormone (LH) receptor: differential action of human chorionic gonadotropin and LH. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (6): 2281.

37. Tapanainen JL, Aittomaki K, Min J, y cols. Men homozygous for an activating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997; 15: 205.
38. Themmen APN, Huhtaniemi. Mutations of gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 551.
39. Keir G, Winchester BG, Clayton P. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: inborn errors of protein glycosilation. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 20.
40. Bhasin S, Sinha I, Limbo M, y cols. The genetic basis of male infertility. *Endocrine Clin North Am* 1998; 27: 783.
41. Page DC, Brown LG, De la Chapelle A. Exchange of terminal portions of X and Y chromosomal short arms in human XX males. *Nature* 1987; 328: 437.
42. Sharland M, Patton MA, Burch M, y cols. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 173.
43. Barrio R, Ezqueta B. Mecanismos genéticos de la diferenciación sexual: sus alteraciones. En Diéguez C, Iturriaga R (eds.). *Actualizaciones en Endocrinología. Gónadas*. McGraw-Hill Interamericana 2000; 199.
44. Imasaki K, Hasegawa T, Okabe T, y cols. Single aminoacid substitution 840 Arg → His in the hormone-binding domain of the human androgen receptor leads to incomplete androgen insensitivity syndrome associated with a thermolabile androgen receptor. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 569.
45. Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, y cols. Androgen insensitivity syndrome as a possible co-activator disease. *N Engl J Med* 2000; 343 (12): 856.
46. Landelf SC, Schambelan M, Kaplan SL, y cols. Clomiphene responsive hypogonadism in sickle cell anemia. *An Intern Med* 1993; 99: 480.
47. Mastrogiacomo I, Pagani E, Novelli G, y cols. Male hypogonadism is related to CTG in triplet mutation. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 181.
48. Aguiano A, Oates RD, Amos JA, y cols. Congenital bilateral absence of the vas deferens: A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 1992; 267: 1794.
49. Linsenmeyer TA, Perkash I. Infertility in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 747.