

HIPOGONADISMOS

Dra. Susana Monereo

Jefe Sección Endocrinología y Nutrición

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

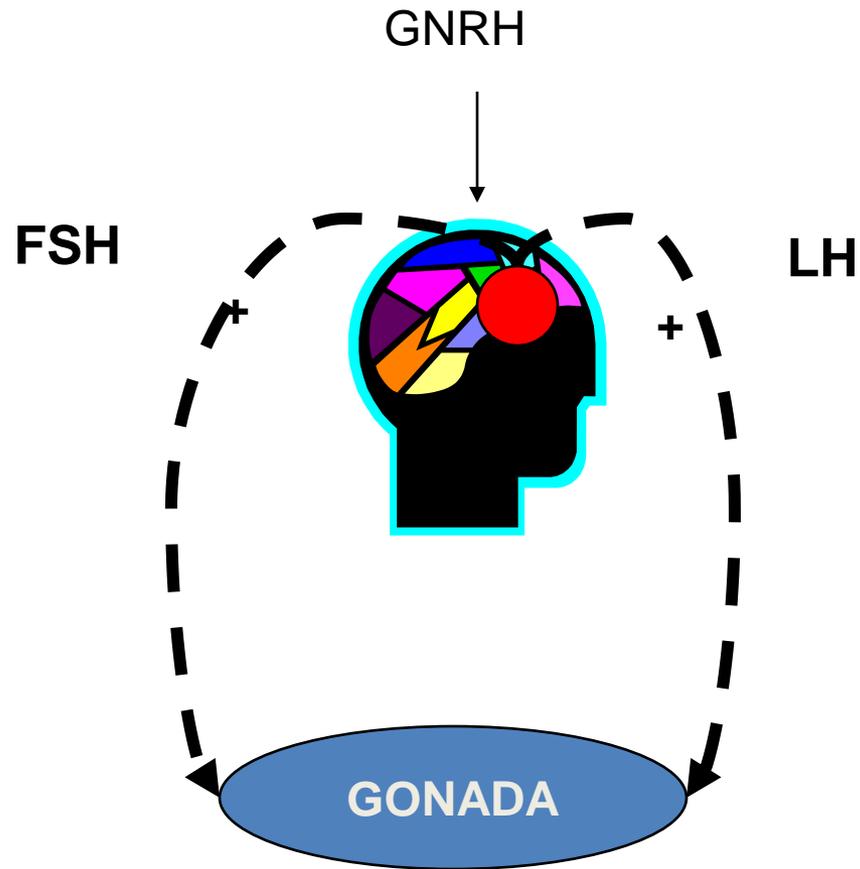
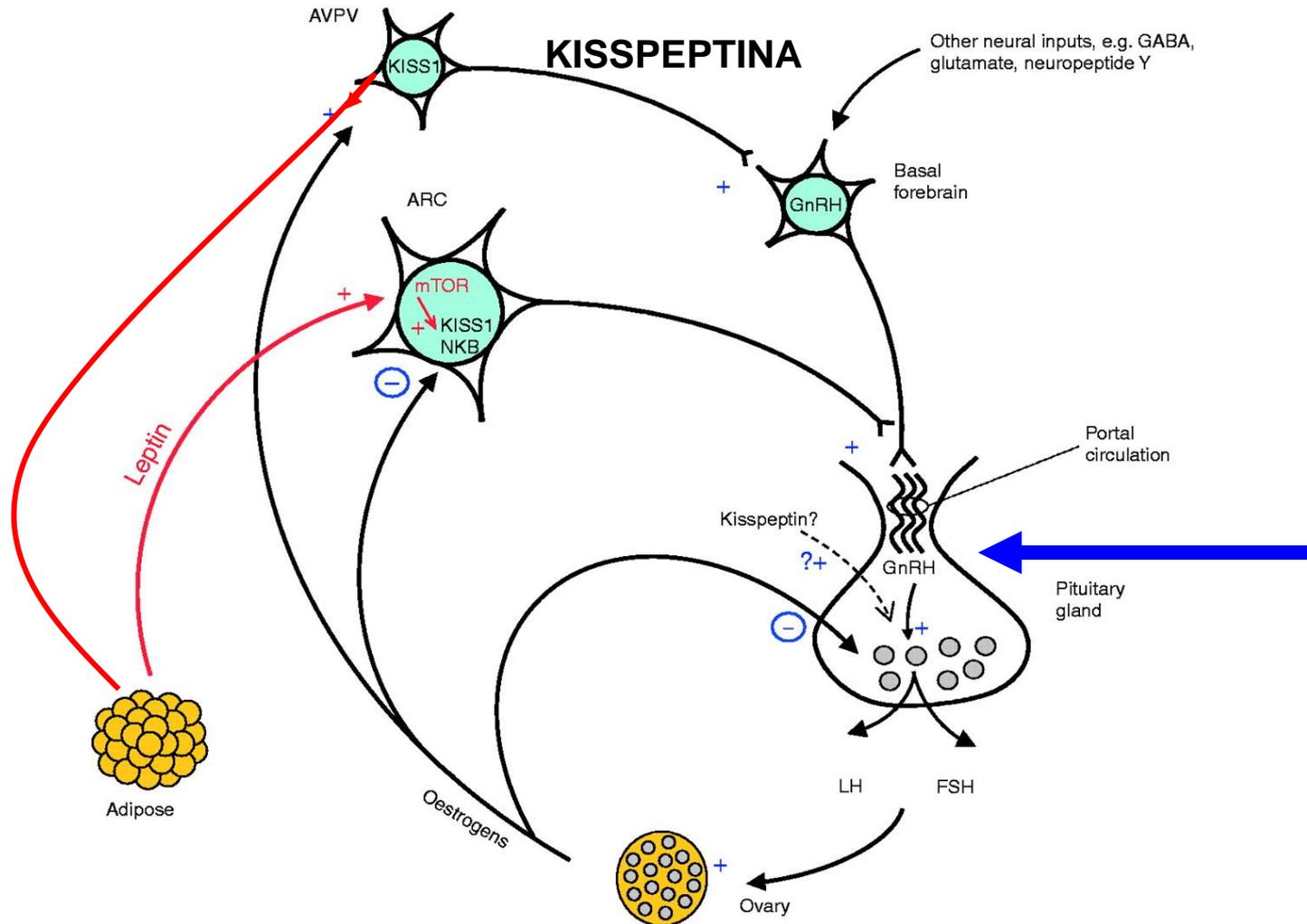


