

Hipogonadismo masculino: una clasificación ampliada basada en la fisiología endócrina del desarrollo

Traducción, con autorización de John Wiley & Sons, del artículo "Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach" originalmente publicado por los mismos autores en *Andrology* 1:3-16, 2013, © 2012 American Society of Andrology and European Academy of Andrology.

Rodolfo A. Rey *, Romina P. Grinspon *, Silvia Gottlieb *, Titania Pasqualini **, Pablo Knoblovits ***, Sergio Aszpis ****, Néstor Pacenza *****, Jorge Stewart Usher *****, Ignacio Bergadá *, Stella M. Campo *

* Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET-FEI-División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, C1425EFD Buenos Aires, Argentina

** Sección Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo, Departamento de Pediatría, y *** División de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, C1181ACH Buenos Aires, Argentina

**** División de Endocrinología, Hospital Carlos G. Durand, C1405DCS Buenos Aires, Argentina

***** Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Unidad Asistencial "Dr. César Milstein", C1221ACI Buenos Aires, Argentina

***** Consultorio de Endocrinología del Centro Médico Haedo, B1706DGC Haedo, Argentina

Correspondencia: Dr. Rodolfo Rey, CEDIE, División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Gallo 1330, C1425EFD Buenos Aires, Argentina. E-mail: rodolforey@cedie.org.ar

Resumen

La fisiología testicular normal es el resultado de la función integrada de los compartimientos tubular e intersticial. Los marcadores séricos de la función del tejido intersticial son la testosterona y el factor similar a la insulina 3 (INSL3), mientras que la función tubular puede ser evaluada por el recuento, la morfología y la motilidad espermáticos y los niveles circulantes de hormona anti-Mülleriana (AMH) e inhibina B. La definición clásica de hipogonadismo masculino se refiere a la insuficiencia testicular asociada con la deficiencia de andrógenos, sin tener en cuenta las posibles deficiencias en las poblaciones de células germinales y de Sertoli. Tampoco considera el hecho de que la deficiencia de testosterona sérica basal no se puede equiparar a hipogonadismo en la infancia, ya que las células de Leydig son usualmente inactivas en dicha etapa de la vida. Una definición clínica amplia de hipogonadismo masculino en diferentes períodos de la vida requiere de una consideración global de la fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-testicular y de sus posibles alteraciones a lo largo del desarrollo. En este trabajo, proponemos una clasificación ampliada de hipogonadismo masculino basada

en la fisiopatología del eje hipotálamo-hipófiso-testicular en los diferentes períodos de la vida. Las características clínicas y bioquímicas del hipogonadismo masculino varían en función de:

a) el nivel del eje hipotálamo-hipófiso-testicular afectado inicialmente: central, primario o dual; b) la población de células testiculares inicialmente dañada: disfunción testicular generalizada o disfunción testicular disociada; y c) el período de la vida en que la función gonadal se afecta: fetal o postnatal. En el presente trabajo, destacamos que: la evaluación de la función testicular basal en la infancia y la niñez se basa esencialmente en la evaluación de marcadores de células de Sertoli (AMH e inhibina B); el aumento de las gonadotropinas no debe ser considerado una condición sine qua non para el diagnóstico de hipogonadismo primario en la infancia; y, por último, que la falta de elevación de gonadotropinas en adolescentes o adultos con insuficiencia gonadal primaria puede ser indicativa de un hipogonadismo dual por afectación concomitante de las gónadas y del eje hipotálamo-hipofisario.

Introducción

La fisiología testicular normal es el resultado de la función integrada de los compartimientos tubular e intersticial. A pesar de los limitados conocimientos existentes sobre la fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en los albores de la Endocrinología Reproductiva, pioneros como Albright (1), Heller y Nelson (2) y Hellinga (3) hicieron hincapié en la importancia de considerar ambos compartimientos testiculares y la edad de inicio del trastorno para el correcto diagnóstico y tratamiento del hipogonadismo masculino. Desde entonces, se han logrado avances importantes en el conocimiento de la fisiología y fisiopatología del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, lo cual ha permitido el desarrollo de herramientas útiles para el diagnóstico y tratamiento del hipogonadismo masculino. Los

marcadores séricos más utilizados para evaluar la función del tejido intersticial son la testosterona y, más recientemente, el factor insulino-símil 3 (INSL3), que reflejan la actividad de las células de Leydig. La función tubular puede ser evaluada por el recuento de espermatozoides, su morfología y motilidad, lo cual refleja la fisiología de la población de células germinales, y la determinación sérica de hormona anti-Mülleriana (AMH) y de inhibina B, como marcadores de la función de las células de Sertoli. Sin embargo, el término "hipogonadismo" se aplica más frecuentemente en el varón adulto para describir la insuficiencia testicular asociada con la deficiencia de andrógenos, lo que revela una insuficiente función de células de Leydig sea primaria o secundaria, con menos atención en

posibles deficiencias de las otras poblaciones de células testiculares. Por otra parte, así definido, el término hipogonadismo tampoco considera la ontogenia normal del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. De hecho, en la infancia, la baja producción de andrógenos en condiciones basales no puede ser equiparada a hipogonadismo, ya que las células de Leydig están normalmente quiescentes en dicha etapa de la vida, en la que las células de Sertoli son la población celular más activa del testículo. Así entonces, una definición clínica más amplia de hipogonadismo masculino, aplicable en diferentes períodos de la vida, requiere una

consideración global de la fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-testicular y sus alteraciones a lo largo del desarrollo. En este trabajo, elaboramos una clasificación de hipogonadismo masculino basado en la fisiopatología del eje hipotálamo-hipófiso-testicular en los diferentes períodos de la vida, con un enfoque especial en los periodos fetal y prepuberal. Nuestro objetivo no es hacer una descripción exhaustiva de todas las posibles causas de hipogonadismo, sino proponer una visión amplia para clasificar estas causas utilizando un enfoque basado en la fisiopatología del desarrollo, con ejemplos ilustrativos.

Ontogenia funcional del eje Hipófiso-Testicular

Desarrollo fetal

En el feto masculino, los testículos se diferencian hacia el final de la 5ª semana embrionaria (7 semanas de amenorrea) antes de que los gonadotropos sean funcionalmente activos. Las células de Sertoli secretan AMH, responsable de la regresión de los conductos de Müller. Las células de Leydig secretan andrógenos e INSL3. Los andrógenos inducen la diferenciación de los

conductos de Wolff y la virilización del seno urogenital y de los genitales externos. En esta etapa temprana de la vida, la insuficiencia gonadotrófica no afecta a la diferenciación sexual masculina. Por el contrario, en la segunda mitad de la gestación, la LH y FSH fetales se convierten en los principales reguladores de la fisiología testicular (4). La LH controla la función de las células de Leydig: los andrógenos y el INSL3 son responsables del descenso testicular (5) mientras que los andrógenos

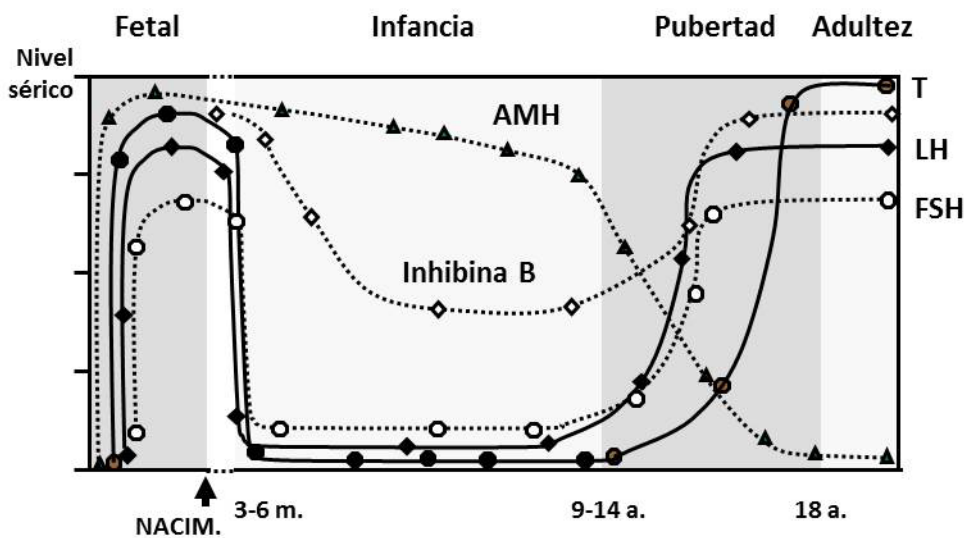


Figura 1A. Ontogenia esquemática de los niveles circulantes de gonadotropinas y hormonas testiculares en varones. Modificado con permiso de: Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010; 73:81-92. Copyright 2010, S Karger AG, Basel. B. Ontogenia esquemática del volumen testicular: los túbulos seminíferos (células de Sertoli + germinales) son siempre los componentes principales de los testículos; desde el nacimiento y durante todo el período prepuberal (es decir, hasta la edad de 9 a 14 años, estadio Tanner 1), el volumen de los túbulos seminíferos depende principalmente de las células de Sertoli, mientras que el aumento ...

