

Etiologías genéticas del hipogonadismo masculino

Romina P. Grinson (1), Rodolfo A. Rey (1, 2)

1. *Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET), División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA*

rodolforey@cedie.org.ar

2. *Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

La función testicular normal varía de acuerdo con el momento del desarrollo en el que sea evaluada. El abordaje del hipogonadismo masculino debe considerar los cambios ontogénicos en el eje hipotálamo-hipófiso-testicular. Esta revisión cubre las causas genéticas del hipogonadismo masculino, considerando los cambios fisiológicos del eje durante el desarrollo fetal y posnatal.

DESARROLLO NORMAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TESTICULAR

Los testículos se componen de dos compartimentos diferentes: los túbulos seminíferos y el tejido intersticial. En el túbulo seminífero coexisten dos poblaciones celulares: las células germinales, de las cuales surgirán los espermatozoides a partir de la pubertad, y las células de Sertoli, que producen inhibina B y hormona antimülleriana (AMH). El tejido intersticial contiene las células de Leydig, que producen andrógenos y factor insulino-símil 3 (INSL3). La función testicular está regulada principalmente por las gonadotropinas hipofisarias LH y FSH, cuya secreción es inducida por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de origen hipotalámico. Los andrógenos testiculares y la inhibina B ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de LH y FSH. El eje hipotálamo-hipófiso-testicular muestra cambios madurativos específicos en cada uno de sus componentes desde la vida fetal hasta la adultez. A continuación, revisaremos brevemente la ontogenia normal del desarrollo del eje hipotálamo-hipófiso-testicular, pues en ella nos basaremos para describir la etiología, la

fisiopatología y la clínica del hipogonadismo masculino de causa genética.

En el feto humano 46,XY, la diferenciación testicular comienza a finales de la 5ª semana de vida fetal (7 semanas de amenorrea) en forma independiente de las gonadotropinas hipofisarias. Las células de Sertoli se agregan para formar los cordones seminíferos, colonizados luego por las células germinales primordiales de origen extragonadal. Para comienzos de la 6ª semana, las células de Sertoli comienzan a sintetizar AMH, que provoca la regresión de los conductos de Müller, esbozos del útero y las trompas de Falopio. Los conductos de Müller son sensibles a la AMH entre las semanas 7-9, y han completado su regresión en el feto masculino para fines de la semana 10. Las células de Leydig se diferencian durante la semana 7 y comienzan a secretar testosterona en la semana 8, estimuladas por la gonadotropina coriónica humana (hCG). Durante el primer trimestre, los andrógenos son responsables de la diferenciación de los conductos de Wolff en epidídimo, vesícula seminal y conductos deferentes, así como también del desarrollo de la próstata y de la masculinización de los genitales externos (1).

Las neuronas GnRH se forman, junto con las neuronas olfatorias, a nivel de la placoda olfatoria y migran al hipotálamo mediobasal (2). La migración de estas neuronas está regulada por moléculas de adhesión, proteínas de la matriz extracelular y factores de crecimiento y transcripción, como la anosmina (KAL1), el factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF8) y su receptor (FGFR1), la prokineticina y su receptor (PROKR2), el factor

nasal embrionario (NELF) y la helicasa de ADN CHD7 (3). El gonadotropo hipofisario se diferencia entre las semanas 8-10, y el sistema porta-hipotálamo-hipofisario no se establece completamente antes de la semana 11-13. En la segunda mitad de la vida intrauterina, las gonadotropinas hipofisarias del feto toman el comando de la regulación gonadal. La FSH fetal regula la mitosis de la célula de Sertoli y la LH es la principal reguladora de la producción de testosterona, responsable de la segunda fase del descenso testicular y el crecimiento del pene. Tanto la LH como la hCG señalizan a través de un único receptor (LH/CG-R), con siete dominios transmembrana, acoplado a proteína G, presente en las células de Leydig. La INSL3, también regulada por la hCG y la LH, es responsable de la primera fase del descenso testicular durante el primer y el segundo trimestres (4).

Durante todo el período prepuberal —es decir, entre el nacimiento y el comienzo de la pubertad— se observan muy pocos cambios en el eje hipotálamo-hipófiso-testicular. Los túbulos seminíferos muestran el mismo aspecto, sin luz y con células de Sertoli inmaduras. Las células germinales están representadas por espermatogonias que proliferan por mitosis, pero no entran en meiosis, por lo que no se observan espermatoцитos, espermátides

ni espermatozoides. Las típicas células de Leydig persisten por 3-6 meses y luego desaparecen del tejido intersticial del testículo hasta la pubertad. La aparición de los genitales externos no muestra mayores cambios durante este período de la vida.

La secreción de gonadotropinas, transitoriamente baja en la primera semana de vida (5), aumenta en la segunda semana y permanece elevada durante los primeros 3-6 meses (6). La LH estimula la producción de testosterona por la célula de Leydig, mientras que la FSH estimula la proliferación de las células de Sertoli y la secreción de AMH e inhibina B⁷. Posteriormente, las gonadotropinas y la testosterona disminuyen a valores muy bajos o indetectables durante la infancia (Figura 1). Por lo tanto, comparada con la vida fetal y la adultez, la infancia es un período de hipoandrogenismo hipogonadotrófico fisiológico. El volumen testicular tampoco muestra grandes cambios (1-2 cm³), al ser evaluado con el orquidómetro de Prader, un método con baja sensibilidad para detectar cambios pequeños. Por esta razón, el testículo infantil ha sido clásicamente descrito como quiescente. Sin embargo, cuando se presta atención a las células de Sertoli, queda claro que existe una intensa actividad. Estudios morfométricos muestran que el volumen testicular aumenta desde aproximadamente

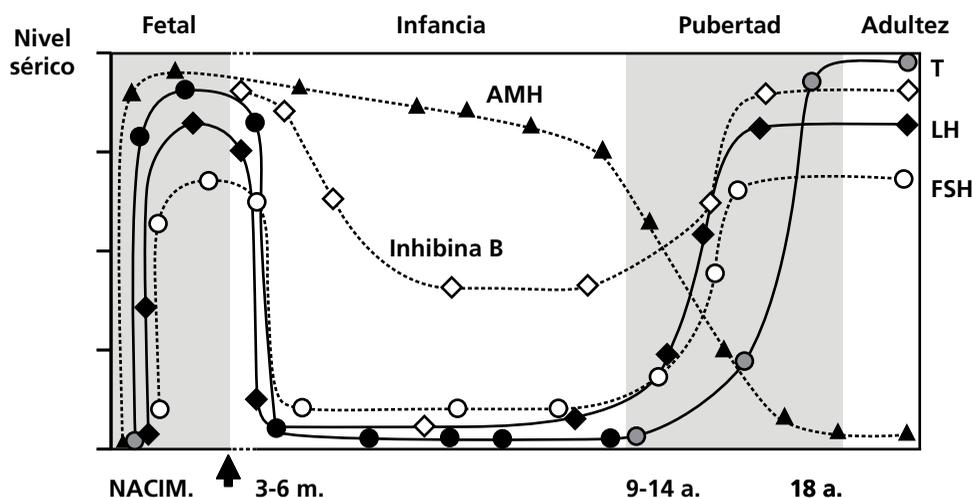


Figura 1. Esquema de los niveles circulantes de las hormonas del eje hipófiso-testicular a lo largo del desarrollo