Figure 1 Diagram of kisspeptin signalling within the female central nervous system.



Hameed S et al. J Endocrinol 2011;208:97-105

Leptina



GNRH

HIPOGONADISMOS HIPOGONADOTROPOS 2º

FSH

+

LH

+

HIPOGONADISMOS HIPERGONADOTROPOS 1º



Óvulos
Espermatozoides

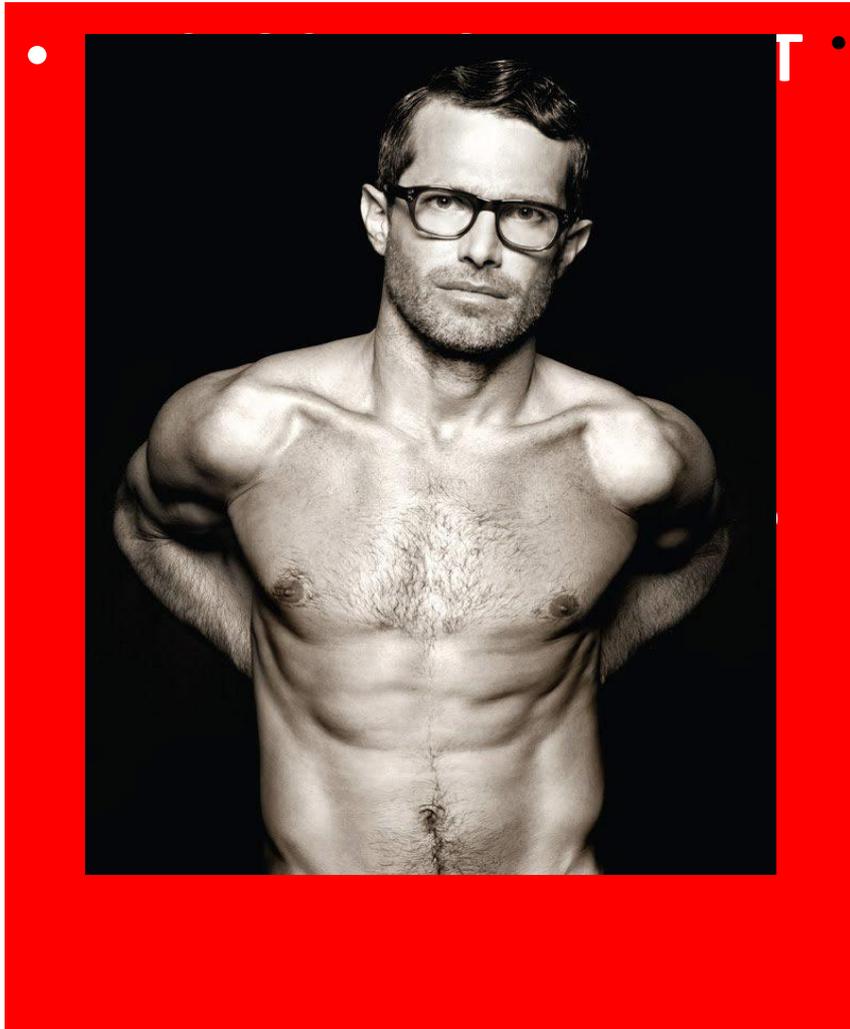
Falta de ACCION PREIFÉRICA de las hormonas