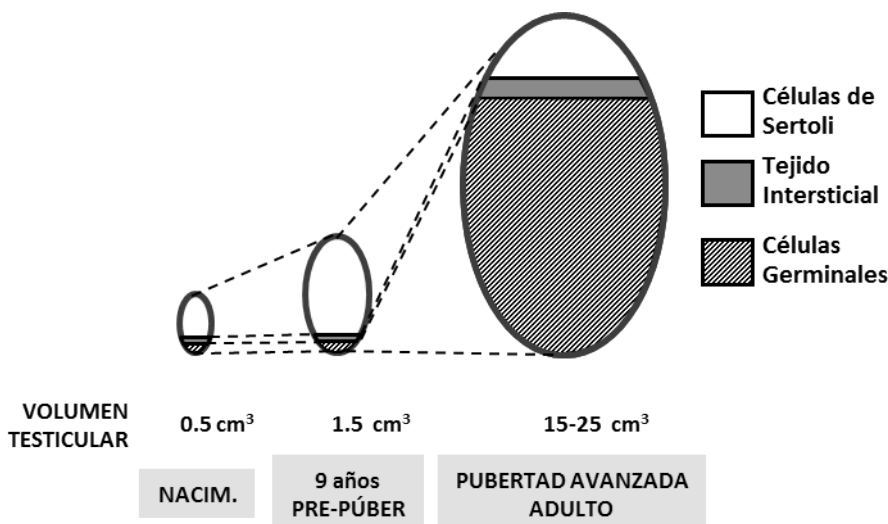


Figura 1B ... significativo del volumen testicular durante el desarrollo puberal (es decir, entre los estadios de Tanner 2 y 5) se debe principalmente a la proliferación de células germinales. Modificado con permiso de: Rey R. Regulation of spermatogenesis. *Endocr Dev*. 2003; 5:38-55. Copyright 2003, S Karger AG, Basel.

tienen también un efecto trófico sobre el tamaño del pene y el escroto. La FSH induce la proliferación de células de Sertoli y la secreción de AMH e inhibina B. En conjunto, estos eventos fisiológicos explican la existencia de micropene, microorquidismo, criptorquidia y/o escroto hipoplásico en recién nacidos con deficiencia gonadotrófica. Fisiológicamente, se observa una disminución de las gonadotropinas y de las hormonas

Infancia

Al nacer, las gonadotropinas y las hormonas testiculares están transitoriamente bajas, pero sus niveles aumentan desde la primera semana de vida (9). Los niveles de gonadotropinas y testosterona se mantienen altos durante 3 a 6 meses, mientras que los de AMH e inhibina B persisten elevados durante toda la infancia (Figura 1 A). En esta etapa de la vida, el eje hipotálamo-hipófiso-testicular se puede evaluar mediante la medición de los niveles séricos basales de gonadotropinas, testosterona, INSL3, AMH e inhibina B. Aunque clínicamente imperceptible por palpación, el tamaño de los testículos aumenta en los primeros meses de la vida (10), principalmente debido a la proliferación de las células de Sertoli (11, 12) (Figuras 1 B y 2). Curiosamente, los niveles elevados de testosterona intratesticular no pueden inducir la meiosis en el testículo fetal y neonatal; esto se debe muy probablemente a la falta de expresión del receptor de andrógenos en las células de Sertoli en dichos períodos del desarrollo (13-16). Posteriormente, la actividad del eje gonadotrófico disminuye sustancialmente y los niveles de testosterona e INSL3 caen. En cambio, la

testiculares hacia el final de la gestación (Figura 1 A).

Las células germinales primordiales son de origen extra-gonadal y migran para entrar a la cresta gonadal donde se incorporan a los cordones seminíferos junto con las células de Sertoli. La diferenciación de las células germinales, su migración y el equilibrio entre la proliferación y la apoptosis de las mismas están regulados por un gran número de factores (6-8).

producción de AMH (17, 18) y de inhibina B (19, 20) persiste activa. Histológicamente, los cordones seminíferos no tienen luz y se encuentran formados por células de Sertoli y espermatogonias que no entran en meiosis; en el intersticio testicular, las células de Leydig típicas desaparecen a partir del 3° al 6° mes (Figura 3).

En resumen, durante la mayor parte de la infancia existe un estado fisiológico de baja producción de gonadotropinas y andrógenos en comparación con las etapas fetal, neonatal, puberal y adulta. Sin embargo, las células de Sertoli se mantienen activas, en clara contraposición con el punto de vista clásico que considera a la infancia como un estado de hipogonadismo (21). Por lo tanto, la función del eje hipotálamo-hipófiso-testicular se puede evaluar mediante la determinación de los niveles séricos basales de AMH e inhibina B. A diferencia de lo que se observa en el adulto, en la infancia los niveles de inhibina B reflejan la actividad de las células de Sertoli aun en ausencia de células germinales (22). Para evaluar la función de las células de Leydig en la infancia es necesario utilizar pruebas de estímulo con hCG.

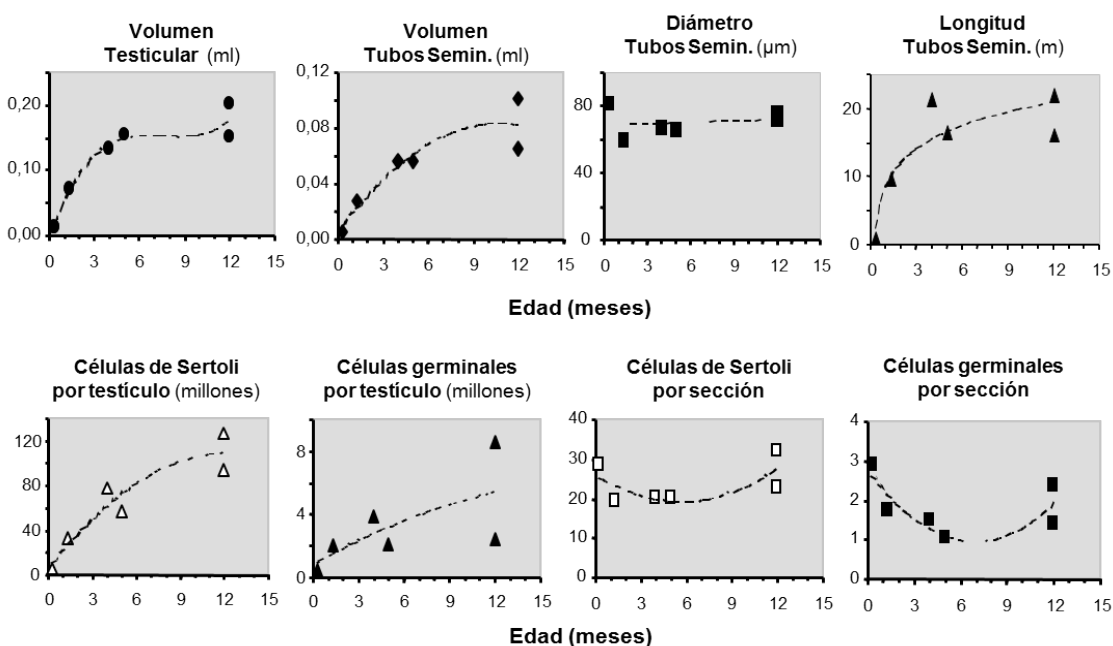


Figura 2. Evolución del volumen testicular, la longitud y el diámetro de los túbulos seminíferos, y del número de células germinales y de Sertoli en el testículo prepuberal del mono Cebus. Reproducido con permiso de: Rey R. The prepubertal testis: a quiescent or a silently active organ? *Histol Histopathol* 1999; 14:991-1000. Copyright 1999, Giménez-Godoy SA, Murcia.

Pubertad y edad adulta

El aumento de la amplitud y de la frecuencia del pulso de las gonadotropinas impulsa el desarrollo puberal de las gónadas. La FSH provoca una nueva ola de proliferación de las células de Sertoli y la LH induce la reaparición de células de Leydig maduras (Figura 3). La concentración intratesticular de testosterona aumenta mucho tiempo antes que en la circulación (23), provocando la maduración de las células de Sertoli que se caracteriza por el aumento en el tamaño celular, el cese de su proliferación (24) y la inhibición de la producción de AMH (25) (Figura 1 A). La proliferación y el posterior aumento del tamaño de las células de Sertoli son probablemente responsables del modesto incremento inicial del volumen de los testículos, signo cardinal del comienzo de la pubertad en los varones: clínicamente, el inicio de la pubertad se define por un volumen testicular ≥ 4 ml. El posterior aumento del

tamaño de las gónadas hasta un volumen final de 15-25 ml depende del desarrollo de la espermatogénesis. Los túbulos seminíferos adquieren una luz y su diámetro se incrementa significativamente (Figura 3). La espermarca generalmente ocurre entre los 12 y 15 años de edad, con un volumen testicular de 10 a 12 ml y un desarrollo en estadio de Tanner 2 a 3, unos 6 meses antes de que ocurra el pico de velocidad de crecimiento puberal (26).

La secreción de inhibina B aumenta durante la pubertad (Figura 1 A), regulada por la FSH y las células germinales (27). Los niveles del adulto se alcanzan ya en el estadio 2 de Tanner (28, 29), en coincidencia con el aumento de la LH en suero y de la testosterona intratesticular. A partir de entonces, los niveles de inhibina B se mantienen constantes hasta el final de la pubertad. La inhibina B es el principal regulador negativo de la secreción de FSH en el varón adulto.

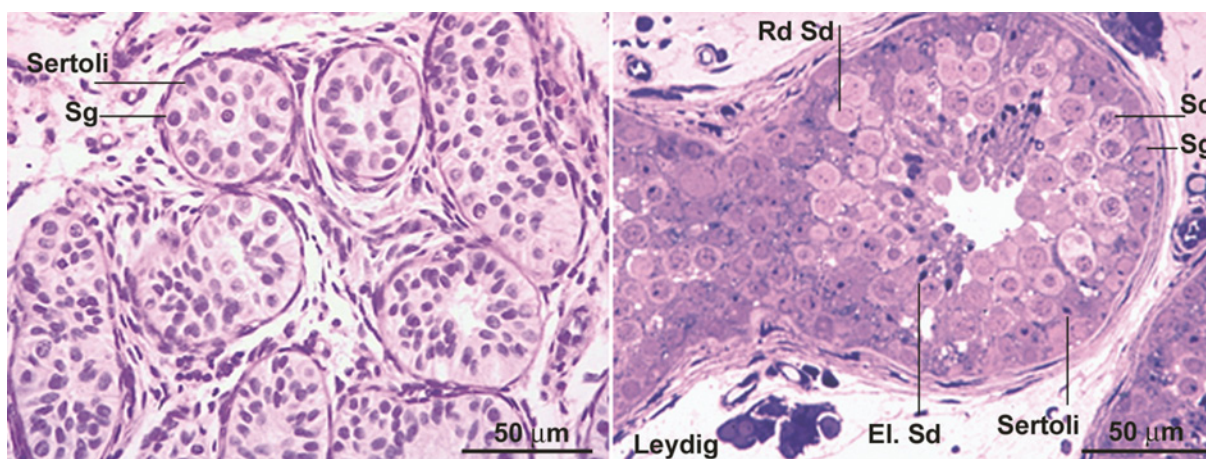


Figura 3. Histología testicular: en el niño prepúber (izquierda): los cordones seminíferos son sólidos y están compuestos principalmente por células de Sertoli; las células germinales se limitan a espermatogonias (Sg) y no hay células de Leydig típicas en el tejido intersticial. Hacia el final de la pubertad y en el testículo adulto (derecha), los túbulos seminíferos son más grandes, con una luz y están poblados principalmente por células germinales, incluyendo las espermatogonias (Sg), espermátocitos (Sc) y espermátidas redondas (Rd) y elongadas (El); se observan células típicas de Leydig en el tejido intersticial.