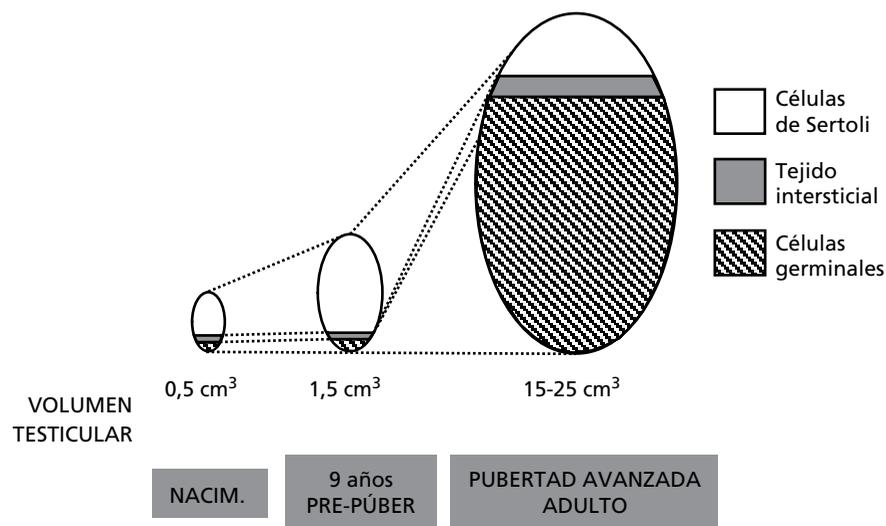


Figura 2. Evolución del volumen testicular a lo largo del desarrollo posnatal. Durante la infancia, el volumen testicular crece moderadamente, debido principalmente al aumento del número de células de Sertoli, que representan el componente mayoritario de las gónadas hasta el inicio de la pubertad. Durante el desarrollo puberal, el volumen testicular aumenta notoriamente, debido principalmente al desarrollo de la espermatogénesis

0,5 cm³ en el primer año de vida a 1,5 cm³ a los 10 años (8), principalmente gracias a la proliferación de las células de Sertoli (Figura 2) (9). La AMH y la inhibina B, marcadores específicos de las células de Sertoli, permanecen altas durante la infancia.

En la pubertad, se reactiva el eje hipotálamo-hipofisario. La actividad de la neurona GnRH está regulada por factores como KISS1 y TAC3. Como resultado, se induce nuevamente la actividad de las células de Leydig. La concentración intratesticular de andrógenos aumenta antes que la concentración sérica de testosterona (10) e induce la maduración morfológica y funcional de las células de Sertoli, que dejan de proliferar. La producción de AMH disminuye (Figura 1) (11) y la secreción de inhibina B aumenta (12). Se desencadena la espermatogénesis puberal: las espermatogonias se diferencian en espermatocitos primarios, que experimentan meiosis y forman espermátides que subsiguientemente maduran a espermatozoides. El diámetro de los túbulos seminíferos aumenta aproximadamente cuatro a cinco veces. Clínicamente, el comienzo de la pubertad está marcado por un volumen testicular de 4 cm³. El subsiguiente aumento del volumen testicular a un

volumen final de 20-25 cm³ ocurre a expensas del desarrollo espermatogénico (Figura 2), que depende de la concentración intratesticular de andrógenos y de la función normal del receptor de andrógenos en las células de Sertoli (13). Durante la senescencia, las células de Leydig y los túbulos seminíferos disminuyen su función.

DEFINICIÓN DE HIPOGONADISMO

Usualmente, el término hipogonadismo se aplica en el adulto para describir la falla testicular asociada a la deficiencia de andrógenos producidos por las células de Leydig. Esta definición clásica no toma en cuenta las potenciales deficiencias en otras poblaciones testiculares, como las células de Sertoli y las células germinales. Una definición más clínicamente abarcadora de hipogonadismo incluye una disminución en la función testicular que puede involucrar una deficiente producción hormonal por las células de Leydig (andrógenos e INSL3) y/o por las células de Sertoli (AMH e inhibina B), y/o una deficiente producción o función espermatogénica.

CLASIFICACIÓN DEL HIPOGONADISMO MASCULINO

Primario (testicular), central (hipotálamo-hipofisario) o combinado

El hipogonadismo en el varón se puede clasificar según el nivel del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que esté primariamente afectado (Tabla I). El hipogonadismo primario ocurre cuando existe una falla originada en el tejido testicular. El hipogonadismo central ocurre cuando la falla gonadal es resultado de una disfunción del pulso generador de GnRH hipotalámico o del gonadotropo hipofisario para secretar LH y FSH. Ciertas patologías pueden afectar concomitantemente el eje hipotálamo-hipofisario y el testículo, produciendo un hipogonadismo combinado. En este caso, la producción hormonal es insuficiente pero a la vez el eje hipotálamo-hipofisario es incapaz de responder con un aumento en la secreción de gonadotrofinas.

Falla testicular generalizada o de una población celular específica

Primariamente, el hipogonadismo puede reflejar una falla concomitante de todas las poblaciones testiculares; en este caso, hay una "falla testicular generalizada o hipogonadismo generalizado" (Tabla I). Alternativamente, solo una de las poblaciones testiculares puede estar primariamente afectada (célula germinal, de Sertoli o de Leydig); en este caso, hay una "falla testicular de una población celular específica o hipogonadismo específico". En estos casos, las otras poblaciones celulares suelen afectarse secundariamente.

Hipogonadismo de comienzo fetal, infantil, puberal, en la adultez o tardío

Las consecuencias clínicas del hipogonadismo masculino dependen del momento del período de la vida en el cual se establece (Tabla I). El hipogonadismo de comienzo en el primer trimestre de la vida fetal provoca anomalías del desarrollo sexual que se manifiestan como genitales femeninos o ambiguos, debido a la ausencia o insuficiencia de la secreción hormonal testicular durante la venta-

na crítica de diferenciación sexual masculina. Es de notar que en pacientes con cromosoma Y, las anomalías del desarrollo sexual se deben siempre a hipogonadismos primarios ya sean generalizados (disgenesias gonadales) o específicos (células de Leydig o de Sertoli).

Si el hipogonadismo fetal, sea primario, central o combinado, se establece en la segunda mitad de la gestación, es decir, cuando los esbozos genitales ya se masculinizaron, provoca micropene y/o criptorquidia, sin ambigüedad genital. Cuando se establece durante la infancia, el hipogonadismo puede no ser diagnosticado hasta la edad puberal, a menos que la función de las células de Sertoli sea evaluada. En la edad puberal, el hipogonadismo puede producir ausencia o detención del desarrollo puberal. Durante la adultez y la senescencia, el hipogonadismo produce infertilidad y/o alteración de las funciones reguladas por andrógenos (actividad sexual, composición corporal, densidad mineral ósea, etc.).

HIPOGONADISMO MASCULINO DE CAUSA GENÉTICA

El hipogonadismo puede ser congénito o adquirido y su etiología puede ser genética o ambiental. En esta revisión solo trataremos los hipogonadismos masculinos de causa genética (Tabla I), algunos de los cuales se ponen de manifiesto en la vida fetal y otros, más tardíamente en la vida posnatal.

I. Hipogonadismo primario de causa genética

I.A. *Hipogonadismo primario de inicio fetal*

El hipogonadismo primario de inicio en el primer trimestre de la vida intrauterina se manifiesta clínicamente de diferente manera según afecte globalmente al testículo o específicamente a una de sus poblaciones celulares.

I.A.1. *Hipogonadismo primario generalizado de inicio fetal*

La falla testicular generalizada, o disgenesia gonadal, se traduce en: a) una falla en la virilización de los genitales externos (genitales externos

Tabla I. Clasificación del hipogonadismo masculino

HIPOGONADISMO PRIMARIO		
	Falla testicular generalizada	Falla de población celular específica
De comienzo fetal	Disgenesia gonadal (*) Síndrome de disgenesia testicular Disruptores endocrinos Síndrome de regresión testicular Torsión testicular	Células de Leydig (*) Hipoplasia/aplasia Defectos esteroideogénicos Mutaciones de INSL3 Células de Sertoli (*) Mutación del receptor de FSH Deficiencia de AMH
De comienzo posnatal	Torsión testicular Orquitis Aneuploidias del par sexual: síndrome de Klinefelter y otras (*)	Células germinales Deleciones del cromosoma Y (*) Mutaciones: CILD1, USP9Y, etc. (*) Quimioterapia
De comienzo tardío	Hipogonadismo de la senescencia	
HIPOGONADISMO CENTRAL		
	Falla testicular generalizada	Falla de población celular específica
De comienzo fetal	Hipogonadismo hipogonadotrófico aislado (*) Síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrófico normósmico, etc. Insuficiencia hipofisaria multihormonal (*)	Células de Leydig (*) Deficiencia aislada de LH Células de Sertoli (*) Deficiencia aislada de FSH
De comienzo posnatal	Hipogonadismo hipogonadotrófico aislado Hipogonadismo central funcional: anorexia nerviosa, hipotiroidismo, hiperprolactinemia, etc. Insuficiencia hipofisaria multihormonal: Tumores del SNC, histiocitosis de Langerhan's	No se conocen
HIPOGONADISMO COMBINADO		
	Falla testicular generalizada	Falla de población celular específica
De comienzo fetal	Síndrome de Prader-Willi (*)	No se conocen
De comienzo posnatal	Mutaciones: DAX1 (*) Irradiación corporal total Irradiación craneana + quimioterapia	No se conocen

