RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Informe de departamento

Herramientas para el diagnóstico y tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico masculino en la etapa infanto-juvenil

BOQUETE C, BENGOLEA SV, CAMPENI S, FERNANDEZ MENTABERRY V, KUSPIEL F, MARTINEZ AS, PASQUALINI T, PIPMAN V, SUAREZ M.
Departamento Infanto-Juvenil de SAEM

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 28 de junio de 2024
Revisión: 23 de septiembre de 2024
Aceptado: 1 de noviembre de 2024

Palabras clave:
Hipogonadismo hipogonadotrópico congénito. Hipogonadismo hipogonadotrófico, Hipogonadismo en el varón retardo constitucional del crecimiento y desarrollo, retardo puberal

RESUMEN

El Hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) es producido por un fallo a nivel hipotálamo - hipofisario que da lugar a una pubertad ausente o incompleta. Es causado por una deficiente producción, secreción o acción de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Su incidencia en varones es de 1:30.000. Puede ser congénito o adquirido, permanente o transitorio, aislado o asociado a otros defectos hormonales, de severidad variable. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre el HH masculino, sus causas, diagnóstico y tratamiento. En el recién nacido puede manifestarse con micropene, microorquidia y/o criptorquidia. Durante la etapa prepuberal su diagnóstico es muy difícil, dado que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal a esta edad se encuentra en estado de quiescencia. En la pubertad la mayoría de los niños con HH no desarrollan caracteres sexuales secundarios, presentan esteroides sexuales en niveles prepuberales y gonadotrofinas bajas o inapropiadamente normales. El principal diagnóstico diferencial del HH es el retardo constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD), muy frecuente en la población normal. El diagnóstico de HH se basa en el hallazgo de valores bajos de gonadotrofinas y testosterona que persisten disminuidos más allá de los 18 años de edad. Los antecedentes familiares, el estudio de los bulbos olfatorios y del olfato pueden orientar el diagnóstico. Más de 40 genes se han identificado como causa de HH congénito (HHC). El diagnóstico y el asesoramiento genético son importantes ya que se dispone de terapias eficaces para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la fertilidad.

ABSTRACT

Hypogonadotropic hypogonadism (HH) is characterized by incomplete or absent puberty due to central hypogonadism caused by gonadotropic releasing hormone (GnRH) deficiency. The incidence is 1:30,000 in males. It can be congenital or acquired, permanent or transitory, isolated or associated with other hormonal defects, with variable severity. The aim of this study is to perform an update of CHH from childhood until the end of puberty. Early neonatal hypogonadism may present with micropenis, cryptorchidism and/or microorchidism. In the prepubertal stage, the diagnosis of hypogonadism is challenging because the hypothalamic pituitary gonadal axis is still quiescent. At puberty, most HH children do not develop secondary sexual characteristics, they have prepubertal levels of sexual steroids and low or inappropriately normal levels of gonadotropins. The main differential diagnosis is constitutional delay of growth and puberty, frequently in normal population. Diagnosis of HH is based on the finding of low values of gonadotropins and testosterone, which persist beyond the age of 18. Results of biochemical tests (basal and stimulated blood levels of sex hormones and gonadotropins), brain imaging of olfactory bulbs, smell assessment and evaluation of family history are part of the routine medical investigations. To date, more than 40 genes have been identified as pathogenic causes of CHH. Diagnostics and genetic counseling are important, as effective therapies are available for the development of secondary sexual features and fertility.

Keywords:

Congenital hypogonadotropic hypogonadism, Hypogonadotropic hypogonadism, Hypogonadism in males, constitutional delay of growth and development, delayed puberty

INTRODUCCIÓN

La pubertad constituye la transición de la infancia a la edad adulta, que culmina con la adquisición de la madurez sexual y la capacidad reproductiva, para lo cual se requiere un funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal adecuado. La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético (étnico y familiar) y ambiental (antecedentes perinatales, estado nutricional, ambiente afectivo, enfermedades crónicas y disruptores endocrinos).