sea

FERTILIDAD

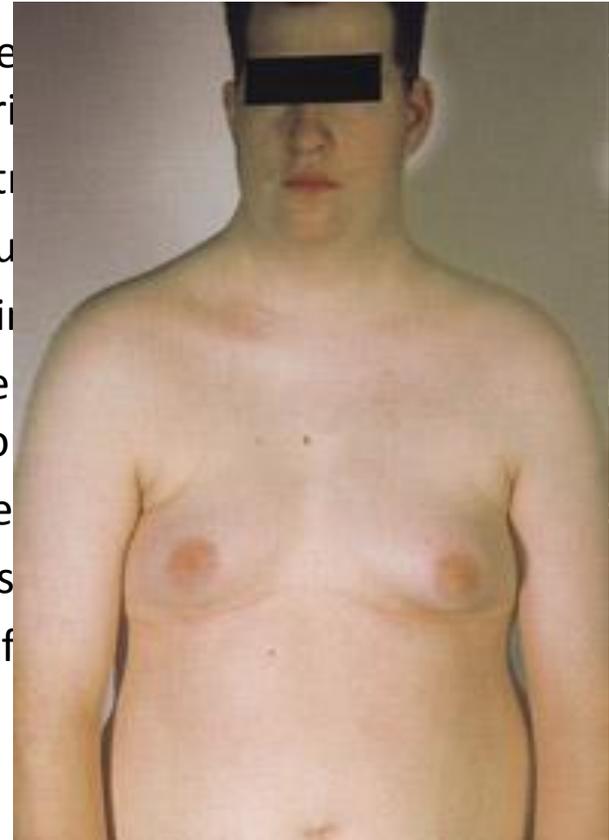
CARACTERES SEXUALES 1º Y 2º

Acciones de las hormonas sexuales



AUSENCIA TESTOSTERONA

- Ge
- Cri
- Ati
- Au
- Gi
- Fe
- co
- Re
- Os
- Inf



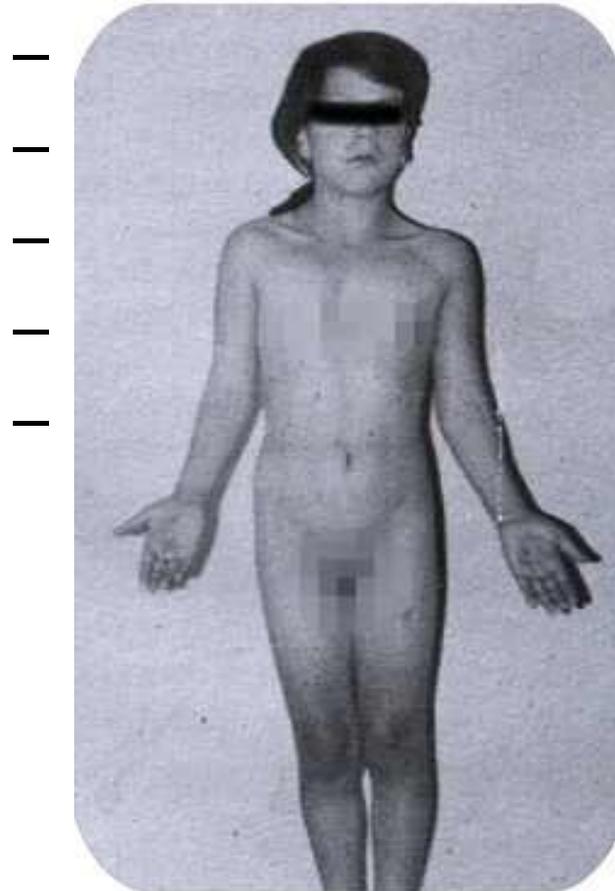
grasa
til

Acciones de las hormonas sexuales

- Estrógenos - Progesterona



- AUSENCIA E2 + Pg