La adecuada producción espermática por el testículo implica la existencia de una espermatogénesis normal tanto cualitativa como cuantitativamente. El número total de células de Sertoli presentes en el testículo tiene un efecto directo sobre la producción espermática en la vida adulta. Debido a que la proliferación de células de Sertoli es dependiente de FSH, los testículos de los varones con hipogonadismo hipogonadotrófico tienen menos células de Sertoli, lo que conlleva a la existencia de un número reducido de células germinales y a un tamaño gonadal reducido. Sin embargo, la FSH no es absolutamente esencial para que la espermatogénesis se complete cualitativamente: existe producción de espermatozoides, aunque en un número menor, en ausencia de producción o acción de FSH (30).

Para que la meiosis ocurra son necesarios tanto niveles adecuados de testosterona intratesticular como la expresión del receptor de andrógenos en las células de Sertoli (16). La falta de testosterona

provoca una detención en la fase de paquitene de la meiosis I (31). Es de destacar que los niveles de testosterona intratesticulares –no los séricos– regulan la espermatogénesis. De hecho, la administración de testosterona exógena resulta en niveles séricos elevados de andrógenos, pero en una concentración intratesticular insuficiente para inducir la espermatogénesis adulta, lo cual puede ser estimado mediante la medición de AMH en suero (32).

Más allá de la regulación hormonal, la espermatogénesis completa requiere un número cromosómico normal y la expresión de una serie de genes presentes en autosomas y cromosomas sexuales, implicados en el control de la proliferación y apoptosis de las células germinales, el apareamiento de los cromosomas homólogos y la sinapsis, la recombinación homóloga, la integridad genómica y la replicación y reparación del ADN durante la meiosis, y en la remodelación celular, la extrusión citoplasmática, el embalaje de la cromatina y la condensación nuclear durante la espermiogénesis (8).

Definición más amplia de hipogonadismo masculino

En contraste con la definición clásica de hipogonadismo, que se limita a la insuficiente producción de andrógenos aplicable sólo a pacientes adultos, una definición clínica más completa de hipogonadismo debe hacer referencia a la disminución de la función testicular, en comparación con lo que se espera para la edad, que implica una secreción hormonal deficiente por las

células de Leydig (andrógenos, INSL3) y/o un trastorno de la espermatogénesis.

Escapa al objetivo de esta revisión discutir los trastornos reproductivos en hombres eugonadales, por ejemplo la azoospermia obstructiva, la disfunción eréctil de causa no endocrina, la epididimitis, la prostatitis, etc.

Clasificación de hipogonadismo masculino basada en la fisiología del desarrollo

El hipogonadismo masculino se puede clasificar de acuerdo a:

- a) el nivel del eje hipotálamo-hipófiso-testicular inicialmente afectado,
- b) la población de células testiculares inicialmente deteriorada,
- c) el período de la vida en que la función gonadal se afecta.

Hipogonadismo hipotálamo-hipofisario (Central), testicular (Primario) o mixto (Dual)

El hipogonadismo hipotálamo-hipofisario (o central) se caracteriza por una insuficiencia testicular debida a un trastorno central que afecta al generador de impulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámico o al gonadotropo hipofisario (33). Por lo general se llama hipogonadismo hipogonadotrófico, pero veremos que el hipogonadismo central no siempre es hipogonadotrófico.

El hipogonadismo testicular (o primario) se refiere a la condición en la que el testículo se ve afectado inicialmente. Debido a que falla el retrocontrol negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario, con una elevación consiguiente de la FSH y/o la LH después de la pubertad, esta condición se conoce generalmente como hipogonadismo hipergonadotrófico. Sin embargo, esta regla no se aplica a todos los casos de hipogonadismo primario, como veremos a continuación.

Por último, ciertos trastornos pueden afectar tanto el eje hipotálamo-hipofisario como a los testículos de forma concomitante y provocar un hipogonadismo dual. En estos casos, la falla testicular no es exclusivamente una consecuencia de la deficiencia de las gonadotropinas.

Insuficiencia testicular generalizada o disociada

El hipogonadismo primario, central o dual puede reflejar el deterioro concomitante de todas las poblaciones de células testiculares, es decir, una "insuficiencia testicular o hipogonadismo generalizado". Por el contrario, cuando sólo un compartimento testicular (túbulos seminíferos o tejido intersticial) o sólo una población de células (de Leydig, de Sertoli o células germinales) se ven afectadas inicialmente, hay una "insuficiencia testicular o hipogonadismo disociado".

Hipogonadismo de inicio fetal, infantil, puberal o en la adultez

Las consecuencias clínicas del hipogonadismo masculino dependen de la etapa de la vida en la cual la función del testículo se afecta. El hipogonadismo fetal establecido en el 1° trimestre de la gestación provoca un trastorno del desarrollo sexual (DSD, por sus siglas en inglés correspondientes a Disorders of Sex Development); estos pacientes se presentan con genitales ambiguos o femeninos, debido a los niveles insuficientes de hormonas testiculares durante la ventana crítica de la diferenciación sexual masculina (34). La disgenesia gonadal es un ejemplo de la falla gonadal generalizada, mientras que la aplasia/hipoplasia de células de Leydig y los defectos en las enzimas esteroidogénicas son formas disociadas de hipogonadismo establecido en la vida fetal temprana. Como se señaló anteriormente, el hipogonadismo central no puede dar lugar a la ambigüedad genital, ya que la función de las células de Leydig en el 1° trimestre de la vida fetal es regulada por la hCG placentaria. El hipogonadismo primario, central o dual establecido en el 2° trimestre de la gestación da lugar típicamente a micropene y criptorquidia en un varón sin ambigüedad genital.

Debido a que el eje hipotálamo-hipófiso-testicular permanece activo durante 3-6 meses después del nacimiento (35, 36), este período representa una ventana de oportunidad para establecer el diagnóstico de hipogonadismo (37). A partir de entonces, la función hipotálamo-gonadotrófica normalmente disminuye en el niño. La actividad androgénica de los testículos se vuelve tan baja que es clínicamente imperceptible y la actividad proliferativa de las células de Sertoli y las células germinales no provocan cambios clínicamente evidentes en el volumen testicular, como se explicó anteriormente. Por lo tanto, el hipogonadismo masculino puede pasar desapercibido cuando se ha establecido durante la infancia. La condición debe sospecharse

y buscarse activamente (por ejemplo, mediante la medición de AMH o inhibina B en condiciones basales, o testosterona en respuesta a la estimulación con hCG); de lo contrario el diagnóstico se retrasa hasta la edad puberal.

A la edad de la pubertad, el hipogonadismo se caracteriza por la ausencia o la detención del desarrollo. Debido a la insuficiencia androgénica, las características sexuales secundarias no se desarrollan, las proporciones del cuerpo son típicamente eunucoideas (relación entre segmento superior/inferior del cuerpo <1, con una braza que supera en 6 cm la estatura), la voz sigue siendo aguda, la edad ósea se retrasa, y el

la detención de la espermatogénesis.

Cuando el hipogonadismo se establece en la edad adulta, las características más comunes que reflejan la deficiencia de andrógenos son la disminución de la libido, la impotencia y la oligo- o azoospermia. Otros hallazgos pueden ser la fatiga, la pérdida de masa ósea y muscular, el aumento de la masa grasa y los trastornos metabólicos relacionados, así como el deterioro de las funciones cognitivas. En un porcentaje de hombres de mayor edad, se desarrolla una deficiencia androgénica leve, que presenta síntomas similares a los del hipogonadismo en hombres jóvenes. El síndrome se ha llamado hipogonadismo de inicio tardío (38).

Hipogonadismo fetal

Hipogonadismo Fetal Primario

Hipogonadismo Fetal Primario con "disfunción testicular generalizada"

Disgenesia gonadal con desarrollo de genitales femeninos o ambiguos

El hipogonadismo fetal con disfunción testicular generalizada (DSD disgenética) resulta de la anormal morfogénesis o diferenciación gonadal en el primer trimestre de la vida fetal (34). Independientemente de su etiología (Tabla 1), la disgenesia gonadal puede ser completa, parcial o leve. Los pacientes con gónadas tipo cintilla o "streak" y genitales internos y externos femeninos representan la llamada disgenesia gonadal pura o completa. Las gónadas tipo cintilla no secretan hormonas testiculares. Estas niñas suelen buscar asistencia médica debido a la ausencia de desarrollo puberal. La disgenesia testicular parcial puede presentarse con distintos grados de hipovirilización de los genitales externos y de los derivados Wolffianos, así

como con criptorquidia, lo cual refleja una disfunción de las células de Leydig, junto con la persistencia de los derivados müllerianos, lo cual refleja una disfunción de las células de Sertoli. La severidad del fenotipo depende de la cantidad de tejido testicular funcional (34). La regresión testicular en la segunda mitad de la vida fetal, después de que ya se ha producido la virilización de los genitales, se manifiesta por micropene y escroto hipoplásico. En todos los casos, tanto la AMH, como la inhibina B y la testosterona son indetectables en plasma, en tanto que las gonadotropinas están elevadas en los primeros meses/años después del nacimiento o en la edad puberal y adulta (21, 39, 40). Sin embargo, la LH y la FSH pueden caer dentro del rango prepupal normal a mediados de la niñez (40).