El retraso puberal es un motivo de consulta frecuente en la práctica asistencial y puede generar repercusiones psicosociales por la falta de desarrollo puberal y el retraso de crecimiento asociado. Las causas de retraso puberal pueden ser: Retardo Constitucional del Crecimiento y Desarrollo (RCCD), Hipogonadismo Hipogonadotrófico (HH) e Hipogonadismo Hipergonadotrófico.

El HH es producido por un fallo a nivel hipotálamo-hipofisario que da lugar a una pubertad ausente o incompleta, puede ser causado por una deficiente producción, secreción o acción de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Su incidencia en varones es de 1:30.000[1]. Puede ser congénito o adquirido, permanente o transitorio, de severidad variable y aislado o asociado a otros defectos hormonales.

El diagnóstico diferencial entre RCCD y el HH en muchas ocasiones, representa un reto diagnóstico.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre el HH masculino, sus causas, diagnóstico y tratamiento en la etapa pediátrica.

FISIOLOGÍA DE LA DIFERENCIACIÓN GONADAL Y GENITALES EXTERNOS MASCULINOS

Los testículos se diferencian en la 6° semana de desarrollo embrionario. Las células de Sertoli secretan inhibina B y Hormona Anti-Mülleriana (AMH). Esta última, durante la 8va y 9na semana, induce la regresión de los conductos de Müller, precursores del útero y las trompas de Falopio. El comienzo de la producción de AMH es independiente de la función hipofisaria, si bien más tarde la FSH fetal regula la actividad de la célula de Sertoli. Las células de Leydig se localizan en el tejido intersticial y secretan testosterona y el factor insulino-símil tipo 3 (INSL3) en respuesta a la gonadotrofina coriónica humana (hCG). Entre la semana 9 y 14, los andrógenos son responsables de la diferenciación del conducto de Wolff en epidídimo, vesícula seminal y conducto deferente y de la masculinización de los genitales externos.

Más tarde los niveles de hCG descienden y la secreción de testosterona e INSL3 se mantienen a expensas de la LH fetal. El factor INSL3 y la testosterona están involucrados en el descenso testicular[2].

MINIPUBERTAD

En los primeros meses de vida, durante la denominada minipubertad, el eje hipotálamo hipófiso gonadal (HHG) se activa transitoriamente[2]. Al nacer, las concentraciones séricas de LH, FSH, testosterona y AMH son bajas debido a los efectos supresores de las altas concentraciones de hormonas placentarias[3], las cuales disminuyen gradualmente durante la primera semana de vida postnatal, generando la pérdida del feedback negativo. Esto produce elevación de los niveles de gonadotrofinas desde la primera semana de vida hasta los 6 meses de edad. La FSH estimula la proliferación de las células de Sertoli y la secreción de AMH e inhibina B, mientras que la LH mantiene la producción de testosterona e INSL3 por la célula de Leydig.

Dichas hormonas aumentan gradualmente durante las primeras 3-4 semanas, con un pico máximo de testosterona entre 1 a 3 meses. Esta etapa está asociada con el crecimiento y descenso testicular y el aumento de tamaño peneano, considerándose importante para el desarrollo de los genitales masculinos[2]. La minipubertad representa un período crítico para realizar el diagnóstico temprano del HH[4], ya que más adelante las gonadotrofinas disminuyen induciendo un descenso en la secreción de testosterona a niveles muy bajos o indetectables durante la infancia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO SEGÚN LA EDAD

El HH puede ser congénito o adquirido, permanente o transitorio, de severidad variable y aislado o asociado a otros defectos hormonales. (TABLA I)[5]

El HH aislado tiene un espectro clínico muy heterogéneo, dependiendo de la etapa de desarrollo en la que ocurre la afectación del eje reproductivo, ya sea en la infancia, adolescencia o raramente en la adultez.

La mayoría de las personas con HH se identifican en la pubertad. Sin embargo, las características clínicas sugestivas pueden estar presentes desde el nacimiento.

RECIÉN NACIDO (RN)

Debido a la falta de producción, secreción o acción de las gonadotrofinas fetales a partir del segundo trimestre de gestación, con la consecuente falta de secreción de testosterona e INSL3[6], en el varón RN a término los hallazgos tempranos pueden ser: micropene (longitud del pene estirado <2,31 cm o <-2.5 SDS)[7], microorquidia y/o criptorquidia (generalmente bilateral).