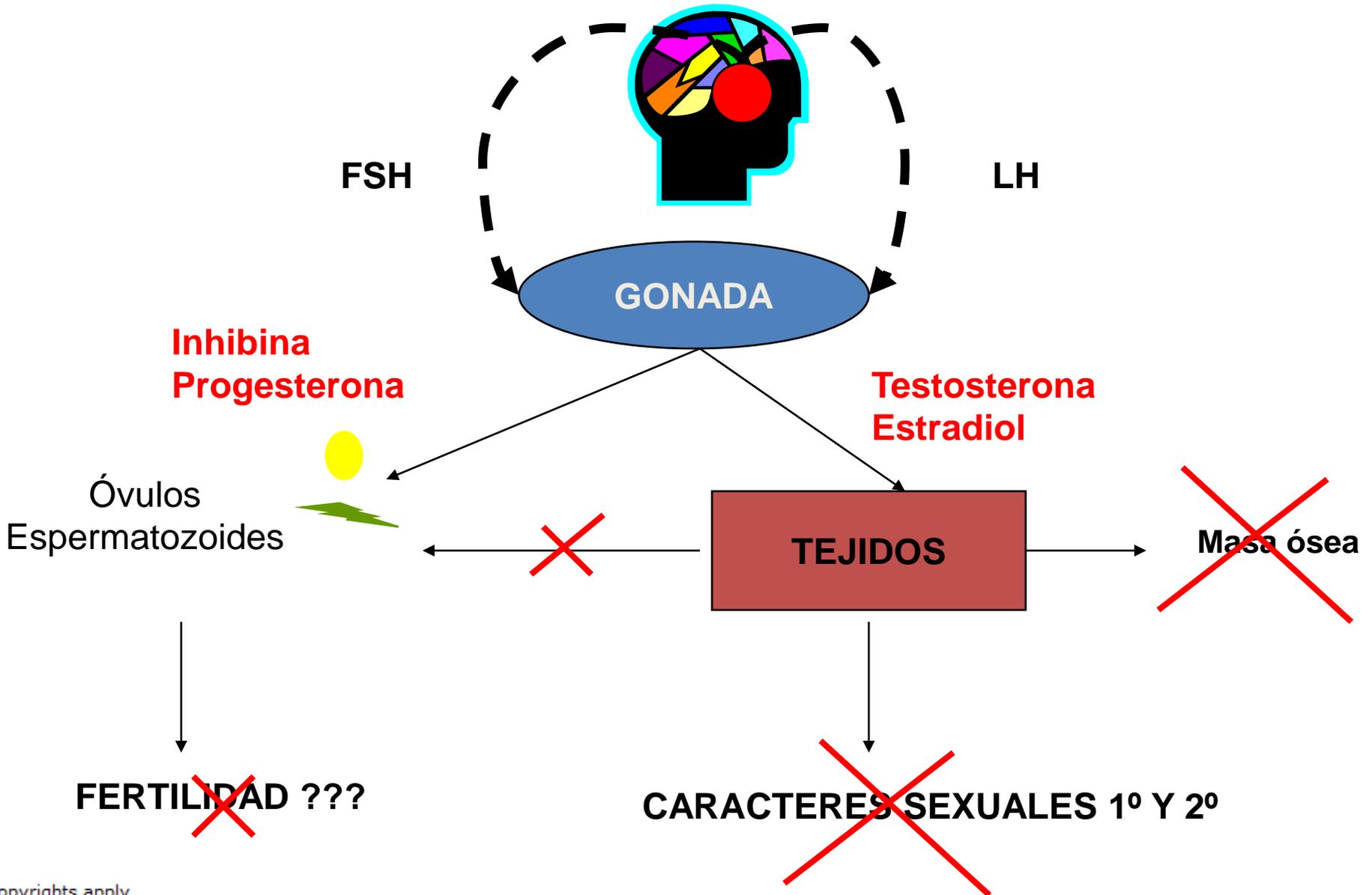


HIPOGONADISMOS

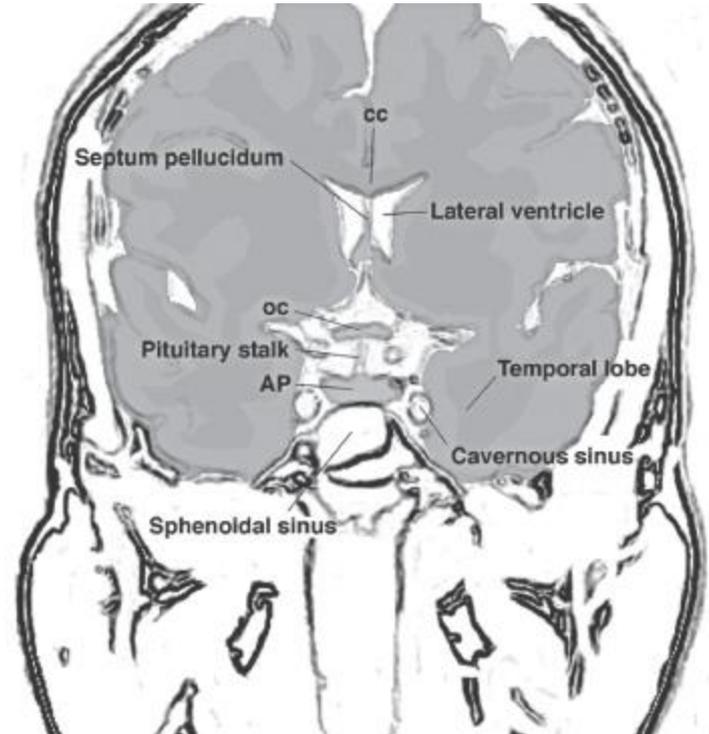
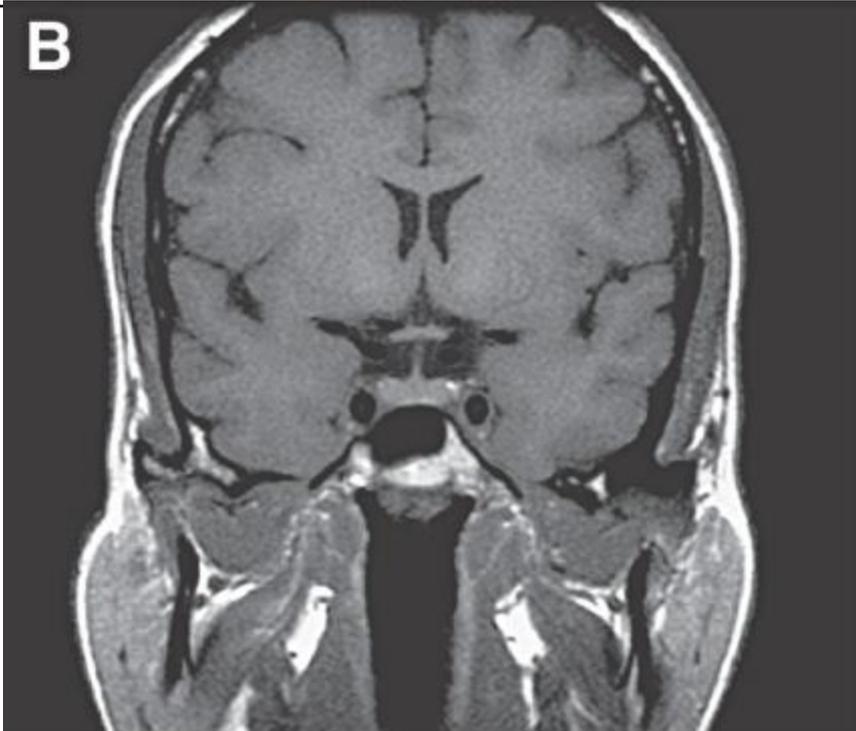
Hipogonadotróficos

Se presenta con una incidencia hombre / mujer: 5/1

HIPOGONADISMOS HIPOGONADOTROPOS



B



(MRI images courtesy of Dr. David M. Cook, Oregon Health & Science University.)