(*) Indica hipogonadismo de causa genética

femeninos o ambiguos) y de los derivados de los conductos de Wolff (aplasia o hipoplasia del epidídimo, deferentes y vesículas seminales) y del seno urogenital (aplasia o hipoplasia prostática, meato urinario de desembocadura separada del tracto reproductor), debido a la deficiencia en la producción de andrógenos por las células de Leydig; b) una falla en la regresión de los conductos de Müller (existencia de útero, trompas y fondo vaginal), por una deficiencia en la producción de AMH por las

células de Sertoli, y c) ausencia de células germinales o disminución marcada de éstas, con aumento del riesgo de transformación tumoral (14). El diagnóstico suele hacerse al nacimiento por la existencia de genitales ambiguos de severidad variable. En los casos más leves, puede manifestarse por hipospadias y/o criptorquidia, o aun por esterilidad en un varón con genitales normalmente virilizados. El laboratorio muestra testosterona y AMH por debajo de los valores masculinos normales, con gona-

dotrofinas elevadas (15, 16). Por ello, se lo suele clasificar como hipogonadismo “hipergonadotrófico”. Sin embargo, debe notarse que en la infancia y la prepubertad, hasta el 50% de estos pacientes tiene gonadotrofinas dentro de límites normales (16). En los casos de disgenesia gonadal pura 46,XY, donde no hay tejido testicular alguno, el fenotipo anatómico es totalmente femenino, y el diagnóstico suele hacerse en la edad puberal ya que estas niñas no desarrollan mamas ni tienen menarca. Estrictamente, no debe considerarse dentro de los hipogonadismos masculinos, aunque el cariotipo sea XY.

Las causas genéticas pueden ser (Tabla II y ref. 1): a) aberraciones cromosómicas (deleciones, inversiones, translocaciones) del cromosoma Y que afectan el brazo corto donde se encuentra el gen SRY, mosaicismos (por ejemplo, 45,X/46,XY u otras variantes); b) mutaciones génicas en SRY, CBX2 y MAMLD1 y duplicaciones en el locus DSS presente en Xp21.3-p21.2 DSS –donde mapea el gen DAX1– o en 1p31-p35 –donde mapea WNT4– que afectan exclusivamente la diferenciación testicular; c) mutaciones génicas en otros genes que asocian las anomalías genitales con otras anomalías o con síndromes polimalformativos: SF1, asociado a anomalías suprarrenales; WT1, que se asocia a anomalías renales; SOX9 con malformaciones esqueléticas; DHH, que se asocia neuropatía con minifasciculaciones; XH2, responsable del síndrome ATRX (α -talasemia, retraso mental y dismorfias faciales); DHCR, responsable del síndrome de Smith-Lemli-Opitz, y TSPYL1, asociado con muerte súbita en la infancia.

I.A.2. Hipogonadismo primario específico de células de Leydig de inicio fetal

El hipogonadismo fetal específico de células de Leydig provoca las mismas anomalías de virilización en los genitales externos y en los derivados de los conductos de Wolff y del seno urogenital que la disgenesia gonadal, debido a la falla androgénica, pero no se acompaña de la presencia de derivados müllerianos, ya que la secreción de AMH ocurre normalmente. El diagnóstico clínico-anatómico es similar al descrito para las variantes de disgenesia

gonadal (o sea, desde un fenotipo femenino hasta una leve falla en el desarrollo genital masculino), pero los estudios por imágenes indican la ausencia del útero y trompas. El laboratorio muestra valores bajos de todos los andrógenos en los primeros meses de vida o a partir de la edad puberal. En la infancia, es necesario realizar una prueba de hCG para poner de manifiesto la falla de las células de Leydig, ya que los andrógenos son bajos también en el niño normal (6, 17). La LH puede estar elevada, aunque se normaliza en la infancia avanzada y prepubertad (16). La FSH suele estar normal y la AMH se encuentra en el rango masculino normal o algo elevada (15).

La etiología varía según el defecto hallado (Tabla II y ref. 1): a) la hipoplasia o aplasia de células de Leydig se debe a mutaciones en el receptor de LH/hCG y muestra una respuesta subnormal o ausente de todos los esteroides al estímulo con hCG; b) la hiperplasia suprarrenal lipoidea se debe a mutaciones en la proteína StAR o en el citocromo P450scc, con un perfil esteroideo similar al que se agrega el de una insuficiencia córtico-suprarrenal primaria; c) las mutaciones en los genes del citocromo P450c17, y de la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β -HSD) tipo 2 también afectan a las gónadas y las suprarrenales, provocando cuadros clínicos y perfiles bioquímicos específicos; d) las mutaciones de la P450 óxido-reductasa (POR) y del citocromo b5 afectan también la suprarrenal y pueden asociarse con otras anomalías como el síndrome de Antley-Bixler o con metahemoglobinemia; e) las mutaciones en la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β -HSD) tipo 3 afectan solamente la esteroideogénesis gonadal.

El hipogonadismo específico de células de Leydig causado por mutaciones en el gen del INSL3 no se acompaña de anomalías de la diferenciación sexual. Se han descrito mutaciones del gen del INSL3 en escasos pacientes con criptorquidia¹⁸. La relevancia clínica de este factor aún no ha sido dilucidada.

I.A.3. Hipogonadismo primario específico de células de Sertoli de inicio fetal

El hipogonadismo fetal específico de células de Sertoli puede provocar cuadros distintos según

Tabla II. Causas genéticas del hipogonadismo primario

Presentación clínica	Proteína	Gen	Cromosoma	Herencia	Manifestación clínica adicional
A. Hipogonadismo primario de inicio fetal					
A.1. Generalizado					
Disgenesia testicular 46,XY	SRY	SRY	Yp11.3	De novo	ADS
	CBX2	CBX2	17q25	AR	ADS
	MAMLD1	MAMLD1	Xq28	Ligada al X recesiva	ADS
	¿DAX1?	¿DAX1?	Duplicación DSS (Xp21.3-p21.2)	Ligada al X	ADS
	WNT4	WNT4	Duplicación 1p (1p31-p35)	AD	ADS
	SF1	NR5A1	9q33	AD	ADS Insuficiencia suprarrenal
	WT1	WT1	11p13	AD	ADS Nefroblastoma, síndrome nefrótico
	SOX9	SOX9	17q24.3-25.1	AD	ADS Displasia campomélica
	DHH	DHH	12q31	AR	ADS Polineuropatía con minifasciculaciones
	XH2	ATRX	Xq13	Ligada al X	ADS Talasemia, retraso mental
	DHCR	DHCR	11q12-q13	AR	ADS Sme. Smith-Lemli-Opitz
	TSPYL1	TSPYL1	6q22-q23	AR	ADS Muerte súbita en niños
	DMRT1/ DMRT2 ?	DMRT1/ DMRT2 ?	Delección 9p (9p24)	AD	ADS Retraso mental leve
	Otras disgenesias gonadales		45,X/46,XY Otras anomalías del Y	De novo	ADS Posibles polimalformaciones
A.2. Específico de células de Leydig					
Hipoplasia/aplasia de células de Leydig	Receptor de LH/CG	LHCGR	2p21	AR	ADS
Deficiencia total de esteroides	StAR	STAR	8p11.2	AR	ADS Hiperplasia adrenal lipoidea
	P450scc	CYP11A1	15q23-q24	AR	ADS Hiperplasia adrenal lipoidea
Deficiencia de 17 α -hidroxilasa	P450c17	CYP17A1	10q24.3	AR	ADS Hiperplasia suprarrenal congénita
Deficiencia de 3 β -HSD tipo 2	3 β -HSD tipo 2	HSD3B2	1p13.1	AR	ADS Hiperplasia suprarrenal congénita
Deficiencia de óxido-reductasa	P450 POR	POR	7q11.2	AR	ADS Sme. Antley-Bixler
Deficiencia de citocromo b5	Citocromo b5	CYB5A	18q23	AR	ADS Metahemoglobinemia
Deficiencia de 17 β -HSD tipo 3	17 β -HSD tipo 3	HSD17B3	9q22	AR	ADS
INSL3	INSL3	INSL3	19p13.2		
A.3. Específico de células de Sertoli					
Hipoplasia de cél. Sertoli	Receptor de FSH	FSHR	2p21-p16	AR	
PMDS	AMH	AMH	19p13.3-p13.2	AR	Varón con útero
B. Hipogonadismo primario de inicio posnatal					
B.1. Generalizado					
Sme. Klinefelter			47,XXY y variantes	De novo	Trastornos del lenguaje y conducta
Varón XYY			47,XXY y variantes	De novo	Trastornos de conducta
Varón 46,XX		Translocación SRY Duplicación SOX9 Duplicación SOX3	Yp11.3 17q24.3-25.1 Xq26.3		
B.2. Específico de células germinales					
AZFa, AZFb, AZFc			Y		
Defectos en espermatogénesis en genes autosómicos			Autosomas		