Sin embargo, estos signos clínicos muchas veces pueden pasar desapercibidos hasta la pubertad. Las concentraciones de LH, FSH y testosteronas bajas, en los primeros 6 meses de vida (período de minipubertad) permiten orientar el diagnóstico. (Tabla II)[8], confirmado el mismo se deberán descartar otras deficiencias hipofisarias asociadas[9].

PREPUBERTAD

En la etapa prepuberal no existen manifestaciones clínicas evidentes, salvo en los niños que presenten micropene o criptorquidia que no haya sido resuelta en la primera infancia.

Los dosajes basales de LH, FSH y testosterona no son de utilidad para el diagnóstico, ya que los valores serán bajos o no detectables, dado que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal a esta edad se encuentra en estado de quiescencia.

Durante la infancia las células de Sertoli constituyen la población celular más activa en el testículo. En condiciones de normalidad, durante las primeras semanas de vida, la AMH, secretada por dichas células, se encuentra transitoriamente baja, luego aumenta, hace un pico a la edad de 2-3 años y permanece en niveles altos hasta el comienzo de la pubertad.

Por lo tanto, el diagnóstico de HH en la prepubertad se basa fundamentalmente en la determinación de AMH[10,11], la cual se encontrará baja.

PUBERTAD

En la pubertad la mayoría de los niños con HH no desarrollan caracteres sexuales secundarios, presentan esteroides sexuales en niveles prepuberales y gonadotrofinas bajas o inapropiadamente normales. Existe amplia variabilidad en el tiempo de aparición (congénito o adquirido) y en la magnitud del cuadro clínico (completo o parcial)

El principal diagnóstico diferencial del HH es el RCCD, siendo éste la causa más frecuente de retardo puberal en un 70%, debido a que es una variante fisiológica de la pubertad normal[12,13]. (Tabla III)

El RCCD y el HH comparten signos y síntomas. En los varones se manifiestan con ausencia de agrandamiento testicular (volumen <4 ml) a los 14 años[14], por lo cual es difícil diferenciarlos durante la adolescencia temprana, especialmente en niños sin alteraciones olfatorias.

El RCCD es más frecuente en varones y existen antecedentes familiares aproximadamente en el 70% de los casos. La consulta habitualmente se produce por talla baja con maduración ósea retrasada, el progreso de la pubertad se realiza en forma espontánea, un poco más tarde que sus pares y en general se alcanza una estatura final acorde con la talla genética. Una historia clínica detallada, incluyendo antecedentes personales, familiares y un examen físico con evaluación del estadío puberal, según Tanner, ayudan a orientar el diagnóstico.

El diagnóstico de RCCD sólo puede realizarse luego de excluir enfermedades crónicas, tumores o lesiones de la región hipotálamo-hipofisaria, hipogonadismo central o falla testicular primaria (hipogonadismo hipergonadotrófico). La evolución del niño hacia una progresión puberal normal confirma el diagnóstico.

El HH debería sospecharse como causa del retardo puberal en presencia de antecedentes de criptorquidia (en especial si es bilateral), micropene, hiposmia o anosmia, sordera, alteraciones de la línea media o anomalías renales. Por otra parte, existe el HH parcial que presenta diferentes grados de

Tabla I: Etiología del Hipogonadismo Hipogonadotrófico[5].

Congénito
a. Deficiencia aislada de gonadotrofinas:
- HH con anosmia/hiposmia: síndrome de Kallmann (diferenciación y desarrollo anormal de las neuronas GnRH):
  - Genético: asociado a mutaciones conocidas
  - Idiopático: no asociado a mutaciones conocidas
- HH sin anosmia: hipogonadismo hipogonadotropo aislado (trastornos de la secreción y/o acción del GnRH):
  - Genético: asociado a mutaciones conocidas
  - Idiopático: no asociado a mutaciones conocidas
- Hipogonadismo por déficit aislado de LH
- Hipogonadismo por déficit aislado de FSH
  - Deficiencia combinada de gonadotrofinas: hipopituitarismo Asociado a síndromes