En los niños con hipospadias aislado pero con pene de tamaño normal y con testículos descendidos, la AMH, la inhibina B y la testosterona son normales, lo que indica que no hay hipogonadismo (41). **(ver tabla 1 siguiente página)**

VII Congreso Argentino de Andrología
4 - 5 y 6 de Junio 2015

Invitados extranjeros:
Dr. Mario Brasesco (España)
Dr. Gustavo Doncel (USA)
Dr. Farid Saad (Alemania)
Dr. Pablo Visconti (USA)
Dr. Jacques Young (Francia)

SAA
Sociedad
Argentina de
Andrología

Tabla 1. Hipogonadismo masculino de inicio fetal

		Genitales	Infancia					Pubertad-Adultez						
			LH	FSH	T	AMH	Inh B	LH	FSH	T	AMH	Inh B	Espem.	
Hipogonadismo Primario	Falla gonadal generalizada													
	Disgenesia gonadal Defectos cromosómicos: <i>Deleciones de 9p</i> <i>XXXY, XXY, otros mosaicismos</i> Mutaciones génicas: <i>SRY, CBX2, MAMLD1, SF1, WT1, SOX9, DHH, XH2, DHCR, TSPYL1, etc.</i> Disruptores endocrinos	Femeninos o hipovirilizados	N-A	N-A	B-ND	B-ND	B-ND	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Azoosp.	
	Testículos evanescentes Torsión testicular	Micropene, Escroto vacío	N-A	N-A	B-ND	B-ND	B-ND	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Azoosp.	
	Síndrome de Klinefelter, Varón XX	Masculinos	N	N	N	N	N	A	A	N-B	B-ND	B-ND	Azoosp.	
	Falla gonadal disociada													
	Células de Leydig Hipoplasia/aplasia: <i>Mutación LH/CG-R</i> Defectos esteroideogénicos: <i>CYP11A1, CYP17A1, HSD3B2, POR, CYP5A o HSD17B3</i>	Femeninos o hipovirilizados	N-A	N	B-ND	N-A	N	A	A	B-ND	N-A	B-ND	Azoosp.	
	Mutaciones de INSL3	Criptorquidia	N	N	N	N	N	N	N-A	N		N-B	Oligosp.	
	Células de Sertoli													
	Mutaciones de FSH-R	Testículos pequeños	N	N	N	B	B	N	A	N	B	B	Oligosp.	
	Mutaciones de AMH	PMDS	N	N	N	ND	N	N	N	N	ND	N	N	
Hipogonadismo Central	Falla gonadal generalizada													
	Insuficiencia hipofisaria multihormonal: Defectos en el desarrollo hipofisario: Mutaciones de <i>HESX1, LHX3, LHX4 o PROP1</i> <i>Displasia Septo-óptica, etc.</i>	Micropene, Criptorquidia	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.	
	Hipogonadismo central aislado: Normósmico: Mutaciones de <i>GnRH, GnRH-R, Kiss1, GPR54, TAC3 o TACR3</i> Anósmico: Mutaciones de <i>KAL1, PROKR2, PROKR2 o NELF</i> Sindrómico: Mutaciones de <i>FGF8, FGFR1 o CHD7</i>	Micropene, Criptorquidia	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.	
	Falla gonadal disociada													
	Insuficiencia hipofisaria multihormonal: Defectos en el desarrollo hipofisario: Mutaciones de <i>LHX4</i>	Testículos pequeños	N	B	N	B	B	N	B	N		B		
	Hipogonadismo central aislado: Mutaciones de <i>TAC3 o TACR3</i>	Micropene, Criptorquidia	B	N	B	N	N	B	N	B		B	Oligosp./azoosp.	
	Mutaciones de <i>LHβ</i>	Micropene, Criptorquidia	B	N	B	N	N	B	A	B	A		Oligosp./azoosp.	
	Mutaciones de <i>FSHβ</i>	Testículos pequeños	N	B	N			A	B	N			Oligosp./azoosp.	
	Hipogonadismo Mixto o Combinado	Falla gonadal generalizada												
		Síndrome de Prader-Willi Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X	Micropene, Criptorquidia	B-N	B-N	B-N	B	B	N	N	B	B	B	Oligosp./azoosp.

B, N, A: Bajo, Normal, Alto en comparación con los niveles de referencia masculinos para la edad. ND: no detectable.

Disgenesia gonadal leve: síndrome de Klinefelter, varón XX, trisomía 21

Las aneuploidías autosómicas o de los cromosomas sexuales se caracterizan por la presencia de disgenesia testicular leve que no afecta a la virilización fetal (Tabla 2). Las aneuploidías de los cromosomas sexuales mejor conocidas son el síndrome de Klinefelter y sus variantes, caracterizadas por la presencia de dos o más cromosomas X asociados con uno o más

cromosomas Y. La primera señal de disgenesia testicular es la existencia de una marcada reducción o incluso la ausencia de células germinales a partir del nacimiento (42, 43). Mientras que la existencia de una disfunción de células de Leydig en los recién nacidos sigue siendo controvertida, la función de las células de Sertoli es normal durante toda la infancia (44).

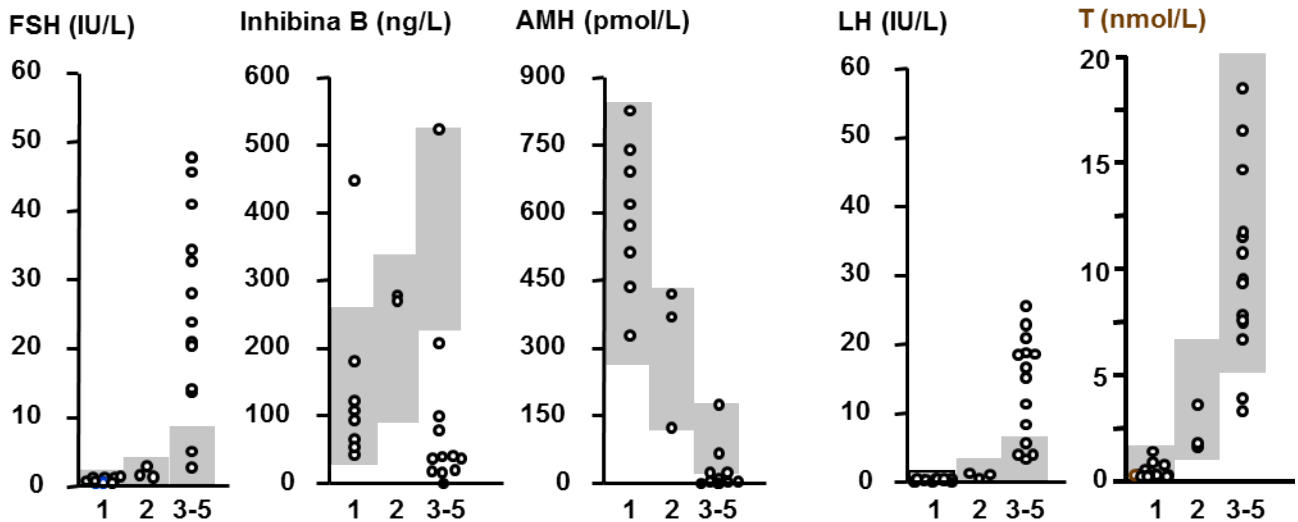
Tabla 2. Hipogonadismo masculino de inicio postnatal

		Infancia					Pubertad-Adulthood					
		LH	FSH	T	AMH	Inh B	LH	FSH	T	AMH	Inh B	Espem.
Hipogonadismo Primario	Falla gonadal generalizada											
	Orquitis	N	N	B-ND	B-ND	B-ND	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Oligosp./azoosp.
	Torsión o traumatismo testicular											
	Síndrome de Down	N-A	N-A	N-B	N-B	N-B	A	A	B	B	B	Azoosp.
	Varicocele	N	N	N	N	N	N-A	N	N-B	N	N	Teratozoosp./asthenozoosp.
	Enfermedades crónicas: <i>Granulomas, amiloidosis, fibrosis quística, insuficiencia renal</i>						A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Oligosp./azoosp.
	Hipogonadismo de comienzo tardío	No corresponde					N-A	N-A	B		B	
	Falla gonadal disociada											
	Deleciones del cromosoma Y: <i>AZF</i>	N	N	N	N	N	N	A	N		B	Oligosp./azoosp.
	Mutaciones génicas: <i>CILD1, USP9Y, etc.</i>											
Quimioterapia	N	N	N-B		N-B	N-A	A	N-B		B	Oligosp./azoosp.	
Radioterapia abdómino-pelviana												
Tratamientos farmacológicos: <i>espirolactona, ketoconazol</i>	N	N	N-B			N-A	N-A	B			Oligosp.	
Hipogonadismo Central	Falla gonadal generalizada											
	Lesiones hipofisarias y del SNC: Tumores, histiocitosis, traumatismos, etc.	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.
	Hipogonadismo central funcional: Enfermedades crónicas: Acromegalia, Hipotiroidismo Abuso de drogas o alcohol						B-N	B-N	B		B	Oligosp./azoosp.
Hipogonadismo Combinado o Mixto	Falla gonadal generalizada											
	Radioterapia craneana + Quimioterapia Intoxicación con plomo Consumo de marihuana Irradiación corporal total	B-N	B-N	B-N	B	B	B-N	B-N	B	B	B	Oligosp./azoosp.

N, A: Bajo, Normal, Alto en comparación con los niveles de referencia masculinos para la edad. ND: no detectable.

En el inicio de la pubertad, la degeneración de las células germinales se incrementa significativamente (43). Pueden existir escasos focos de células germinales que entran en meiosis y producen espermatozoides en pacientes con síndrome de Klinefelter; estas células germinales tienen un cariotipo normal (45). En estos casos, la recuperación espermática puede tener éxito y llevar a la paternidad. Los niveles de gonadotropinas y de hormonas testiculares permanecen normales en los niños hasta la pubertad en estadio 3 de Tanner (Figura 4).