ADS: anomalías de la diferenciación sexual; AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante

su etiología (Tabla II). Las mutaciones en el gen de la AMH provocan la persistencia del útero y trompas de Falopio en varones con genitales externos normalmente virilizados. El cuadro se conoce como síndrome de persistencia de los conductos de Müller (PMDS) y suele ser un hallazgo durante la cirugía por criptorquidia. El cuadro bioquímico se caracteriza por andrógenos y gonadotrofinas normales y AMH anormalmente baja o no detectable (19). Por su parte, las mutaciones en el receptor de FSH no causan anomalías en la diferenciación sexual fetal, ya que la función de las células de Sertoli en el primer trimestre fetal es independiente de la FSH. Como ya hemos descrito, posteriormente la FSH regula la multiplicación de las células de Sertoli, por lo que los pacientes con mutaciones en el receptor de FSH tienen testículos más pequeños y oligospermia (20).

1.B. Hipogonadismo primario de inicio posnatal

Algunos hipogonadismos primarios pueden comenzar a manifestarse recién en la infancia o en la pubertad a pesar de ser de causa genética (Tabla II).

1.B.1. Hipogonadismo primario generalizado de inicio posnatal

Las aneuploidias del par sexual, o sea, la existencia de más de un cromosoma X o Y, suelen asociarse con disfunción testicular primaria de grado variable. En general, las manifestaciones endocrinológicas son inexistentes en la edad pediátrica. Tanto es así que el síndrome de Klinefelter fue descrito en adultos por la existencia de ginecomastia, falta de producción de espermatozoides y aumento de la FSH en varones capaces de producir andrógenos²¹. El cariotipo hallado en primera instancia, que es el más prevalente en estos pacientes, es el 47,XXY. El síndrome de Klinefelter tiene una alta frecuencia, estimada en aproximadamente 1/500 a 1/1000 recién nacidos (22). La criptorquidia es más frecuente en estos pacientes (23-27). El micropene parece ser algo más frecuente (28) en los recién nacidos; sin embargo, la existencia de una deficiencia androgénica en la vida fetal no ha sido comprobada

de modo irrefutable (29-31). La función testicular, reflejada en los niveles de AMH e inhibina B, es normal durante toda la infancia (30, 32) y el inicio del desarrollo puberal, dependiente de andrógenos, también sigue los patrones normales (28). Sin embargo, posteriormente existe una degeneración masiva de las células germinales (33) con una falla progresiva de las células de Sertoli y de las células de Leydig (30, 32). La alteración en la población de células germinales parece deberse principalmente a anomalías en la meiosis provocada por la existencia de más de un cromosoma X, si bien puede detectarse ya un aumento de la apoptosis de las espermatogonias (33). La degeneración de las células germinales y la subsiguiente hialinización de los túbulos seminíferos provocan una disminución del tamaño testicular y mayor firmeza de las gónadas a la palpación. En los casos en los que se encuentra algún foco de espermatogénesis normal, este se origina en clones de espermatogonias que han perdido aleatoriamente uno de los cromosomas X durante la mitosis (34). La falla progresiva de las células de Sertoli se refleja en la caída a valores indetectables de AMH e inhibina B, con un aumento marcado de la FSH. El deterioro de las células de Leydig es más solapado y se manifiesta inicialmente por un aumento en la LH, que logra mantener la testosterona y el INSL3 en valores normales en una proporción de los adolescentes y adultos jóvenes (32, 35-37). Posteriormente, el hipoandrogenismo y la caída de los niveles de INSL3 pueden hacerse manifiestos (24, 36, 37). En resumen, el síndrome de Klinefelter es un hipogonadismo o falla testicular generalizada que se pone de manifiesto claramente durante la pubertad. Otras manifestaciones clínicas no dependientes del entorno hormonal, como los trastornos en la conducta y el lenguaje, suelen detectarse más tempranamente (36, 38).

Los cuadros asociados con mosaicismos (por ej. 47,XXY/46,XY, 47,XXY/45,X/46,XY, etc.) o con líneas puras con más de 2 cromosomas X y 1 o más cromosomas Y (48,XXXYY, 49,XXXXYY, 48,XXYY, etc.) suelen ser agrupados bajo la denominación "variantes de Klinefelter". Los hallazgos físicos y mentales se asocian con la mayor cantidad

de cromosomas supernumerarios. Desde el punto de vista endocrinológico, el cuadro no difiere sensiblemente del síndrome de Klinefelter clásico; se encuentran valores hormonales normales en la infancia y un deterioro progresivo, sin bien más marcado, en la pubertad (32).

El síndrome 47,XYY es casi tan prevalente (1/1000) como el síndrome de Klinefelter, pero estos pacientes raramente consultan por problemas endocrinológicos. En los pocos casos estudiados, la función testicular es normal (35, 39), si bien un hipogonadismo leve ha sido descrito en forma esporádica (40).

El varón XX se caracteriza por tener un fenotipo anatómico masculino normal. El cariotipo es 46,XX, y en la gran mayoría de los casos portan una translocación de un fragmento del cromosoma Y que contiene el gen SRY. La función testicular en estos pacientes es similar a la observada en el síndrome de Klinefelter, con niveles de hormonas testiculares normales en la infancia y comienzo de pubertad, seguidos de un deterioro progresivo al final del desarrollo puberal (15, 41). Los adultos jóvenes muestran un volumen seminal disminuido y azoospermia (42). La deficiencia espermatogénica se debe no sólo a la existencia de 2 cromosomas X que interfieren con la meiosis, sino también a la ausencia de los genes del cromosoma Y involucrados en la espermatogénesis: RBMY, USP9Y, DDX3Y y otros genes putativos de las regiones AZF (43).

I.B.2. Hipogonadismo primario específico de células germinales de inicio posnatal

Numerosos genes autosómicos y de los cromosomas X e Y están involucrados en la espermatogénesis⁴⁴. Las aberraciones cromosómicas que afectan dichos *loci* (por ejemplo, deleciones de AZFa, AZFb, AZFc, etc.) pueden provocar alteraciones en la espermatogénesis, generalmente relacionadas con fallos en la meiosis. Dado que la meiosis recién se pone en marcha en la pubertad, no existe fenotipo alguno en el desarrollo previo. Asimismo, la función endocrina del testículo no se ve afectada, salvo secundariamente, cuando la caída de la inhibina B secundaria a la falla espermatogénica en el adulto conlleva una elevación de la FSH (45).

Las anomalías cromosómicas durante la meiosis pueden explicar una importante proporción de la infertilidad masculina. La azoospermia y la oligozoospermia se asocian frecuentemente con cariotipos anormales, además de las ya discutidas aneuploidias del par sexual. En efecto, las translocaciones autosómicas predominan en las oligozoospermias (46). El mecanismo subyacente implica la asociación de trivalentes o multivalentes con el cuerpo XY durante la meiosis, que provoca un fallo meiótico con la consiguiente degeneración espermatogénica (47).

Dado que las causas genéticas de la azoospermia son tratadas en detalle por el Dr. Rey Valzacchi en este número, no profundizaremos en ellas en esta revisión.