CAUSAS:

HIPOGONADISMO – HIPOGONADOTRÓFICO

CONGENITAS (genéticas)

1. DEFICIT AISLADO GNRH + anosmia: S. Kallman
2. DEFICIT GNRH asociado déficit mental + Obesidad Mórbida : S. Prader Willi
3. DEFICIT IDIOPATICO HORMONAL MULTIPLE

ADQUIRIDAS

1. TUMORES : Benignos- Malignos- Metástasis
2. ENF. INFILTRATIVAS: Hemocromatosis- granulomatosis-histiocitosis.
3. TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS
4. APOPLEJIA HIPOFISARIA. Enf Sheeham
5. DEFICIT FUNCIONAL GONADOTROFINAS : Enf agudas y crónica- Malnutrición- Hipotiroidismo-Diabetes- Enf Cushing- Hiperprolactinemia- anorexia nerviosa
6. DROGAS: Marihuana
7. Radioterapia craneal

Tumores región Hipotálamo hipofisaria

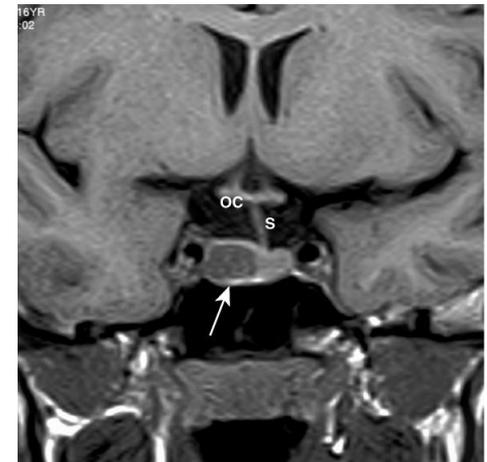
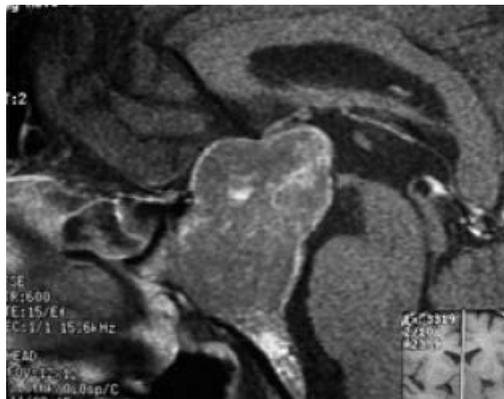
Síntomas propios del tumor.
Anomalías campo visual, cefaleas, etc.



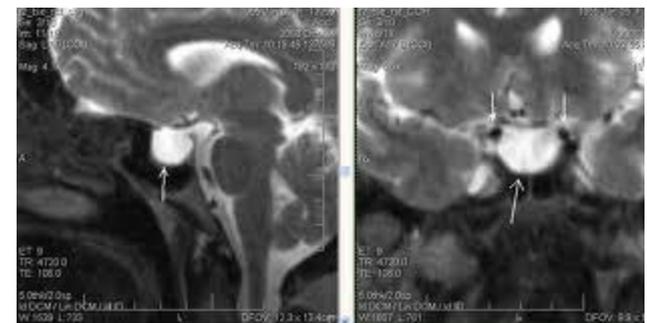
Craneofaringioma



Macro adenoma



Prolactinoma



S.Sheeham

Alteraciones Genéticas

•Déficit GnRH•

- S. Kallmann

- Anosmia
 - percepción

- Mutación

- Mutación

- Mutación

- Mutación

- Mutación

- Sub unidad

- Sub unidad



Fig. 10.36 Patient with hypogonadotrophic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome). This

ales- anomalías líneas gen KAL-1, FGR1(

de Insuficiencia S
.9. pubertad retra
de Leptina

infértil



Fig. 10.37 Patient with 'fertile eunuch' syndrome.

s,
KR-2

MANIFESTACIONES CLÍNICAS (I)

**DEPENDEN DE LA EDAD
EN LA QUE APAREZCA**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS (II)

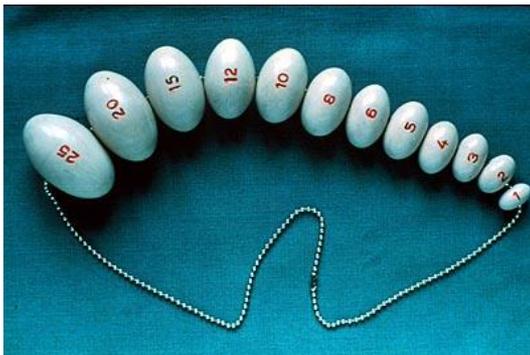
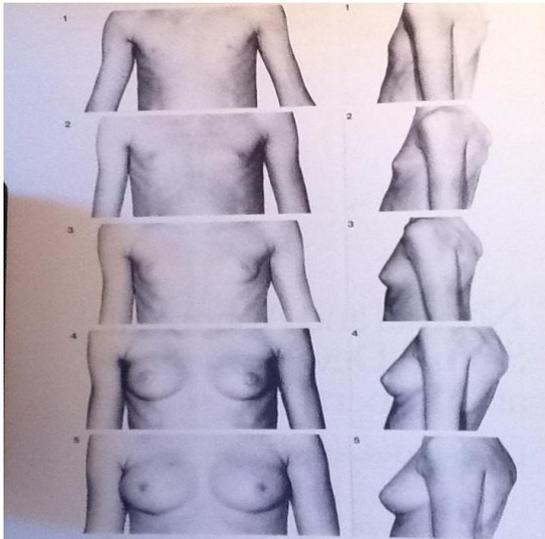
- **ADOLESCENCIA** (retraso puberal):

- Mujer:

- amenorrea 1º
- ausencia desarrollo mamario
- Retraso cierre epífisis, hábito eunucoide.