Posteriormente, la función de las células de Sertoli se deteriora, lo que resulta en niveles de AMH e inhibina B muy bajos o indetectables, en coincidencia con una elevación de la FSH (44). Los niveles de testosterona pueden llegar al rango normal de los adultos, pero la LH suele estar elevada, lo que probablemente indica una insuficiencia primaria de las células de Leydig (46), progresando con frecuencia a un hipoandrogenismo evidente que requiere la administración de testosterona exógena (47).



Desarrollo puberal (estadios de Tanner)

Figura 4. Los niveles circulantes de gonadotropinas, hormonas de las células de Leydig (T: testosterona) y hormonas de las células de Sertoli (AMH e inhibina B) en los pacientes masculinos pediátricos con síndrome de Klinefelter agrupados según su desarrollo puberal (estadios de Tanner). Las áreas sombreadas representan los rangos normales para cada estadio de Tanner. Reproducido con permiso de 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 (Oxf) 2007; 67:863-870. Copyright 2007, Blackwell Publishing Ltd.

La situación es similar en varones XX, que tienen niveles séricos de hormonas en el rango masculino normal en la infancia (48). Luego, las células germinales no logran progresar a través de la meiosis y entran en apoptosis en la pubertad, lo que conduce a una reducción del volumen testicular y azoospermia. La secreción de testosterona es más frecuentemente sub-normal y las gonadotropinas están elevadas en el adulto (49, 50).

Otra aneuploidía con hipogonadismo primario y disfunción testicular generalizada es la trisomía 21

(síndrome de Down). Sin embargo, la situación es diferente en esta aneuploidía autosómica ya que tanto el compartimiento tubular como el intersticial se ven afectados en una alta proporción de los pacientes desde la primera infancia, lo que queda demostrado por los bajos niveles de AMH (Figura 5) y testosterona, con FSH y LH elevadas. En la pubertad, la testosterona alcanza niveles bajos del rango normal, pero con LH alta lo cual indica una disfunción de las células de Leydig compensada (18). Los adultos son infértiles debido a la disminución de la espermatogénesis (51).

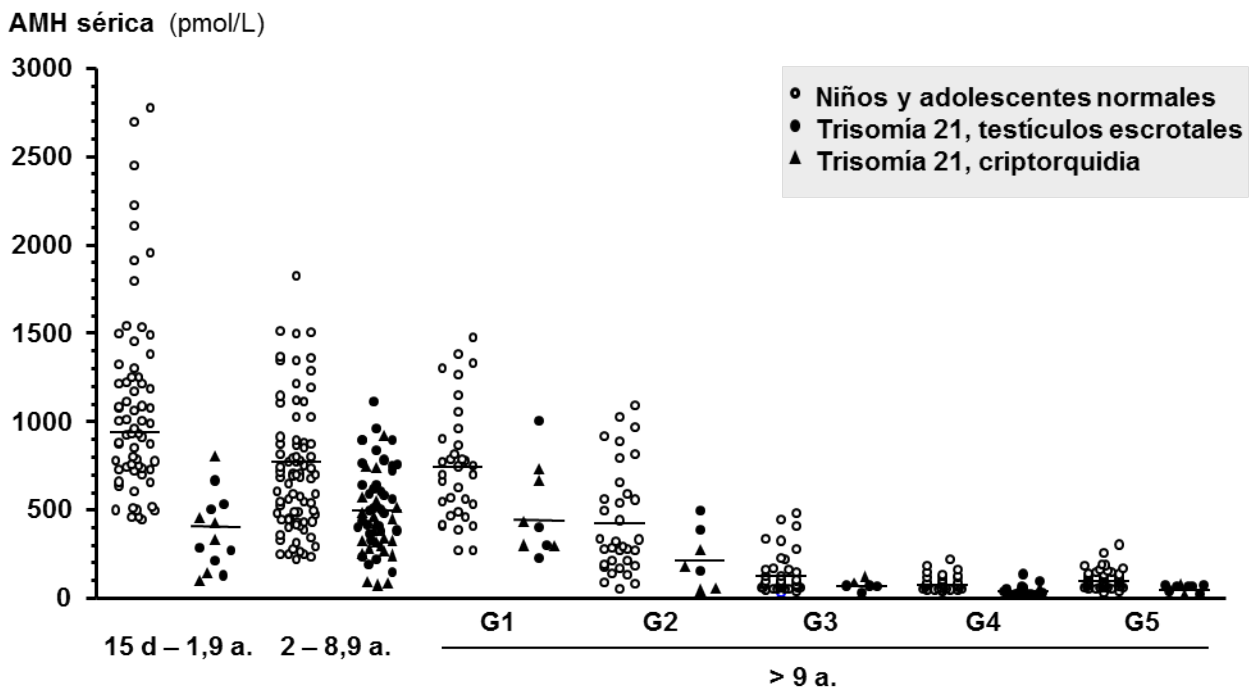


Figura 5. Niveles séricos de AMH en varones con trisomía 21 en comparación con varones normales de la misma edad. Las líneas negras representan las medianas. Reproducido con permiso de: Grinspon RP, Bedecarrás P, Ballerini MG y cols. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. Int J Androl 2011; 34:e487-e498. Copyright 2011 European Academy of Andrology y los autores.

Criptorquidia

La criptorquidia no es una patología en sí misma, sino un signo clínico con muchas etiologías posibles. Puede ser consecuencia de un hipogonadismo primario con "disfunción testicular generalizada" o con "disfunción específica de células de Leydig" (por ejemplo, mutaciones de INSL3 (5)), y también de un hipogonadismo central, o incluso ser el resultado de defectos anatómicos de la región inguinal o de la pared abdominal no asociados con hipogonadismo.

La AMH (52) y la inhibina B (53, 54) pueden hallarse en bajas concentraciones, que reflejan una disfunción de las células de Sertoli, mientras que las gonadotropinas suelen estar en el rango alto de la normalidad o ligeramente elevadas en los primeros meses después del nacimiento (40, 53); aunque disminuyen a niveles normales durante la infancia, pueden aumentar de nuevo desde el inicio de la pubertad (40). La AMH y la inhibina B son normales en los recién nacidos criptóquidos con defectos de la pared abdominal o de la región inguinal o con defectos de INSL3. Los niveles de AMH e inhibina B son bajos en pacientes con hipogonadismo central, como veremos a continuación (32, 55-57).

La criptorquidia bilateral con gónadas no palpables debe distinguirse de la anorquia. Los recién nacidos con anorquia congénita pueden tener micropene, lo que refleja la falta de testosterona en la segunda mitad de la vida fetal. En pacientes anórquidos, la AMH, la inhibina B, el INSL3 y la testosterona son indetectables y no responden a la estimulación con gonadotropinas. La FSH y LH están elevadas en los primeros meses o años de vida, pero luego disminuyen, incluso a niveles prepuberales normales en muchos casos, para luego volver a aumentar a niveles extremadamente altos en la pubertad (40). En la anorquia adquirida, los niveles de gonadotropina están por lo general dentro de los niveles normales en la infancia, pero se pueden observar una respuesta aumentada a la estimulación con GnRH.

Hipogonadismo Fetal Primario con disfunción específica de las células de Leydig: deficiencia de andrógenos

Cuando la disfunción gonadal fetal afecta inicialmente sólo las células de Leydig, por ejemplo, las mutaciones del receptor LH/CG o defectos en las enzimas esteroideogénicas (Tabla 1), la insuficiencia en la producción de andrógenos provoca una hipovirilización de los genitales y criptorquidia. En cambio, hay una regresión completa de los conductos de Müller debido a que la secreción de AMH por las células de Sertoli es normal. Las pacientes no tienen útero y la vagina es corta con un extremo ciego. Al igual que en los casos de disgenesia gonadal completa, estas mujeres suelen buscar atención médica debido a la ausencia de desarrollo puberal. La testosterona sérica es indetectable (58), pero la AMH está en el rango masculino (48). Los defectos menos graves de las células de Leydig pueden presentar virilización aunque insuficiente (micropene y criptorquidia). La testosterona

está siempre en el rango masculino (48). Los niveles de gonadotropinas pueden estar elevados en cierta medida en los primeros meses de vida, pero por lo general son normales durante la infancia. Este es otro ejemplo en el que el hipogonadismo primario no es hipergonadotrófico antes de la pubertad. En los raros casos reportados donde las gónadas están todavía presentes después de la aparición de la pubertad, las gonadotropinas están por lo general elevadas, con un claro predominio de los niveles de LH (58).

Hipogonadismo Fetal Primario con disfunción específica de las células de Sertoli

Deficiencia de AMH

Los defectos en la AMH provocan el síndrome de persistencia de los conductos de Müller (PMDS, por sus siglas en inglés), también conocido como síndrome del varón con útero (Tabla 1). Estos niños están por lo demás normalmente virilizados, lo que refleja una función normal de las células de Leydig. La persistencia del útero y las trompas de Falopio suele ser un hallazgo inesperado en la cirugía de estos pacientes que se operan por una supuesta hernia o por criptorquidia. La AMH es indetectable (25), pero la inhibina B y los andrógenos están en el rango masculino normal (39). Los testículos contienen las células germinales, pero la fertilidad es poco frecuente dado que frecuentemente existe una historia de criptorquidia de larga data. El PMDS (hipogonadismo disociado que afecta sólo a las células de Sertoli) no debe confundirse con la disgenesia testicular (hipogonadismo generalizado), donde la persistencia de los conductos de Müller se asocia con genitales externos ambiguos o femeninos, lo que refleja que tanto la AMH como los andrógenos fueron deficientes en la vida fetal.

Mutaciones del receptor de FSH

Puesto que la diferenciación de células de Sertoli en la vida fetal temprana no depende de la FSH, los varones con mutaciones del receptor de FSH se virilizan normalmente. Sin embargo, tienen testículos pequeños, debido a la proliferación disminuida de las células de Sertoli en la segunda mitad de la vida fetal y en la vida postnatal, lo cual resulta secundariamente en oligospermia, niveles disminuidos de inhibina B y una elevación moderada de la FSH (59).