Adquirido
- Orgánico por lesión hipotálamo-hipofisaria
- Funcional: secundario a enfermedades crónicas

Tabla II: valores normales de LH, FSH, Testosterona, AMH e Inhibina B durante la minipubertad[8].
AMH: Para pasar de pmol/L a ng/mL dividir por 7.14

Age	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	T (ng/dL)	AMH (pmol/L)	Inhibin B (ng/L)
1st week	<0.10-0.90	<0.10-1.00	15-150	160-800	20-190
2-4 weeks	0.40-7.60	0.25-4.10	20-300	280-900	30-510
1-5 months	0.20-4.20	0.30-4.70	180-270	600-2400	280-430

Tabla III: Diagnóstico diferencial entre retraso constitucional del crecimiento y desarrollo e hipogonadismo hipogonadotrófico

	RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO	HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRóFICO
Frecuencia	Muy elevada	Poco frecuente
Antec familiares	Muy frecuente	Posible
Características sindrómicas	Infrecuentes	Frecuentes (ej: anosmia, defectos de línea media)
Genitales	Infantiles	Normales/hipogenitalismo (micropene)
Criptorquidia	Infrecuente	Frecuente
Crecimiento edad prepuberal	Lento	Normal
Crecimiento edad puberal	Lento	Lento
Edad ósea (edad prepuberal)	Retrasada	Normal
Edad ósea (edad puberal)	Retrasada	Retrasada
LH/FSH BASAL	Inapropiadamente bajo	Inapropiadamente bajo
PRUEBA DE GNRH	Respuesta baja/normal	Respuesta baja/Sin respuesta
AMH, INHIBINA B, INSL3	Bajo-normal	Bajo
PRUEBA HCG	Aumento normal de testosterona	Inadecuado aumento de Testosterona
Evolución	Desarrolla pubertad	Ausencia de pubertad o de su progresión
Respuesta al tratamiento con baja dosis de testosterona	Inicio puberal: ↑ volumen testicular	Ausencia de inicio puberal: sin aumento del volumen testicular

desarrollo puberal. La ausencia de inicio del desarrollo puberal a los 18 años confirma el diagnóstico de HH completo.

Ante la evidencia de deficiencia de gonadotrofinas se deben explorar el resto de las hormonas hipofisarias y realizar estudios de imágenes apropiados de la región hipotálamo hipofisaria[15].

El diagnóstico diferencial entre RCCD y HH en varones es dificultoso. Las pruebas agudas con GnRH sólo liberan las gonadotrofinas ya sintetizadas, en cambio, la infusión continua permite valorar la síntesis de las mismas.

Un valor de LH basal >0.65 IU/L excluye un HH grave, pero no una forma parcial[16]. Un valor por debajo de dicho punto de

Tabla IV: Síndromes asociados a hipogonadismo hipogonadotropo y/o retraso puberal

Síndrome	*Fenotipo*	*Genética*
Prader-Willi	Hipotonía precoz, facies especial, hipogenitalismo, obesidad, retraso mental y alteraciones de conducta	Deleción / ausencia de expresión región improntada paterna 15q11.2-12
CHARGE	Coloboma, anomalías cardíacas, atresia de coanas, retraso crecimiento, anomalías genitales, anomalías auditivas y del pabellón auricular, dismorfia facial, hipotonía, paladar hendido y disfagia	*CHD7, SEMA7A*
Bardet-Bield	Obesidad, polidactilia postaxial, retinitis pigmentosa, retraso mental, riñones poliquísticos e hipogenitalismo	*BBS1-11*
Gordon Holmes	Ataxia cerebelosa y coriorretinopatía	*RNF216, OTUD4, PNPLA6*
Waardenburg	Pigmentación anormal, hipoacusia sensorial, displasia canal semicircular, enfermedad de Hirschsprung, dismorfia facial y cardiopatía congénita	*SOX10*
Hartsfield	Ectrodactilia (pie y/o mano hendida, sindactilia), holoprosencefalia, dismorfia facial con nariz bulbosa corta y paladar hendido	*FGFR1*
Borjeson-Forssman-Lehmann	Obesidad, retraso mental, epilepsia, facies dismórfica, talla baja, dedos cónicos y cortos	*PHF6*
4H	Hipogonadismo hipogonadotropo, hipodoncia e hipomielinización (leucodistrofia)	*POLR3B*

corte no excluye la posibilidad de activación del eje, dado la secreción pulsátil que la caracteriza.