- Varón:

- Retraso cierre epífisis, hábito eunucoide.
- Reducción Volumen testicular (variable)
- Ginecomastia (leve)



MANIFESTACIONES CLÍNICAS (I)

- **ADULTO:**

- Mujer:

- oligomenorrea ,
- infertilidad otros

- Varón:

- ↓ libido, impotencia, caída vello corporal
- ↓ consistencia y tamaño testicular
- azoospermia ±
- ginecomastia ±

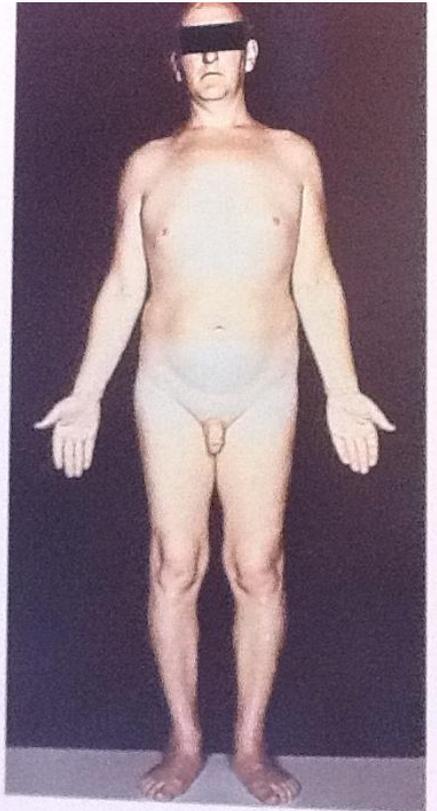


Fig. 2.11 Photograph of a patient with hypogonadism resulting from a tumour. This hypogonadism...

DIAGNÓSTICO

1- SOSPECHA CLINICA

2 - ESTUDIO HORMONAL

Testosterona / Estradiol

FSH-LH o normal-bajo. Poca o nula respuesta Test LHRH

Otras hormonas hipofisarias (PRL-ACTH-GH-TSH) Variable

3- ESTUDIO RX : RMN centrada en hipótalamo hipofisaria

4- ESTUDIO GENETICO: cuando el estudio RX es negativo, o hay sospecha de un síndrome específico

5- ESTUDIO fertilidad: espermiograma

- > 15 millones espermat / ml
- > 40% móviles
- > 40% formas normales

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

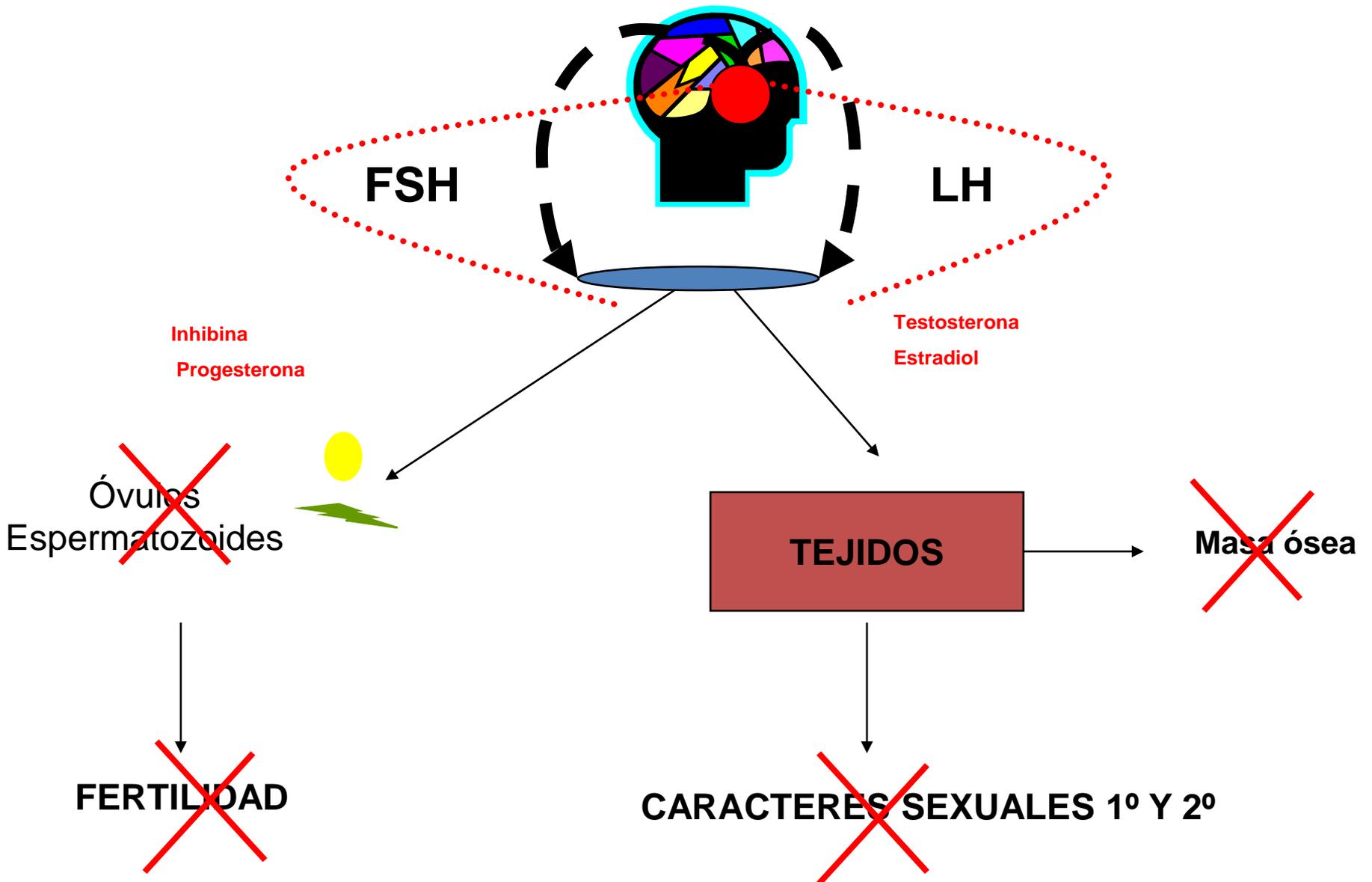
- **PUBERTAD RETRASADA (PR):**
 - Hª familiar +(50-75%) (PR)
 - Anosmia+ micropene+ criptorquidea (HH)
 - Adrenarquia normal (HH)
 - FSH- LH bajas con inhibina B baja < 35 pg/ml (HH)
 - NO hay ninguna prueba específica
- **OBESIDAD**
 - ↓SHBG y testost total; testost libre normal
- **AMENORREA HIPOTALÁMICA FUNCIONAL**
 - Asoc TCA, estrés, ejercicio intenso; reversible