Hipogonadismo Fetal Central Hipogonadismo Fetal Central con "disfunción testicular generalizada" Insuficiencia hipofisaria multihormonal o Panhipopituitarismo congénito

En lactantes de sexo masculino con insuficiencia hipofisaria multihormonal (Tabla 1), la presencia de micropene, criptorquidia y/o microorquidismo se asocia generalmente a bajos niveles de gonadotropinas y hormonas gonadales, hormona de crecimiento e IGF1, tirotrófina y hormonas tiroideas

y, eventualmente, adrenocorticotrofina y cortisol (57, 60). El tratamiento inmediato con FSH da lugar a un aumento del volumen testicular acompañado de una elevación de la AMH y la inhibina B en plasma, debido a la proliferación de las células de Sertoli (57).

Hipogonadismo central aislado

El hipogonadismo central aislado –habitualmente denominado hipogonadismo hipogonadotrófico– comprende un grupo de trastornos raros caracterizados por la deficiencia de gonadotropinas. Puede presentarse como manifestación única (hipogonadismo hipogonadotrófico normósmico), o estar asociado con la pérdida parcial o completa de la olfacción (hipogonadismo hipogonadotrófico con anosmia/hiposmia o síndrome de Kallmann). También puede formar parte de síndromes endocrinos, metabólicos o neurológicos, con o sin defectos olfativos (hipogonadismo hipogonadotrófico sindrómico) (61). Al igual que en la insuficiencia hipofisaria múltiple, las gonadotropinas y las hormonas testiculares están bajas en el recién nacido (Tabla 1). Los primeros 3-6 meses de vida son un período ideal para el diagnóstico

del hipogonadismo central (37). Más tarde, la determinación de gonadotropinas y testosterona basales ya no es útil porque están bajas o indetectables también en el niño normal. En cambio, la existencia de niveles bajos de AMH e inhibina B son útiles para el diagnóstico de hipogonadismo central en la infancia.

A la edad puberal, la AMH se encuentra más alta que en un varón de la misma edad que entró en pubertad –debido a que la falta de producción de testosterona impide la inhibición de la producción de AMH que ocurre en la pubertad normal– pero más baja que un niño prepuberal normal –debido a la falta de estímulo de FSH (Figura 6) (32, 56). El tratamiento con FSH provoca un aumento de la AMH en suero. El tratamiento adicional con hCG resulta en una elevación de la concentración intratesticular de andrógenos, que inhibe la AMH (Figura 6) y desencadena la espermatogénesis que provoca el incremento del volumen testicular. Por el contrario, el tratamiento con testosterona exógena sólo resulta en el desarrollo de las características sexuales secundarias, sin inducir la espermatogénesis ni inhibir la AMH, probablemente debido a que la concentración de andrógenos intratesticular es más baja que cuando se administra hCG (56).

Pacientes con Hipogonadismo Central Congénito (comienzo fetal)

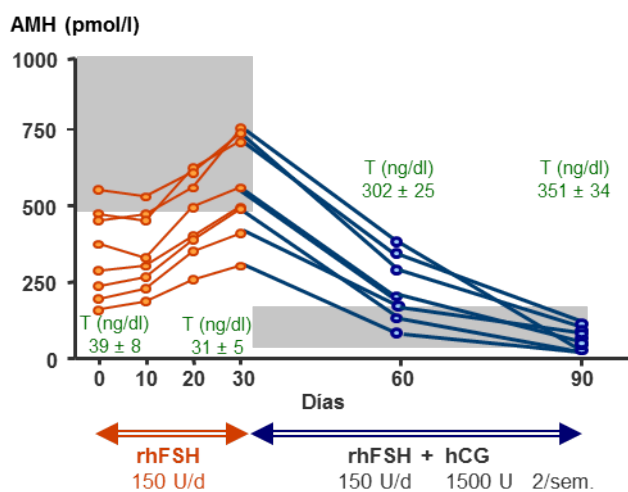


Figura 6. Efecto de la FSH humana recombinante (rhFSH) y de la hCG sobre la producción testicular de AMH en pacientes con hipogonadismo central no tratado previamente. El tratamiento inicial con rhFSH durante 30 días dio lugar a una elevación de AMH en suero en los ocho pacientes, mientras que la testosterona (T) se mantuvo en niveles prepuberales. El área sombreada representa la AMH normal para el estadio Tanner 1. El agregado posterior de hCG dio lugar a una elevación de la T, lo que provocó una disminución de la AMH. El área sombreada representa los valores de AMH para los estadios de Tanner 4-5. Reproducido con permiso de: Young J, Chanson P, Salenave S y cols. Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:724-728. Copyright 2005, The Endocrine Society.

El hipogonadismo central aislado debe distinguirse del retraso constitucional de la pubertad, que representa una prolongación del estado de reposo normal del eje hipotálamo-gonadotrófico existente durante la infancia. En estos pacientes, los niveles basales de FSH, AMH e inhibina B se encuentran dentro del rango prepuberal normal.

Hipogonadismo Fetal Central con "disfunción testicular disociada"

Insuficiencia hipofisaria multihormonal e Hipogonadismo central aislado

Los niños con insuficiencia hipofisaria múltiple o con hipogonadismo central aislado pueden presentar deficiencia de sólo una gonadotropina en ciertas anomalías genéticas que afectan a factores reguladores de la neurona GnRH, como TAC3

y LHX4. En estos casos, se ha descrito una deficiencia de LH con FSH normal (Tabla 1) (33, 62).

Defectos de subunidades LHβ y FSHβ

Un hipogonadismo central con "disfunción testicular disociada" puede ser la consecuencia de una deficiencia aislada de LH o de FSH, debido a mutaciones de los genes que codifican la subunidad β de la LH o de la FSH (Tabla 1). La insuficiencia aislada de LH provoca una falla en la diferenciación de las células de Leydig con la consiguiente deficiencia androgénica en la segunda mitad de la vida fetal y en la edad puberal (63, 64). Por otra parte, el desarrollo de los túbulos seminíferos se ve afectado, ya que las células de Sertoli no maduran en la edad puberal y la espermatogénesis adulta no se desarrolla. Curiosamente, esta forma central de hipogonadismo puede ser incluso

hipergonadotrófica, como se ha descrito en un joven con retraso de la pubertad, que tenía una LH funcionalmente inactiva pero detectable por los métodos de dosaje de base inmunológica: el hipoandrogenismo impidió el control negativo sobre el gonadotropo y los niveles inmunorreactivos de LH no funcional estaban elevados (30). Mutaciones menos severas pueden ser responsables del "síndrome del eunuco fértil" (65). En ratones con deficiencia de LH, los niveles de FSH están generalmente elevados y las células de Sertoli permanecen inmaduras, produciendo altos niveles de AMH (66).

Por su parte, el déficit aislado de FSH se asocia con un número disminuido de células de Sertoli, oligo- o azoospermia y niveles normales de andrógenos con LH elevada después de la pubertad (30). La inhibina B está baja en adultos (67); no existen informes sobre los niveles de inhibina B o AMH en la infancia.

Hipogonadismo de Inicio Postnatal

Hipogonadismo Postnatal Primario

Hipogonadismo Postnatal Primario con "disfunción testicular generalizada"

Varicocele

La dilatación de las venas del plexo pampiniforme se asocia frecuentemente con infertilidad, aunque la relación causal no está clara. De acuerdo a su grado, el varicocele puede estar asociado con alteraciones en la morfología y la motilidad espermáticas y una producción anormal de hormonas testiculares (70), que puede ya estar presente durante el desarrollo puberal (29).

Causas infecciosas o traumáticas

La orquitis urliana después de la pubertad, los traumatismos o torsiones testiculares y el tratamiento quirúrgico de las regiones inguinales o genitales, por ejemplo de la criptorquidia, pueden alterar la función testicular. Si ambas gónadas se ven afectadas, pueden alterarse la producción hormonal y la espermatogénesis. En general, se observa un aumento de las gonadotropinas séricas, pero sólo después de la edad puberal (Tabla 2).

Enfermedades Crónicas

Enfermedades granulomatosas, como la lepra, la amiloidosis, el cáncer avanzado antes de la quimioterapia, la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar crónica y la insuficiencia renal pueden acompañarse de una falla testicular primaria. En general, se observan oligo- o azoospermia con niveles vadas (71) bajos de testosterona e inhibina B y gonadotropinas ligeramente elevadas (71).

Hipogonadismo Fetal Mixto o Dual

Hipogonadismo Fetal Dual con "disfunción testicular generalizada"

DAX1 es un factor de transcripción con funciones esenciales en varios niveles de los ejes hipofiso-gonadal e hipofiso-adrenal. Ciertas mutaciones de DAX1 dan origen a un trastorno ligado al cromosoma X caracterizado por hipoplasia suprarrenal asociada con hipogonadismo dual (Tabla 1). La AMH y la inhibina B séricas están bajas desde etapas tempranas de la pubertad, lo que indica la existencia de una falla primaria de la función testicular. Sin embargo, los niveles insuficientes de hormonas testiculares no se acompañan de una elevación de las gonadotropinas a la edad puberal; esto se debe al deterioro concomitante del gonadotropo (68).

El síndrome de Prader-Willi es otra forma de hipogonadismo central y primario dual. Los niños y adolescentes presentan inhibina B y testosterona bajas, con FSH y LH normales en lugar de estar aumentadas (69).

Trastornos neurológicos

La distrofia miotónica se puede asociar con testículos pequeños, niveles bajos de testosterona y LH y FSH elevadas. Las lesiones de la médula espinal que provocan tetraplejía o paraplejía pueden provocar hipogonadismo primario con hipoandrogenismo y oligozoospermia (71).