Un estudio en donde se evaluó la precisión diagnóstica de las gonadotropinas basales y su respuesta máxima después de una infusión de GnRH, utilizando ensayos inmunofluorométricos, mostró que un valor basal de FSH inferior a 1,2 UI/L confirma el diagnóstico de HH con una alta especificidad. En aquellos pacientes con una FSH basal ≥ 1,2 UI/L, la coexistencia de un pico de FSH < 4,6 UI/L y de LH < 5,8 UI/litro, después de la infusión de GnRH, tuvo eficiencia diagnóstica del 76.9% para diagnóstico de HH[17].

La inhibina B es principalmente producida por las células de Sertoli[18], sus niveles disminuyen moderadamente hasta los 3-4 años, permaneciendo en el límite inferior del rango normal del hombre adulto fértil, vuelven a aumentar en la edad puberal durante el estadío 2 de Tanner y se mantienen constantes hasta el final de la pubertad[19].

En consecuencia, algunos autores han postulado que el dosaje de FSH e inhibina B podrían ser una valiosa herramienta para el diagnóstico diferencial entre RCCD e HH. Valores de FSH

inferiores a 1.4 IU/L tienen 97% de sensibilidad y 87% de especificidad para el diagnóstico de HH. Por otro lado, un valor de inhibina B inferior a 35 pg/mL muestra una especificidad del 100% pero una sensibilidad del 65%. La relación de "FSH x inhibina B" <90 tendría una especificidad y sensibilidad elevadas para el diagnóstico de HH[20].

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El consenso europeo distingue tres formas clínicas de HH: 1) deficiencia de GnRH con alteración del olfato (síndrome de Kallman, SK); 2) SK o HH Congénito (HHC) como parte de un síndrome genético complejo y 3) deficiencia aislada de GnRH, (HHC normósmico)[21,22].

Los Genes involucrados, se pueden dividir en:

- Genes que regulan la diferenciación, el desarrollo y la migración de las células GnRH, asociados en general a anosmia y/o a anomalías del desarrollo de la línea media.
- Genes responsables de la fisiopatología neuroendócrina y la función de la neurona GnRH, presentes en las formas normósmicas
- Genes con múltiples roles y que pueden participar en ambos mecanismos

Se han identificado formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y formas ligadas al cromosoma X. Entre el 21 y 50% de los casos analizados, se logra identificar el gen responsable[14].

También se han descrito diferentes síndromes asociados a HH y/o RCCD. (Tabla IV)

En pacientes con RCCD se han identificado variantes en genes como TAC3, TACR3, IL17RD, GNRHR, PROKR2, HS6ST1, FGFR1, FEZF1, AXL, sugiriendo una relación entre RCCD y HHC.[23,24,25,anexo]

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son la adquisición de los caracteres sexuales secundarios, promover la formación de masa ósea, prevenir las consecuencias psicosociales, optimizar la velocidad de crecimiento lineal y la fertilidad futura.

La mayoría de los pacientes con RCCD no requieren tratamiento. Sin embargo, este puede sugerirse ante la presencia de dificultades psicosociales que derivan en una interacción negativa con sus pares, baja autoestima y síntomas de ansiedad por su retraso de crecimiento y/o su hábito corporal. Se inicia una inducción puberal a partir de los 14 años de edad cronológica, con una edad ósea mayor de 12-12.5 años, utilizando ésteres de testosterona a bajas dosis (50 mg/mes intramuscular) que no producen aceleración de la edad ósea ni reducción de la talla adulta final. Tampoco inhiben el eje hipotálamo-hipófiso- gonadal. Inicialmente, se indica este tratamiento durante un período de 3 a 6 meses, con evaluación del volumen testicular y de los valores de gonadotrofinas y

Anexo. Características de algunos genes que producen HHC. Modificado de Butz H, et al[25].