TRATAMIENTO

- Tto hipopituitarismo: tto sustitutivo
 - **1º adrenocortical**
 - **2º tiroideo**
 - **3º gonadal**
 - **4º GH**
- Varones : Testosterona
- Mujeres: Estradiol + Pg
- Sólo se usan horms hipofisarias (FSH y LH) en caso de deseo de fertilidad

HIPOGONADISMOS Hipergonadotróficos PRIMARIOS

HIPOGONADISMOS PRIMARIOS - HIPERGONADOTROPOS



HIPOGONADISMOS MASCULINO

- **CAUSAS**
 - **CONGÉNITAS**
 - MAYOR AFECTACION CLÍNICA DESDE LA INFANCIA
 - INFERTILIDAD
 - **ADQUIRIDAS**
 - MENOS SEVERO
 - DEPENDE DEL INICIO

HIPOGONADISMOS MASCULINO

- **CONGÉNITO**

- Sd Klinefelter
- Otras alteraciones cromosómicas
- Defectos enzimáticos
 - 17β-HSD
 - 17α-OHSD
 - 5α-REDUCTASA
- Resistencia a la andrógeno
 - r. androgénica
 - C. androgénica
- Criptorquidismo
- Varicocele

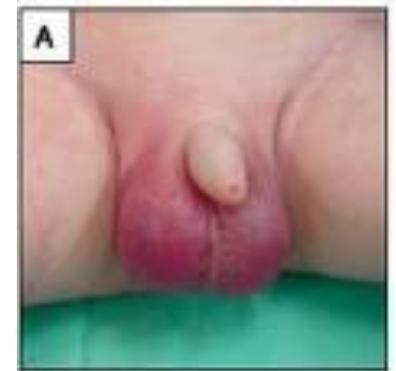


esis).

HIPOGONADISMO MASCULINO

- **ADQUIRIDOS:**

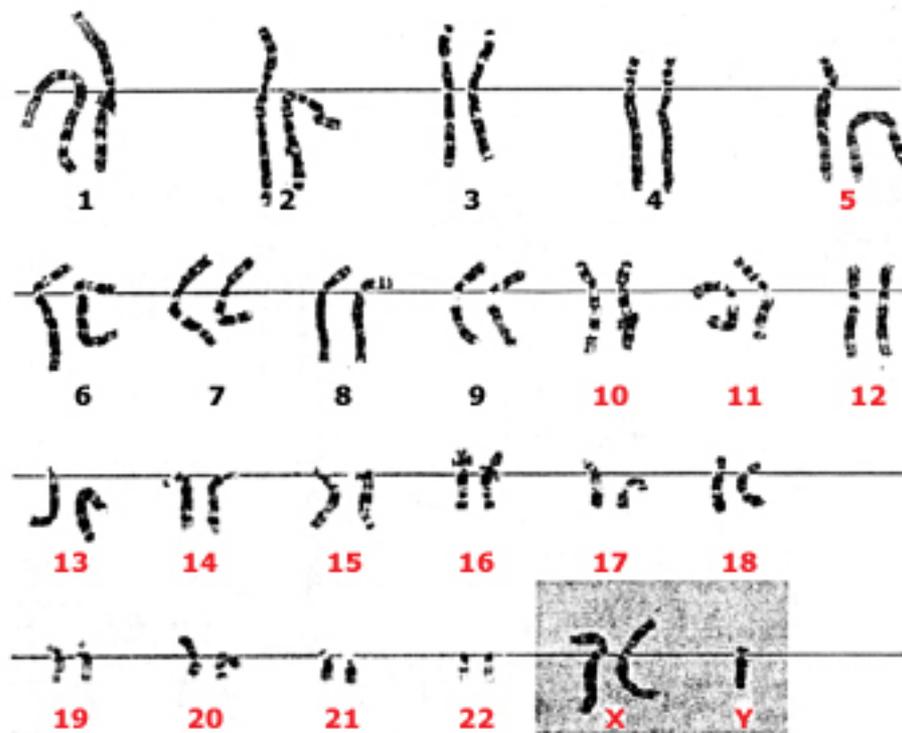
- **Infeciosa** (parotiditis, + frec)
- **Yatrógena** (Cx, RT, 131-I, QT, Ketoconazol, ciproterona, espironolactona, cimetidina, fenitoina, carbamacepina)
- **Tóxicos:** alcohol, marihuana, heroína, metadona, tx ambientales)
- **E. Sistémicas** (cirrosis hepát, IRT, hipotiroidismo)
- **Trauma testicular, torsión testicular**
- **Auto inmune**