II. Hipogonadismo central de causa genética

El hipogonadismo central, o hipotálamo-hipofisario, de causa genética afecta al individuo a partir del segundo trimestre de la vida fetal. Nunca se acompaña de ambigüedad genital, dado que —como ya explicamos— la masculinización de los genitales ocurre en el primer trimestre cuando la función testicular está bajo regulación de la hCG.

El hipogonadismo central puede afectar todas las funciones testiculares, o sea, ser generalizado, cuando es causado por una alteración génica que afecta (Tabla III): a) la diferenciación, el desarrollo y la migración de las células GnRH; b) la síntesis y acción de GnRH; o c) el desarrollo del gonadotropo. En cambio, afectará inicialmente a una población celular específica (Sertoli o Leydig) cuando la alteración génica afecta la síntesis y secreción de la FSH o LH.

II.A. Hipogonadismo central generalizado (hipogonadismo hipogonadotrófico)

El hipogonadismo central generalizado se caracteriza por signos de deficiencia de LH y de FSH, por lo cual es correcto llamarlo hipogonadismo hipogonadotrófico. La deficiencia de LH provoca una hipoplasia de células de Leydig en la segunda mitad de la vida intrauterina que lleva a un hipoandrogenismo y una disminución en la secreción de INSL3. Dado que el crecimiento peniano y el descenso testicular son andrógeno-dependientes, estos

Tabla III. Causas genéticas del hipogonadismo central (hipotálamo-hipofisario)

Presentación clínica	Proteína	Gen	Cromosoma	Herencia	Manifestación clínica adicional
A. Hipogonadismo central generalizado					
A.1. Diferenciación, desarrollo y migración de las neuronas GnRH					
Sme. Kallmann HH idiopático (IHH) ¹ HH aislado (IHH) ¹	Anosmina	KAL1	Xp22.3	Ligada al X recesiva/ digénica	Anomalías línea media (fisura labiopalatina), malformaciones oreja, ptosis palpebral, malformaciones renales, sinquinesia bimanual, ataxia
	Prokineticina 2	PROK2 (KAL 4)	3p21.1	AD/digénica	
	Receptor de prokineticina 2	PROKR2 (KAL 3)	20p13	AD/digénica	
	Factor nasal embrionario	NELF	9q34.3	Digénica	
Sme. Kallmann HH idiopático (IHH) ¹ HH aislado (IHH) ¹ HH idiopático normósmico (nIHH) ²	FGF8	FGF8 (KAL6)	10q24.32	AD/digénica	Anomalías línea media (paladar hendido, fisura labiopalatina, atresia coanas, defectos cardíacos), defectos pabellón auricular, sordera
	FGFR1	FGFR1 (KAL2)	8p11.2	AD/digénica	
	CHD7	CHD7 (KAL 5)	8q12.1	?	Síndrome CHARGE (coloboma, cardiopatías, atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipoplasia genital, defectos en oído)
A.2. Síntesis y acción de GnRH					
HH aislado (IHH) ¹ sin anosmia HH idiopático normósmico (nIHH) ²	GnRH	GNRH1	8p21.2	AR/digénica	
	Receptor de GnRH	GNRHR	4q21.2	AR/digénica	
	Kisspeptina	KISS1	19p13.3	AR/digénica	
	Receptor de kisspeptina	GPR54 (KISS1R)	1q32	AR/digénica	
	Neuroquinina B/taquiquinina 3	TAC3	12q13.2	AR/digénica	
	Receptor de neuroquinina B	TACR3	4q25	AR/digénica	
A.3. Desarrollo de la adenohipófisis					
IH multihormonal	HESX1	HESX1	3p21.2-p21.1	AD c/ penetrancia incompleta	Displasia septo-óptica
	LHX3	LHX3	9q34.3	AR	Rigidez cervical
	LHX4	LHX4	1q25	?	
	PROP1	PROP1	5q	AR	
A.4. Mecanismo desconocido					
	SOX2	SOX2	3q26.3-q27	AD	Microftalmia, anomalías del SNC
	SOX3	SOX3	Xq26.3	Ligada al X recesiva	Trastornos del aprendizaje
	Leptina	OB	7q31.3	AR	Obesidad mórbida
	Receptor de leptina	OB-R	1p31	AR	Obesidad mórbida
B. Hipogonadismo central con afectación específica					
Síntesis de gonadotropinas					
	Subunidad β de LH	LHB	19q13.3	AR	
	Subunidad β de FSH	FSHB	11p13	AR	

HH: hipogonadismo hipogonadotrófico; IH: insuficiencia hipofisaria; AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante.

¹Algunos autores usan en inglés la abreviatura IHH para "idiopathic hypogonadotropic hypogonadism" mientras que otros la usan para "isolated hypogonadotropic hypogonadism".

²Algunos genes se asocian tanto con hipogonadismo hipogonadotrófico con anosmia (Sme. Kallmann) como con hipogonadismo hipogonadotrófico normósmico (en inglés, nIHH).

pacientes presentan micropene y criptorquidia al nacimiento⁷. Posteriormente, se observará una falta de desarrollo puberal a la edad esperada, es decir, antes de los 14 años en el varón. En casos más leves, la falla gonadotrófica puede pasar inadvertida durante la infancia y manifestarse con un desarrollo puberal que comienza a una edad normal pero evoluciona lentamente, o detenerse. La deficiencia de FSH se refleja en un menor número de células de Sertoli: el volumen testicular es más pequeño y la AMH y la inhibina B están bajas (7, 48, 49).

El hipogonadismo central generalizado (o hipogonadotrófico) puede ser aislado o formar parte de una insuficiencia hipofisaria multihormonal (Tabla III). El hipogonadismo hipogonadotrófico aislado puede asociarse con anomalías en el olfato (síndrome de Kallmann) o no. La presentación clínica es tan heterogénea que hasta se han descrito formas reversibles de hipogonadismo hipogonadotrófico en la vida adulta (50). A continuación describiremos las diversas causas genéticas del síndrome de Kallmann (de causa hipotalámica), del hipogonadismo hipogonadotrófico aislado con olfato normal (de causa hipotalámica o hipofisaria) y del hipogonadismo hipogonadotrófico asociado con la insuficiencia hipofisaria multihormonal (de causa hipofisaria). La nomenclatura usada en la literatura es confusa y contradictoria, sobre todo si tenemos en cuenta las abreviaturas usadas en inglés. Algunos autores usan la abreviatura IHH en inglés para referirse al “hipogonadismo hipogonadotrófico aislado”, es decir, sin anosmia. Otros continúan usando la denominación “hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático” (en inglés, también resulta IHH) para los hipogonadismos de origen hipotálamo-hipofisarios o centrales aunque se conozcan actualmente sus etiologías, y los subclasifican en síndrome de Kallmann y normós-micos (nIHH). En esta revisión, evitaremos estas denominaciones confusas e incorrectas a la luz de los conocimientos actuales.

II.A.1. Anomalías en la diferenciación, el desarrollo y la migración de las células GnRH

Las anomalías en la diferenciación y la migración de las células GnRH conllevan un hipogona-

dismo de causa hipotalámica que suele asociarse —dada su patogenia— con anomalías en el desarrollo del bulbo olfatorio, conformando el síndrome de Kallmann (Tabla III). En estos pacientes, la respuesta hipofisaria a la administración de una sola dosis de GnRH exógena es prácticamente nula, pero su administración en forma continuada con una bomba logra restablecer una secreción pulsátil de gonadotrofinas capaz de regular la función gonadal (51). La resonancia magnética nuclear es útil para poner de manifiesto las anomalías anatómicas de los bulbos olfatorios.

La primera anomalía descrita fue la debida a mutaciones en el gen *KAL1*, que se encuentra en el cromosoma Xp22.3 y codifica para una glucoproteína de la matriz extracelular denominada anosmina-1 (51). Es generalmente transmitida por las mujeres portadoras de la mutación, clínicamente no afectadas. Su amplia participación en otros procesos de la embriogénesis explica en parte algunas de las características clínicas acompañantes como la anosmia/hiposmia, fisura labiopalatina, agenesia dental, malformaciones auriculares, ptosis palpebral, agenesia o malformaciones renales, sinquinesia bimanual y ataxia.