GEN	Herencia	Función del gen	Fenotipo clínico	No de OMIM o referencia
FGFR1	AD, contribuye en casos oligogénicos	Desarrollo hipotálamo/pituitario, regulación neuroendócrina	Sme de Kallmann, HHC reversible o no, deficiencia hipofisaria múltiple, Displasia septo-óptica Sme de Hartsfield Malformación de mano/pie	147950
CHD7	AD	Migración de neuronas GnRH	Sme de Kallmann, HHC reversible o no Sme de CHARGE	612370
PROKR2	AD, contribuye en casos oligogénicos	Migración de neuronas GnRH	Sme de Kallmann, HHC reversible o no, deficiencia hipofisaria múltiple, Sme de "morning glory"	244200
ANOS1 (KAL1)	XR, contribuye en casos oligogénicos	Migración de neuronas GnRH	Sme de Kallmann y HHC reversible	308700
GNRHR	AR, contribuye en casos oligogénicos	Regulación neuroendócrina	HHC reversible o no	146110
KISS1R	AR, contribuye en casos oligogénicos	Regulación neuroendócrina	HHC	614837
TACR3	AR, contribuye en casos oligogénicos	Regulación neuroendócrina	HHC reversible o no	614840
PROK2	AD, contribuye en casos oligogénicos	Migración de neuronas GnRH	Sme de Kallmann y HHC	610628
TAC3	AR, contribuye en casos oligogénicos	Regulación neuroendócrina	HHC reversible o no	614839
FGF8	AD, contribuye en casos oligogénicos	Desarrollo hipotálamo/pituitario, migración de neuronas GnRH, regulación neuroendócrina	Sme de Kallmann, HHC, deficiencia hipofisaria múltiple	612702
HS6ST1	AD, contribuye en casos oligogénicos	Migración de neuronas GnRH	Sme de Kallmann, HHC reversible o no	614880
SOX10	AD	Desarrollo hipotálamo/pituitario	Sme de Kallmann, Sme de Waardenburg, Sme PCWH	611584
IL17RD	AD, AR o Disgenético Dominante, contribuye en casos oligogénicos	Migración de neuronas GnRH	HHC con o sin anosmia	615267
LEP	AR	Regulación neuroendócrina	HHC y obesidad	Strobel et al. (1998)
LEPR	AR	Regulación neuroendócrina	HHC y obesidad	Hannem a et al. (2016)
PCSK1	AR	Desarrollo hipotálamo/pituitario	HHC y obesidad	600955
NR0B1 (DAX1)	XR	Desarrollo hipotálamo/pituitario	HHC, hipoplasia adrenal congénita	300200

Tabla V: Tratamiento del HH[33].

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE LA PUBERTAD EN EL VARÓN

Testosterona – Enantato de testosterona
- Dosis inicial: 50 mg/mes IM
- Incremento 50 mg cada 6-12 meses hasta una dosis de 200-250 mg/mes IM
- Luego adaptar dosis según niveles valle de testosterona
  Dosis adulta: 250 mg/2-4 semanas IM

TRATAMIENTO EN EL ADULTO
- Undecanoato de testosterona
  Dosis adulta: 1.000 mg/10-14 semanas IM
- Gel de testosterona 1%
  Dosis en adulto: 50-100 mg/día (1-2 sobres por día) transdérmico

testosterona.

Si al cabo de un año el desarrollo puberal espontáneo no evoluciona se considera que el paciente puede presentar un HH[26].

Si por el contrario el paciente inicia pubertad se debe suspender el mismo.

El tratamiento del HH varía según el momento del diagnóstico:

➢ En la minipubertad (primeros 6 meses de vida), el tratamiento debe realizarse en forma temprana. Para el micropene, se recomienda el uso de bajas dosis de testosterona por períodos cortos (30 – 50 mg/mes, por 3 meses), lo que produce crecimiento peneano sin generar virilización ni alteraciones del crecimiento[27].

Para tratamiento de la criptorquidia está indicada la cirugía antes del primer o segundo año de vida, dependiendo de los autores[28,29].