Hipogonadismo Postnatal Primario con "disfunción testicular disociada"

Tratamientos oncológicos

La quimioterapia y la radioterapia abdomino-pelvíana afectan principalmente a las células germinales, pero la función de células Leydig también puede verse algo deteriorada con dosis de tratamiento más altas (72). Resultados de estudios recientes han modificado el concepto anterior de que las células germinales de los niños de menor edad eran menos susceptibles a la quimioterapia en comparación con los adolescentes y adultos jóvenes (72). Existe poca información sobre los valores de AMH o inhibina B en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento quimioterápico (Tabla 2). Los niveles de testosterona son normales después del inicio puberal (73). Las diferencias pueden ser debidas al tipo de la radio/quimioterapia que se usa. Las células de Leydig parecen ser más resistentes que las células de Sertoli. Las gonadotropinas están dentro del rango normal en los niños prepúberes, aun afectar las células germinales postmeióticas, cuando presenten AMH e inhibina B bajas; este es otro ejemplo de que el hipogonadismo primario no siempre es hipergonadotrófico antes de la pubertad.

En adultos (Tabla 2), las dosis bajas de quimioterapia o radioterapia abdomino-pelviana pueden mientras que las espermatogonias parecen ser menos sensibles, lo que lleva a una oligozoospermia o azoospermia temporaria. En los tratamientos con altas dosis, todas las células germinales resultan dañadas, y las células de Sertoli también pueden perder su capacidad de soporte, lo que conduce a una azoospermia permanente. Los testículos se hacen más pequeños y de menor consistencia, los niveles de inhibina B disminuyen drásticamente y se incrementa la FSH. El deterioro de la función de las células de Leydig es más raro. La sensibilidad de las diferentes poblaciones de células testiculares a la quimioterapia y la radioterapia y sus consecuencias también varían de acuerdo con el agente utilizado (72).

Otros tratamientos farmacológicos

La espirolactona y el ketoconazol interfieren con la esteroidogénesis, al alterar la actividad del CYP17. Dichos tratamientos llevan a una disminución transitoria en los niveles plasmáticos de testosterona aun después de una sola dosis, con un nadir entre las 4 y 8 horas. Por su parte, el tratamiento crónico puede provocar un hipoandrogenismo sostenido que lleva a una disminución de la libido y disfunción eréctil en los adultos (71). Estas disfunciones primarias de las células de Leydig pueden llevar a una oligo- o azoospermia secundaria.

Defectos primarios de la espermatogénesis

Aunque la espermatogénesis está regulada por un gran número de genes expresados directamente en las células germinales (8), y teóricamente defectos en cualquiera de estos genes podrían causar una insuficiencia espermatogénica primaria, sólo se ha demostrado un valor patogénico evidente para unas pocas mutaciones (8, 74, 75). El bajo número de defectos genéticos identificados puede ser debido al hecho de que muchos pacientes se someten a tratamientos de reproducción asistida, sin que se haga una búsqueda minuciosa de la etiología de la enfermedad. Las aberraciones cromosómicas, ya sean numéricas (por ejemplo, las aneuploidías) o estructurales (por ejemplo, las translocaciones Robertsonianas), se asocian generalmente con insuficiencia meiótica que provoca oligozoospermia o azoospermia. Las deleciones en el brazo largo del cromosoma Y (región AZF, clásicamente dividida en AZFa, AZFb y AZFc) son la causa más frecuentemente identificada de los defectos espermatogénicos (Tabla 2). Por último, se han identificado mutaciones de un solo gen presentes en el cromosoma Y o en autosomas, que pueden ser responsables de defectos a diferentes niveles de la espermatogénesis: la renovación de espermatogonias (8), la meiosis (8, 74-76) y la espermiogénesis (77). El espermograma revela las alteraciones en el número de espermatozoides (oligo- o azoospermia), en su morfología (teratozoospermia) y/o en la motilidad (astenozoospermia). El volumen testicular se reduce cuando se altera el número de células germinales, pero no se ve afectado en los otros casos. Los niveles de

FSH están por lo general aumentados en asociación con una inhibina B baja o indetectable, lo que refleja una disfunción de las células de Sertoli y una depleción de células germinales (27, 78). La función androgénica está generalmente intacta (75).

Hipogonadismo Postnatal Central

Hipogonadismo Postnatal Central con "disfunción testicular generalizada"

Etiologías orgánicas situadas en el sistema nervioso central

Los tumores y las lesiones infiltrativas (por ejemplo, histiocitosis de Langerhans) del sistema nervioso central pueden afectar directamente el eje hipotálamo-hipofisario, provocando un hipogonadismo hipogonadotrófico asociado con otras insuficiencias hipofisarias (Tabla 2). Los prolactinomas pueden afectar la secreción de gonadotropinas debido al efecto anti-gonadotrófico de la prolactina, independientemente del tamaño del tumor. Alternativamente, la terapia quirúrgica o radiante de las lesiones primarias puede provocar la disfunción hipofisaria. Lesiones traumáticas craneales también pueden ocasionar una interrupción del tallo hipofisario. En los pacientes pediátricos, el diagnóstico generalmente se sospecha por los trastornos en el crecimiento y en los ejes tiroideo y suprarrenal. Los niveles de gonadotropinas y de testosterona son bajos, pero pueden ser indistinguibles de los observados en los niños normales. En estos casos, la AMH y la inhibina B no se ven afectadas de manera significativa si la interrupción del eje hipófiso-testicular ocurre después de la edad de 6 meses, es decir, cuando el gonadotropo ya está en reposo. A la edad puberal, la falta o la detención del desarrollo es indicativa de insuficiencia gonadotrófica. En la edad adulta, los signos y síntomas son similares a los que resultan del hipogonadismo primario. Los bajos niveles de gonadotropinas en plasma ayudan a establecer el diagnóstico de hipogonadismo central.

Hipogonadismo central funcional

Los trastornos que deterioran el estado general de la salud –por ejemplo, una anemia severa, las condiciones hipoproteínémicas, la anorexia nerviosa, etc.– pueden afectar la función hipotálamo-hipofisaria y causar un hipogonadismo hipogonadotrófico (Tabla 2). Del mismo modo, trastornos endocrinos de larga duración como la acromegalia (79) y el hipotiroidismo (80) pueden dar lugar a un hipogonadismo central independiente de un efecto de masa. El exceso de estrógenos debido a la ganancia de la función de las mutaciones del gen de la aromatasa también provoca una inhibición de la función del gonadotropo (81). Efectos similares se observan en pacientes con un exceso de esteroides circulantes debido al consumo de anabólicos (82). El abuso agudo y crónico de alcohol también se asocia con una alteración del eje hipófiso-testicular (83).

Hipogonadismo Postnatal Mixto o Dual

La radioterapia craneana combinada con quimioterapia afecta el eje hipotálamo-hipófiso- gonadal en diferentes niveles al mismo tiempo (Tabla 2). Ya hemos descripto que la quimioterapia provoca insuficiencia gonadal primaria. La radioterapia afecta a la neurona de GnRH provocando un hipogonadismo central. La radiotoxicidad depende de la dosis total: dosis bajas no impactan en el eje, mientras que las dosis > 35-40 Gy provocan un hipogonadismo central (84-86).

La irradiación corporal total utilizada antes del trasplante de médula ósea también puede tener un efecto perjudicial simultáneo en la gónada y en el eje hipotálamo-hipofisario dependiendo de la dosis. En la gónada, el epitelio seminífero es más sensible que las células de Leydig. Mientras que pequeñas dosis pueden provocar una hipoespermatogénesis transitoria con recuperación relativamente rápida, dosis > 24 Gy inducen una depleción permanente de las células germinales y pueden afectar la función de células Leydig con el consiguiente hipoandrogenismo (72).

En niños prepúberes, el efecto sobre el eje reproductivo de la radioterapia craneana sola o en

combinación con quimioterapia es difícil de evaluar, debido a que las gonadotrofinas y la testosterona están

bajas también en niños normales y que las células germinales no pueden ser estudiadas a menos que se usen procedimientos invasivos (por ejemplo, una biopsia). No existen datos del efecto de la radioterapia sobre los niveles de AMH e inhibina B en niños prepúberes. En la adolescencia y la edad adulta, las hormonas testiculares están bajas pero no se acompañan de una elevación de las gonadotrofinas, lo que es indicativo de una insuficiencia a nivel de la neurona GnRH o del gonadotropo. Por su parte, la respuesta de las células de Leydig a la LH o la hCG está alterada, lo que confirma la existencia de una disfunción gonadal primaria.

La intoxicación crónica con bajas cantidades de plomo es perjudicial para las células de Leydig y la función gonadotropa concomitantemente, lo que resulta en bajos niveles de testosterona y una LH inadecuadamente normal (87).

El consumo de marihuana puede estar asociado con una producción disminuida de testosterona y una LH inadecuadamente normal, lo que sugiere un defecto dual del eje hipotálamo-hipofisario y del testículo (88).

Observaciones Finales: Implicancias Prácticas

La definición clásica de hipogonadismo, que se limita a describir una producción insuficiente de andrógenos, no es adecuada para cubrir todos los aspectos de la patología hipotálamo-hipófiso-testicular. Una definición más amplia de hipogonadismo incluye un deterioro de la secreción hormonal por las células de Sertoli (AMH, inhibina B) y/o células de Leydig (andrógenos, INSL3) y/o un trastorno de la espermatogénesis, en comparación con lo que se espera para la edad.

Las características clínicas y bioquímicas del hipogonadismo masculino varían de acuerdo al nivel del eje hipotálamo-hipófiso-testicular afectado inicialmente, la población de células testiculares primariamente deteriorada, y el período de la vida en que la disfunción gonadal se establece.

La evaluación de la función testicular basal en la infancia y la niñez se basa principalmente en la determinación de marcadores de las células de Sertoli (AMH e inhibina B), ya que las gonadotrofinas y la testosterona son muy bajas normalmente hasta el inicio de la pubertad. Para evaluar la función gonadotrófica o de las células de Leydig, es necesario utilizar pruebas de estímulo.

El aumento de las gonadotrofinas no debe ser considerado como una condición sine qua non para el diagnóstico de hipogonadismo primario en la infancia. Por último, la falta de elevación de las gonadotrofinas en adolescentes o adultos con insuficiencia gonadal primaria es indicativa de un hipogonadismo dual o mixto, que afecta concomitantemente a las gónadas y al eje hipotálamo-gonadotrófico.