Los genes del factor de crecimiento FGF8 y de su receptor FGFR1 juegan un rol fundamental durante la embriogénesis, controlando la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia celular (52). La afectación de estos genes produce un cuadro clínico donde el hipogonadismo hipotálamo-hipofisario y la anosmia se pueden acompañar de defectos en el pabellón auricular, sordera, pérdida del cartílago nasal, anomalías en los dedos de manos y pies (52, 53) y anomalías en la línea media como paladar hendido, fisura labiopalatina, atresia de coanas y defectos cardíacos. Las mutaciones de FGF8 y FGFR1 son responsables de una proporción de los casos de transmisión autosómica dominante del síndrome de Kallmann y pueden asociarse también con formas de hipogonadismo hipogonadotrófico sin anosmia (54, 55).

La prokineticina 2 (PROK2) y su receptor PROKR2 se expresan en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La PROK2 tiene actividad

quimiotáctica para precursores neuronales. Las mutaciones en estos genes provocan síndrome de Kallmann sin otras manifestaciones (53).

También se han descrito unos pocos casos de mutaciones en el gen *NELF*, que provocan síndrome de Kallmann. El *NELF* funciona como una molécula guía para los axones provenientes de la placoda olfatoria (56). El hallazgo de mutaciones al estado homocigoto, heterocigoto o heterocigoto compuesto en más de uno de los genes de este grupo (*KAL1*, *FGF8*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2* y *NELF*) en un mismo paciente es llamativo y ha llevado a postular una herencia digénica u oligogénica, es decir, que la suma de afectaciones leves de más de uno de los genes sería responsable del fenotipo (56), en tanto que una sola mutación no sería suficiente para desencadenar el cuadro de hipogonadismo.

Finalmente, un trabajo reciente asocia casos de síndrome de Kallmann y casos de hipogonadismo hipogonadotrófico sin anosmia con mutaciones en el gen *CHD7*, una proteína indispensable en las células de la cresta neural. Las mutaciones severas de *CHD7* fueron inicialmente descritas en pacientes con el síndrome *CHARGE*, caracterizado por anomalías de las coanas, cardíacas, del oído interno y de la retina. Se cree que mutaciones menos deletéreas son responsables del cuadro de hipogonadismo central (57).

II.A.2. Anomalías en la síntesis y acción de GnRH

Este grupo de anomalías incluye cuadros de hipogonadismo de causa hipotalámica no asociados a hiposmia/anosmia y de causa hipofisaria (Tabla III) (51). Entre los primeros se encuentran las anomalías en una serie de factores que regulan la síntesis y secreción de GnRH, tales como *KISS1* y su receptor *GPR54*, *TAC3* y su receptor, el gen de la leptina (*OB*) y su receptor y el gen de GnRH. Al igual que en el síndrome de Kallmann, existe una pobre o nula respuesta hipofisaria a la administración de una sola dosis de GnRH, pero su administración con bomba normaliza la secreción de gonadotrofinas (51). La resonancia magnética nuclear es útil para descartar anomalías de los nervios olfa-

torios. En la segunda clase (origen hipofisario), se encuentra el gen del receptor de GnRH. Aquí, la administración de GnRH por bomba es incapaz de restablecer la función del gonadotropo. Para una mejor comprensión, trataremos los factores y sus receptores en forma conjunta.

Si bien el gen que codifica para GnRH era un candidato prioritario en la etiología del hipogonadismo hipogonadotrófico normósmico, las primeras mutaciones en humanos fueron descritas recién en 2009 (58, 59). La transmisión es autosómica recesiva. Las mutaciones en el receptor de GnRH como causa de hipogonadismo hipogonadotrófico normósmico fueron descritas hace más de una década (60, 61) y parecen ser responsables de la mayoría de los casos familiares de hipogonadismo hipogonadotrófico familiar sin anomalías de olfato asociadas. La característica distintiva más consistente en las deficiencias completas del receptor de GnRH es la resistencia a la administración de GnRH pulsátil. En sujetos con una deficiencia parcial, puede existir una respuesta de LH a la administración de GnRH pulsátil, aunque menor a la normal (51). La herencia es autosómica recesiva y se ha descrito en algunos casos cierta correlación entre el genotipo y el fenotipo. Las formas severas se caracterizan por micropene, criptorquidia y ausencia de desarrollo puberal, mientras que en el lado más leve del espectro se encuentra el cuadro de "eunuco fértil" con volumen testicular que supera los 6 cm³, inicia el desarrollo puberal de manera espontánea, aunque puede ser tardíamente, y suele presentar oligozoospermia.

La kisspeptina o metastina es un péptido originalmente conocido por su capacidad antimetastásica en el melanoma, codificado por el gen *KISS1*. Es también producida por el núcleo arcuato y actúa sobre su receptor *GPR54* o *KISS1-R* en el núcleo arcuato y el área preóptica del hipotálamo y es capaz de regular la actividad de la neurona GnRH, principalmente induciendo la liberación, aunque también podría inducir la síntesis de GnRH (51). Hasta el momento, se han descrito mutaciones en el *GPR54*, pero no en *KISS1*, en familias con hipogonadismo hipogonadotrófico. El modo de he-

rencia es autosómico recesivo, por lo que se observa más frecuentemente en grupos étnicos aislados con mayor incidencia de consanguinidad (51, 62, 63).

La neuroquinina B o taquiquinina 3, codificada por el gen TAC3, es un neuropéptido que actúa sobre el receptor NK3R, codificado por el gen TACR3, expresado en la neurona GnRH. La neuroquinina B podría regular la liberación de GnRH. Recientemente, se han descrito mutaciones al estado homocigoto tanto en TAC3 como en TACR3 en familias consanguíneas con miembros afectados por hipogonadismo hipogonadotrófico normósico. Las mutaciones provocan pérdida de función del ligando o de su receptor y el modo de transmisión es autosómico recesivo. En los 2 casos descritos con mutaciones en TAC3, se observó además un ligero retraso mental (64). Los niveles de gonadotrofinas en pacientes con mutaciones en TAC3/TACR3 parecen estar menos afectados que en el resto de los casos de hipogonadismo de causa hipotalámica. Particularmente los niveles de FSH pueden estar dentro de límites normales (51), por lo cual queda por definir si estos pacientes deben clasificarse como “hipogonadismo central generalizado” o como “hipogonadismo central con afectación celular específica”.

II.A.3. Anomalías en el desarrollo y la función del gonadotropo

La adenohipófisis se diferencia a partir de la bolsa de Rathke en el primer trimestre de vida intrauterina por acción de HESX1, entre otros factores. La porción ventral de la bolsa de Rathke, por acción de los factores PITX1, LHX3 y LHX4, da origen a las células α -GSU que luego se diferencian para formar los gonadotropos, tirotropos y lacto-somatotropos. Los factores PROP1, SF1 y GATA2 intervienen en el proceso de diferenciación del gonadotropo (65). Las anomalías en estas vías de diferenciación de la hipófisis dan origen a cuadros de insuficiencia hipofisaria que afectan a una o más líneas celulares (65), que se describen en la Tabla III.

Las mutaciones de HESX1 provocan una insuficiencia hipofisaria multihormonal, usualmente asociada a displasia septo-óptica. Las mutaciones

en LHX3 y LHX4 asocian hipogonadismo hipogonadotrófico a hipotiroidismo central, insuficiencia de hormona de crecimiento y rigidez cervical. Los defectos en PROP1 presentan un cuadro endocrinológico similar, al que puede asociarse una deficiencia de ACTH, sin que haya rigidez cervical ni otra malformación asociada.

II.A.4. Anomalías de mecanismo desconocido

Si bien no se conoce la función de SOX2 y SOX3 en la fisiología normal, las mutaciones en dichos genes son responsables de raros casos de hipogonadismo hipogonadotrófico (Tabla III). En el caso de SOX2, el defecto adenohipofisario está asociado a microftalmia y otros defectos del sistema nervioso central (66), en tanto que en el caso de SOX3, se asocia a defectos en la neurohipófisis y trastornos en el aprendizaje (67).

La leptina, codificada por el gen OB, es un producto de las células adiposas con múltiples funciones. Los niveles de leptina se incrementan justo antes del inicio de la pubertad, por lo que se postula a dicha molécula como un desencadenante de la pubertad (68). Se han detectado mutaciones en OB y su receptor en raros casos de obesidad mórbida de instalación en la infancia. En dichos pacientes se observó además un hipogonadismo hipogonadotrófico, que revierte con la administración de leptina, asociado a deficiencias en TSH y hormona de crecimiento (69, 70).