Algunos estudios investigaron el rol del reemplazo de las hormonas deficientes, usando GnRH o gonadotrofinas recombinantes (FSHr y LHr) en el primer año de vida que pueden simular la minipubertad fisiológica promoviendo la producción de testosterona, inhibina B y AMH, aumentando el tamaño del pene y produciendo el descenso testicular, lo que podría ser más beneficioso que la administración de testosterona. Se desconoce si dicho tratamiento mejoraría la respuesta a la inducción puberal en la adolescencia y la fertilidad futura[15,30,31,32].

En la peripubertad o edad puberal[3], la inducción de la misma se puede realizar a partir de los 12-12.5 años de edad ósea, con ésteres de testosterona a bajas dosis (50 mg/mes intramuscular) e ir aumentando 50 mg cada 6 meses hasta alcanzar la dosis de adulto a los 18-24 meses (250mg cada 2 o 3 semanas), controlando el avance de edad ósea que no debe ser mayor de 1 año en 6 meses[33]. (Tabla V).

En la actualidad se han propuesto tratamientos para inducción de pubertad con gonadotrofinas recombinantes o con GnRH, cuya administración pulsátil lograría valores normales de gonadotropinas y testosterona. Con respecto a la administración de FSHr, llevaría al aumento del tamaño testicular: 1-2ml a 10-20ml, por aumento de las células de Sertoli, y con el agregado de HCG y consiguiente aumento de la testosterona, favorecería la espermatogénesis.

➢ Los análogos de la kisspeptina tienen potencial terapéutico como reguladores de la LH y, por lo tanto, de la secreción de testosterona[34,35].

➢ Más estudios son necesarios para recomendar tales terapias de rutina, ya que son más invasivas y costosas que el uso de testosterona[36,37,38].

CONCLUSIÓN

Se realizó una revisión práctica de la etiología, valoración clínica, diagnóstico y tratamiento del Hipogonadismo Hipogonadotrófico en el varón durante la etapa neonatal, infancia y adolescencia, así como el desafío con su diagnóstico diferencial más frecuente: el Retardo Constitucional del Crecimiento y Desarrollo. Se describen los principales tratamientos de uso actual en la práctica clínica y se enumeran aquellos que se encuentran en investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Stamoua MI, Georgopoulos NA.** Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. Metabolism. 2018; 86:124-34.
2. **Renault CH, Aksglaede L, Wøjdemann D, Hansen AB, Jensen RB, Juul A.** Minipuberty of human infancy - A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development? Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020; 25:84-91.
3. **Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, et al.** Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:675-81.
4. **Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE.** A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4905-7.
5. **Labarta Aizpún JI, Ferrer Lozano M, De Arriba Muñoz A, Vara Callau M.** Retraso Puberal. Pediatr Integral. 2020; XXIV:191-207.
6. **Bay K, Virtanen HE, Hartung S, Ivell R, Main KM, Skakkebaek NE, et al.** Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: effects of age, postnatal hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, and cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4020-7.
7. **Anigstein CR.** Longitud y diámetro del pene en niños de 0 a 14 años de edad. Arch Argent Pediatr. 2005; 103:401-5.
8. **Lopez Dacal J, Castro S, Suco S, Correa Brito L, Grinspon RP, Rey RA.** Assessment of testicular function in boys and adolescents. Clinical Endocrinology. 2023; 1–11.
9. **Grumbach MM.** A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:3122-7.
10. **Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, et al.** Anti-müllerian hormone levels in serum from human foetuses and children: pattern and clinical interest. Mol Cell Endocrinol. 2003; 211:55-63.
11. **Grinspon RP, Rey RA.** Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. Horm Res Paediatr. 2010; 73:81-92.

    Jonsdottir-Lewis E, Feld A, Ciarlo R, Denhoff E, Feldman HA, Chan YM. Timing of Pubertal Onset in Girls and Boys With Constitutional Delay. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106:3693-3703.
13. **Soliman AT, De Sanctis V.** Review: An approach to constitutional delay of growth and puberty. Indian J. Endocrinol Metab. 2012; 16:698-705.