Referencias

1. **Albright F, Fraser R, Forbes AP y cols.** *A Classification of the Causes of Hypopogonadism.* *Trans Assoc Am Physicians* 1941; 56:43-54.
2. **Heller CG, Nelson WO.** *Classification of male hypogonadism & a discussion of the pathologic physiology, diagnosis & treatment.* *J Clin Endocrinol Metab* 1948; 8:345-366.
3. **Hellinga G.** *Classification of male hypogonadism.* *Acta Endocrinol (Copenh)* 1957; 24 (suppl.31):148-180.
4. **Petersen C, Söder O.** *The Sertoli cell - a hormonal target and 'super' nurse for germ cells that determines testicular size.* *Horm Res* 2006; 66:153-161.
5. **Ivell R, Hartung S.** *The molecular basis of cryptorchidism.* *Mol Hum Reprod* 2003; 9:175-181.

1. **Wylie C.** *Germ cells.* *Cell* 1999; 96:165-174.
2. **Pentikäinen V, Dunkel L, Erkkila K.** *Male Germ Cell Apoptosis.* *Endocr Dev* 2003; 5:56-80.
3. **Matzuk MM, Lamb DJ.** *The biology of infertility: research advances & clinical challenges.* *Nat Med* 2008; 14:1197-1213.
4. **Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P y cols.** *Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Mullerian hormone in normal newborn males during the first month of life.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4092-4098.
5. **Goede J, Hack WW, Sijstermans K y cols.** *Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence.* *Horm Res Paediatr* 2011; 76:56-64.

1. 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.
2. 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.
3. Berensztein EB, Baquedano MS, Gonzalez CR y cols. Expression of aromatase, estrogen receptor alpha and beta, androgen receptor, and cytochrome P-450scc in the human early prepubertal testis. *Pediatr Res* 2006; 60:740-744.
4. Chemes HE, Rey RA, Nistal M y cols. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4408-4412.
5. Boukari K, Meduri G, Brailly-Tabard S y cols. Lack of androgen receptor expression in Sertoli cells accounts for the absence of anti-Müllerian hormone repression during early human testis development. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1818-1825.
6. 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.
7. Aksglæde L, Sorensen K, Boas M y cols. Changes in Anti-Müllerian Hormone (AMH) throughout the Life Span: A Population-Based Study of 1027 Healthy Males from Birth (Cord Blood) to the Age of 69 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5357-5364.
8. Grinspon RP, Bedecarrás P, Ballerini MG y cols. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. *Int J Androl* 2011; 34:e487-e498.
19. 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 (Oxf)* 1999; 51:455-460.
20. Andersson A, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180:103-107.
21. Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010; 73:81-92.
22. Andersson AM, Müller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4451-4458.
23. Pasqualini T, Chemes H, Rivarola MA. Testicular testosterone levels during puberty in cryptorchidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 15:545-554.
24. Chemes HE, Dym M, Raj HG. Hormonal regulation of Sertoli cell differentiation. *Biol Reprod* 1979; 21:251-262.
25. Josso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular Anti-Müllerian Hormone: History, Genetics, Regulation and Clinical Applications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3:347-358.
26. Nielsen CT, Skakkebaek NE, Richardson DW y cols. Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:532-535.
27. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH y cols. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4059-4063.
1. Andersson AM, Juul A, Petersen JH y cols. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3976-3981.
2. Trigo RV, Bergadá I, Rey R y cols. Altered serum profile of inhibin B, Pro-alphaC and anti-Müllerian hormone in prepubertal and pubertal boys with varicocele. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:758-764.
3. 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.
4. Woolveridge I, de Boer Brouwer M, Taylor MF y cols. Apoptosis in the rat spermatogenic epithelium following androgen withdrawal: changes in apoptosis-related genes. *Biol Reprod* 1999; 60:461-470.
5. Young J, Rey R, Couzinet B y cols. Antimüllerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2696-2699.
6. 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.
7. 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.
8. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J. Hypophyso-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.
36. Kuiri-Hanninen T, Seuri R, Tyrvaainen E y cols. Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:98-105.
37. Grumbach MM. A Window of Opportunity: The Diagnosis of Gonadotropin Deficiency in the Male Infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3122-3127.
38. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R y cols. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl* 2009; 32:1-10.
39. Kubini K, Zachmann M, Albers N y cols. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:134-138.
40. Grinspon RP, Ropelato MG, Bedecarrás P y cols. Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:698-705.
41. Rey RA, Codner E, Iniguez G y cols. Low risk of impaired testicular Sertoli and Leydig cell functions in boys with isolated hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6035-6040.
42. Müller J, Skakkebaek NE, Ratcliffe SG. Quantified testicular histology in boys with sex chromosome abnormalities. *Int J Androl* 1995; 18:57-62.
43. 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.
44. Rey RA, Gottlieb S, Pasqualini T y cols. Are Klinefelter boys hypogonadal? *Acta Paediatr* 2011; 100:830-838.
45. Sciarano 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.
46. 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 (Oxf)* 2007; 67:863-870.

1. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364:273-283.
2. 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.
3. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J y cols. Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46,XX Male Syndrome, Compared with 47,XXY Klinefelter Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3458-3465.
4. 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.
5. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL y cols. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Hum Genet* 1987; 27:449-458.
6. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM. Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with micropallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3598-3602.
7. Suomi AM, Main KM, Kaleva M y cols. Hormonal changes in 3-month-old cryptorchid boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:953-958.
54. Gaudino R, Cavarzere P, Camilot M y cols. Prepubertal serum inhibin B in cryptorchid infants and in monorchid boys with compensatory testicular hypertrophy. *Fertil Steril* 2008; 90:2217-2221.
55. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14:389-397.
56. 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.
57. 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.
58. Mendonça BB, Costa EM, Belgorosky A y cols. 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24:243-262.
59. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J y cols. Men homozygous for an inactivating mutation of the FSH receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997; 15:205-206.
60. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S y cols. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *HormRes* 2005; 63:15-21.
61. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J y cols. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:172-182.
62. 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.
63. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW y cols. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone [see comments]. *N Engl J Med* 1992; 326:179-183.
64. Valdes-Socin Hí, 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.
65. Shiraishi K, Naito K. Fertile eunuch syndrome with the mutations (Trp8Arg and Ile15Thr) in the beta subunit of luteinizing hormone. *EndocrJ* 2003; 50:733-737.
1. Ma X, Dong Y, Matzuk MM, Kumar TR. Targeted disruption of luteinizing hormone beta-subunit leads to hypogonadism, defects in gonadal steroidogenesis, and infertility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:17294-17299.
2. Lindstedt G, Nyström E, Matthews C y cols. Follitropin (FSH) Deficiency in an Infertile Male due to FSHb Gene Mutation. A Syndrome of Normal Puberty and Virilization but Under-developed Testicles with Azoospermia, Low FSH but High Lutropin and Normal Serum Testosterone Concentrations. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36:663-665.
3. 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 (Oxf)* 2008; 68:240-246.
69. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V y cols. Hypothalamic and Gonadal Components of Hypogonadism in Boys with Prader-Labhart- Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:892-898.
70. Paduch DA, Skoog SJ. Diagnosis, evaluation and treatment of adolescent varicocele. *SciWorld J* 2004; 4 (Suppl. 1):263-278.
71. Matsumoto A, Bremner WJ. Testicular Disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM ed. ^eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th. ed. Philadelphia (USA): Elsevier Saunders. 2011; p^pp 688-777.
72. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:287-302.
73. Cuny A, Trivin C, Brailly-Tabard S y cols. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after treatment for medulloblastoma or posterior fossa ependymoma during childhood. *J Pediatr* 2011; 158:1016-1022 e1011.
74. Visser L, Repping S. Unravelling the genetics of spermatogenic failure. *Reproduction* 2010; 139:303-307.
75. Krausz C. Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:271-285.
76. Sciarano R, Rahn M, Rey-Valzacchi G, Solari AJ. The asynaptic chromatin in spermatocytes of translocation carriers contains the histone variant gamma-H2AX and associates with the XY body. *Hum Reprod* 2007; 22:142-150.
77. Chemes HE, Rawe VY. The making of abnormal spermatozoa: cellular and molecular mechanisms underlying pathological spermiogenesis. *Cell Tissue Res* 2010; 341:349-357.
78. Jørgensen N, Liu F, Andersson AM y cols. Serum inhibin B in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts: a coordinated study of 1,797 European and US men. *FertilSteril* 2010; 94:2128-2134.
79. Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML y cols. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *ClinEndocrinol(Oxf)* 2001; 54:183-188.
80. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid* 2004; 14 Suppl 1:S17-S25.
81. Shozu M, Sebastian S, Takayama K y cols. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003; 348:1855-1865.
82. Rogol AD. Drugs of abuse and the adolescent athlete. *ItalJPediatr* 2010; 36:19.
83. Diamond F, Jr., Ringenberg L, MacDonald D y cols. Effects of drug and alcohol abuse upon pituitary-testicular function in adolescent males. *JAdolescHealth Care* 1986; 7:28-33.

1. **Constine LS, Woolf PD, Cann D y cols.** Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993 Apr 22;328(16):1208] [see comments]. *N Engl J Med* 1993; 328:87-94.
2. **Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS y cols.** Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2446-2452.
3. **Darzy KH, Shalet SM.** Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary* 2005; 8:203-211.

1. **Ng TP, Goh HH, Ng YL y cols.** Male endocrine functions in workers with moderate exposure to lead. *Br J Ind Med* 1991; 48:485-491.
2. **Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G.** Depression of Plasma Testosterone Levels after Chronic Intensive Marihuana Use. *N Engl J Med* 1974; 290:872-874.

IV Curso Interdisciplinario de Andrología

Abril 2014 a Octubre 2015

Directores

Dr. Alberto Nagelberg (SAA)

Dr. Claudio Terradas (SAU)

Dra. Patricia Cuasnicú (SAB)

Sede Auditorio Fundación Cassara
Av. de Mayo 1194 - C.A.B.A.