II.B. Hipogonadismo central con afectación específica

Las gonadotrofinas LH y FSH son glucoproteínas compuestas por una subunidad α común —que comparten también con la hCG y la TSH— y una subunidad β específica. Hasta el momento no se han descrito anomalías de la subunidad α , que teóricamente debería asociar un hipogonadismo hipogonadotrófico a un hipotiroidismo central. En cambio, se han descrito mutaciones en las subunidades β específicas de la LH o de la FSH (Tabla III), que provocan un efecto inicialmente limitado al componente intersticial o al sector tubular, respectivamente. Los niveles de la gonadotrofina no afectada

pueden estar normales o elevados, con lo cual la denominación de hipogonadismo hipogonadotrófico es impropia.

II.B.1. Deficiencia de LH

Existen notorias diferencias entre los cuadros clínicos ocasionados por los defectos en la LH y en su receptor. Como ya vimos, las mutaciones en el receptor de LH/hCG imposibilitan no solo la acción de la LH, sino también de la hCG, que es esencial en el primer trimestre de vida intrauterina para regular la producción de andrógenos por las células de Leydig. Como consecuencia de ello, existe un hipoandrogenismo temprano que produce una falta de virilización del feto XY con el consiguiente fenotipo femenino o ambiguo de los genitales externos. En cambio, las mutaciones de la subunidad β de la LH no tienen consecuencias en la diferenciación sexual temprana, que es guiada por la hCG. Como ya mencionamos, el defecto de LH se pone en evidencia en la segunda mitad de la vida intrauterina, cuando los andrógenos dirigen el crecimiento peniano y el descenso testicular. Los pacientes con mutaciones en la LH β pueden tener micropene y criptorquidia, con falta de desarrollo puberal (71, 72). La LH es baja o indetectable, sin respuesta a la GnRH, pero la FSH suele estar elevada (71). La testosterona y la inhibina B suelen estar en niveles prepuberales. Los testículos responden a la administración prolongada de hCG (73), aumentando la testosterona, la inhibina B y el volumen testicular. La herencia es autosómica recesiva, por lo cual debe haber mutaciones en ambos alelos.

II.B.1. Deficiencia de FSH

Los raros casos de deficiencia aislada de FSH descritos hasta el momento se deben a mutaciones en la subunidad β de la FSH (74, 75). El volumen testicular depende en la infancia esencialmente del número de células de Sertoli. Durante el desarrollo puberal y en la vida adulta, el volumen testicular depende primordialmente de las células germinales. Sin embargo, dado que cada célula de Sertoli puede dar sostén a un número limitado de células

germinales, la hipoplasia de células de Sertoli provoca un volumen testicular disminuido también en el adulto (8, 9, 76). Así, los varones con mutaciones en el gen de la FSH β tienen volumen testicular disminuido tanto en la infancia como luego del desarrollo puberal, que puede ocurrir en forma normal o retrasada. Los niveles de FSH son no detectables, sin respuesta a la GnRH. La inhibina B también está baja y se observa azoospermia. En cambio, la LH está elevada, mientras que la testosterona puede estar en el rango normal-bajo, lo que indica que la FSH juega un rol indirecto en la producción de andrógenos por las células de Leydig. Las mutaciones están presentes en ambos alelos del gen de la FSH β y la transmisión es autosómica recesiva (74, 75).

III. Hipogonadismo combinado de causa genética

En algunos casos están afectados primariamente tanto el eje hipotálamo-hipofisario como los testículos. Así, la producción hormonal testicular insuficiente no se acompaña de una elevación de las gonadotropinas, ya que el eje hipotálamo-hipofisario es incapaz de responder adecuadamente a la falta de la retroalimentación negativa. En general, ni la falla gonadal ni la insuficiencia gonadotrófica son severas, por lo que el desarrollo puberal se inicia pero suele ser lento o incompleto, con un volumen testicular por debajo de lo normal (entre 8 y 12 cm³) y oligospermia o azoospermia. En adolescentes o adultos jóvenes, los niveles de testosterona e inhibina B son bajos y las gonadotropinas aparecen como inadecuadamente normales en lugar de elevarse. Ejemplos de hipogonadismo combinado son el síndrome de Prader-Willi y la hipoplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío (Tabla IV).

El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por retraso mental leve a moderado, talla baja, obesidad severa por hiperfagia y alteraciones en la regulación autonómica. La expresión clínica del hipogonadismo es variable, con posible criptorquidia e infertilidad. Este cuadro resulta de la ausencia de expresión de genes paternos presentes en el cromosoma 15q11-q13, sea por delección de dicha región o por alteraciones en el *imprinting* genético. La herencia no sigue las leyes de Mendel (77).

Tabla IV. Causas genéticas del hipogonadismo combinado

Presentación clínica	Proteína	Gen	Cromosoma	Herencia	Manifestación clínica adicional
Hipogonadismo combinado generalizado					
Sme. Prader-Willi	SNRPN Necdina	SNRPN NDN	15q12	Delección u anomalías imprinting copias paternas	Hipotonía muscular, retraso mental, talla baja, obesidad, manos y pies pequeños
Hipoplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío	DAX1	DAX1	Xp21.3- p21.2	Ligada al X recesiva	Insuficiencia suprarrenal

La hipoplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío asociada a hipogonadismo se ha descrito como consecuencia de mutaciones en el gen DAX1, presente en el cromosoma X. Este gen interviene en el desarrollo tanto de la hipófisis como de las

gonadas y las suprarrenales. Al estar mutado, provoca insuficiencia suprarrenal y un hipogonadismo primario leve que no es compensado por aumento en las gonadotrofinas. La forma de transmisión es la recesiva ligada al X (78, 79).

REFERENCIAS

1. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:221-238.
2. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989; 338:161-164.
3. Cadman SM, Kim SH, Hu Y y cols. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; 67:231-242.
4. Ivell R, Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod* 2003; 9:175-181.
5. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P y cols. Time Course of the Serum Gonadotropin Surge, Inhibins, and Anti-Müllerian Hormone in Normal Newborn Males during the First Month of Life. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4092-4098.
6. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J. Hypophysio-gonadal function in humans during the first year of life. 1. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest* 1974; 53:819-828.
7. Bougnères P, François M, Pantalone L y cols. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2202-2205.
8. Müller J, Skakkebaek NE. Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. *Int J Androl* 1983; 6:143-156.
9. Nistal M, Abaurrea MA, Paniagua R. Morphological and histometric study on the human Sertoli cell from birth to the onset of puberty. *J Anat* 1982; 134:351-363.
10. Pasqualini T, Chemes H, Rivarola MA. Testicular testosterone levels during puberty in cryptorchidism. *Clin Endocrinol* 1981; 15:545-554.
11. Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, Bedecarrás P. AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211:21-31.
12. Bergadá I, Rojas G, Ropelato MG y cols. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clin Endocrinol* 1999; 51:455-460.
13. Rey RA, Musse M, Venara M, Chemes HE. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc Res Tech* 2009; 72:787-795.
14. Chemes H, Muzulin PM, Venara MC y cols. Early manifestations of testicular dysgenesis in children: pathological

- phenotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. *APMIS* 2003; 111:12-23.
15. **Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C y cols.** Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:627-631.
 16. **Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM.** Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3598-3602.
 17. **Forest MG.** Age-related response of plasma testosterone, delta 4-androstenedione, and cortisol to adrenocorticotropin in infants, children, and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:931-937.
 18. **Feng S, Ferlin A, Truong A y cols.** INSL3/RXFP2 signaling in testicular descent. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1160:197-204.
 19. **Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY.** AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11:351-356.
 20. **Huhtaniemi IT.** The role of mutations affecting gonadotrophin secretion and action in disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:123-138.
 21. **Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F.** Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942; 2:615-627.
 22. **Bojesen A, Juul S, Gravholt CH.** Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:622-626.
 23. **Bergadá C, Farías NE, Romero de Behar BM, Cullen M.** Abnormal sex chromatin pattern in cryptorchidism, girls with short stature and other endocrine patients. *Helv Paediatr Acta* 1969; 24:372-377.
 24. **Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E.** Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364:273-283.
 25. **Boisen KA, Kaleva M, Main KM y cols.** Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363:1264-1269.
 26. **Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B y cols.** Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 2008; 300:2271-2276.
 27. **Gottlieb S, Rey RA, Malozowski S.** Klinefelter syndrome and cryptorchidism. *JAMA* 2009; 301:1436-1437.
 28. **Ratcliffe S.** Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999; 80:192-195.
 29. **Ratcliffe SG, Read G, Pan H y cols.** Prenatal testosterone levels in XXY and XYY males. *Horm Res* 1994; 42:106-109.
 30. **Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, Roger M.** Inhibin B and Anti-Mullerian Hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1864-1868.
 31. **Aksglæde L, Petersen JH, Main KM y cols.** High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:345-350.
 32. **Bastida MG, Rey RA, Bergadá I y cols.** Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 67:863-870.
 33. **Aksglæde L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E y cols.** Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:39-48.
 34. **Sciurano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI y cols.** Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod* 2009; 24:2353-2360.
 35. **Aksglæde L, Skakkebak NE, Juul A.** Abnormal sex chromosome constitution and longitudinal growth: serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, luteinizing hormone, and testosterone in 109 males with 47,XXY, 47,XYY, or sex-determining region of the Y chromosome (SRY)-positive 46,XX karyotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:169-176.
 36. **Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S y cols.** Síndrome de Klinefelter en las distintas edades: experiencia multicéntrica. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2010; 47:29-39.
 37. **Wikström AM, Bay K, Hero M y cols.** Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4705-4708.
 38. **Diamond M, Watson LA.** Androgen insensitivity syndrome and Klinefelter's syndrome: sex and gender considerations. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2004; 13:623-640.
 39. **Yoshida A, Miura K, Shirai M.** Cytogenetic survey of 1,007 infertile males. *Urol Int* 1997; 58:166-176.
 40. **Baghdassarian A, Bayard F, Borgaonkar DS y cols.** Testicular function in XYY men. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136:15-24.
 41. **Aksglæde L, Jensen RB, Carlsen E y cols.** Increased basal and pulsatile secretion of FSH and LH in young men with 47,XXY or 46,XX karyotypes. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:803-810.

42. **Aksglæde L, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A.** Low semen volume in 47 adolescents and adults with 47,XXY Klinefelter or 46,XX male syndrome. *Int J Androl* 2009; 32:376-384.
43. **Walsh TJ, Pera RR, Turek PJ.** The Genetics of Male Infertility. *Seminars in Reproductive Medicine* 2009; 27:124-136.
44. **Visser L, Repping S.** Unravelling the genetics of spermatogenic failure. *Reproduction* 2010; 139:303-307.
45. **Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H y cols.** Inhibin B: A Marker for the Functional State of the Seminiferous Epithelium in Patients with Azoospermia Factor c Microdeletions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5618-5624.
46. **Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H y cols.** Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; 11 Suppl 4:1-24.
47. **Sciurano R, Rahn M, Rey-Valzacchi G, Solari AJ.** The asynaptic chromatin in spermatocytes of translocation carriers contains the histone variant γ -H2AX and associates with the XY body. *Hum Reprod* 2007; 22:142-150.
48. **Young J, Chanson P, Salenave S y cols.** Testicular anti-müllerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:724-728.
49. **Young J, Rey R, Couzinet B y cols.** Antimüllerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2696-2699.
50. **Raivio T, Falardeau J, Dwyer A y cols.** Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *N Engl J Med* 2007; 357:863-873.
51. **Brioude F, Bouligand J, Trabado S y cols.** Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:835-851.
52. **Dode C, Leveilliers J, Dupont JM y cols.** Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003; 33:463-465.
53. **Hardelin JP, Dodé C.** The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2 et al. *Sex Dev* 2008; 2:181-193.
54. **Pitteloud N, Acierno JS, Jr., Meysing AU y cols.** Reversible Kallmann Syndrome, Delayed Puberty, and Isolated Anosmia Occurring in a Single Family with a Mutation in the Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1317-1322.
55. **Falardeau J, Chung WC, Beenken A y cols.** Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 2008; 118:2822-2831.
56. **Pitteloud N, Quinton R, Pearce S y cols.** Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 2007; 117:457-463.
57. **Kim HG, Kurth I, Lan F, Meliciani I, Wenzel W, Eom SH, Kang GB, Rosenberger G, Tekin M, Ozata M, Bick DP, Sherins RJ, Walker SL, Shi Y, Gusella JF, Layman LC.** Mutations in CHD7, Encoding a Chromatin-Remodeling Protein, Cause Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83:511-519.
58. **Bouligand J, Ghervan C, Tello JA y cols.** Isolated Familial Hypogonadotropic Hypogonadism and a GNRH1 Mutation. *N Engl J Med* 2009; 360:2742-2748.
59. **Chan YM, de Guillebon A, Lang-Muritano M y cols.** GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *PNAS* 2009; 106:11703-11708.
60. **de Roux N, Young J, Misrahi M y cols.** A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997; 337:1597-1602.
61. **Layman LC, Cohen DP, Jin M y cols.** Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Genet* 1998; 18:14-15.
62. **de Roux N, Genin E, Carel JC y cols.** Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10972-10976.
63. **Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE y cols.** The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty. *N Engl J Med* 2003; 349:1614-1627.
64. **Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M y cols.** TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 2009; 41:354-358.
65. **Cohen LE, Radovick S.** Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 2002; 23:431-442.
66. **Kelberman D, Rizzoti K, Avilion A y cols.** Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *J Clin Invest* 2006; 116:2442-2455.
67. **Woods KS, Cundall M, Turton J y cols.** Over- and under-dosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. *Am J Hum Genet* 2005; 76:833-849.
68. **Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD.** A Longitudinal Assessment of Hormonal and Physical Alterations during Normal

- Puberty in Boys. V. Rising Leptin Levels May Signal the Onset of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1066-1070.
69. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G y cols. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341:879-884.
70. Farooqi IS. Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics. *Semin Reprod Med* 2002; 20:139-144.
71. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW y cols. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326:179-183.
72. Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF y cols. Hypogonadism in a Patient with a Mutation in the Luteinizing Hormone Beta-Subunit Gene. *N Engl J Med* 2004; 351:2619-2625.
73. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA y cols. Luteinizing Hormone Beta Mutation and Hypogonadism in Men and Women. *N Engl J Med* 2007; 357:897-904.
74. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1998; 338:1729-1732.
75. Lofrano-Porto A, Casulari LA, Nascimento PP y cols. Effects of follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin on gonadal steroidogenesis in two siblings with a follicle-stimulating hormone β -subunit mutation. *Fertil Steril* 2008; 90:1169-1174.
76. Rey RA, Campo SM, Bedecarrás P y cols. Is infancy a quiescent period of testicular development? Histological, morphometric, and functional study of the seminiferous tubules of the cebus monkey from birth to the end of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1325-1331.
77. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F y cols. Primary Testicular Dysfunction Is a Major Contributor to Abnormal Pubertal Development in Males with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2262-2268.
78. Lin L, Gu WX, Ozisik G y cols. Analysis of DAX1 (NR0B1) and Steroidogenic Factor-1 (NR5A1) in Children and Adults with Primary Adrenal Failure: Ten Years' Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3048-3054.
79. Bergadá I, Andreone L, Bedecarrás P y cols. Seminiferous tubule function in delayed-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita associated with incomplete hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2008; 68:240-246.

LABORATORIO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

Dra. Graciela Bellagamba
Dra. Susana Ferrarotti
Dra. Claudia Scorzato

EVALUACIÓN DE LA ESTERILIDAD

Espermograma (Morfología Kruger OMS 2010)
Análisis inmunológico: MAR test directo
Selección espermática por swim up y gradiente
Cultivos para gérmenes comunes, Mycoplasma, Ureaplasma y Chlamydia
Bioquímica seminal
Pruebas funcionales: test hipoosmótico
Determinaciones hormonales

Lavalle 550 - CP 6700 - Luján - (B)
Tel. 02323 428893
lablavalle@yahoo.com.ar

A LABORATORIO
ACREDITADO

FUNDACION
BIOQUIMICA
ARGENTINA