14. **Palmert MR, Dunkel L.** Clinical practice. Delayed puberty. N Engl J Med. 2012; 366:443-53.
15. **Nordenström A, Ahmed SF, Van den Akker E, Blair J, Bonomi M, Brachet C, et al.** Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2022; 186:9-49.
16. **Harrington J, Palmert MR.** Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available tests. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3056-67.
17. **Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, Ballerini MG, et al.** Basal Follicle-Stimulating Hormone and Peak Gonadotropin Levels after Gonadotropin-Releasing Hormone Infusion Show High Diagnostic Accuracy in Boys with Suspicion of Hypogonadotropic Hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2811-8.
18. **Lahlou N, Roger M.** Inhibin B in pubertal development and pubertal disorders. Semin Reprod Med. 2004; 22:165-75.
19. **Gao Y, Du Q, Liu L, Liao Z.** Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2021; 72:633-43.
20. **Castro S, Correa Brito L, Bedecarrás P, Ropelato MG, Keselman A, Cassorla F, et al.** The combination of FSH and markers of Sertoli cell function provides a high accuracy strategy to differentiate central hypogonadism from constitutional delay of puberty in boys: a longitudinal prospective study. Abstracts of the 2023 Pediatric Endocrine Society (PES) Annual Meeting to Hormone Research in Pediatrics. PMID 37494920. DOI10.1159/000531802.
21. **Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al.** Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015; 518:197-206.
22. **Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al.** European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11:547-64.
23. **Gianetti E, Hall JE, Au MG, Kaiser UB, Quinton R, Stewart JA, et al.** When Genetic Load Does Not Correlate with Phenotypic Spectrum: Lessons from the GnRH Receptor (GNRHR). J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1798-807.
24. **Tusset C, Noel SD, Trarbach EB, Silveira LFG, Jorge AAL, Brito VN, et al.** Mutational Analysis of TAC3 and TACR3 Genes in Patients with Idiopathic Central Pubertal Disorders. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012; 56:646-52.
25. **Butz H, Nyírő G, Kurucz PA, Likó I, Patócs A.** Molecular genetic diagnostics of hypogonadotropic hypogonadism: from panel design towards result interpretation in clinical practice. Review. Human Genetics. 2021; 140:113-4.
26. **Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al.** Paediatric and adult-onset male hypogonadism (Primer). Nat Rev Dis Primers. 2020; 5:38.
27. **Hatipoğlu N, Kurtoğlu S.** Micropenis: Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5:217-23.
28. **Comité Nacional de Endocrinología**. Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia. Arch Argent Pediatr. 2009; 107:176-80.
29. **Gottlieb S, Suárez M, Stivel M, Vaiani E.** Mesa 2: Criptorquidia: Controversias Diagnósticas y Terapéuticas Actuales. Rev Argent endocrinol metab. 2009; 46:45-9.
30. **Papadimitriou DT, Chrysis D, Nyktari G, Zoupanos G, Liakou E, Papadimitriou A, et al.** Replacement of Male Mini-Puberty. J Endocr Soc. 2019; 3:1275-82.
31. **Kohva E, Huopio H, Hietamäki J, Hero M, Miettinen PJ, Raivio T.** Treatment of gonadotropin deficiency during the first year of life: long-term observation and outcome in five boys. Hum Reprod. 2019; 34:863-71.
32. **Swee DS, Quinton R.** Congenital hypogonadotrophic hypogonadism: minipuberty and the case for neonatal diagnosis. Front Endocrinol. 2019; 10:97.
33. **Rey RA.** Recent advancement in the treatment of boys and adolescents with hypogonadism. Ther Adv Endocrinol Metab. 2022; 13:1-17.
34. **Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al.** Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Rev. 2019; 40:669-710.
35. **George JT, Veldhuis JD, Roseweir AK, Newton CL, Faccenda E, Millar RP, et al.** Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH increases pulse frequency in men. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E1228-E1236.
36. **Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al.** Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primers. Review. 2019; 5:38.
37. **Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, Kliesch S, Zitzmann M.** Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 86:75-87.
38. **Kohva E, Huopio H, Hietamäki J, Hero M, Miettinen PJ, Raivio T.** Treatment of gonadotropin deficiency during the first year of life: long-term observation and outcome in five boys. Hum Reprod. 2019; 34:863-871.