SD KLINEFELTER

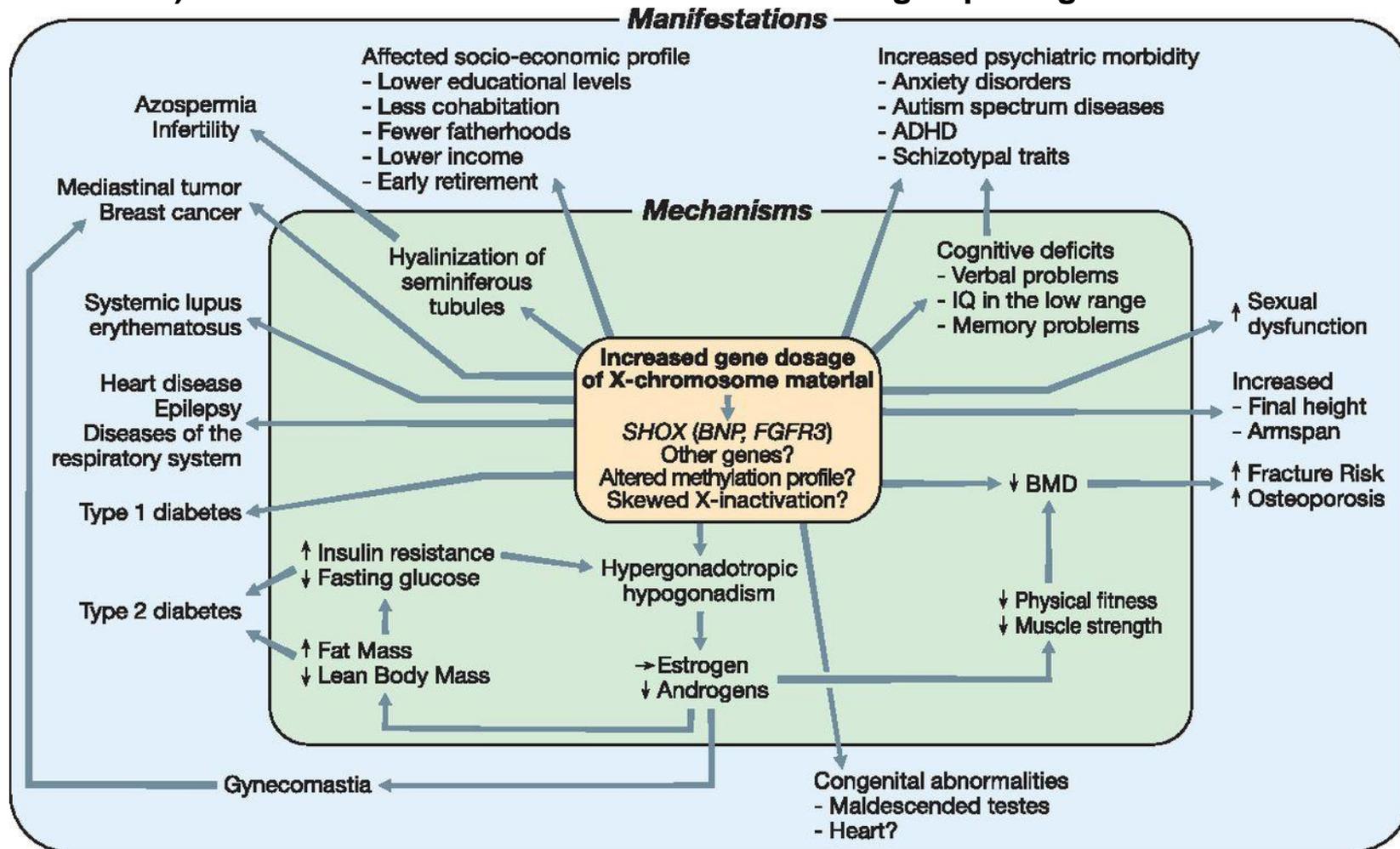
- causa + frec de hipogonadismo primario
- 47 XXY (46 XY/47 XXY)
- Clínica: “insf virilización”
 - hábito eunucoide
 - ↓ vello corporal, masa mm, tamaño pene, libido
 - voz aguda, osteoporosis
 - distribución ginecoide de la grasa
 - ginecomastia bilateral
 - Ps: dific relac sociales, ansioso-depres, alt lenguaje y aprendizaje, dislexia, déficit atención

Chromosome analysis in Klinefelter syndrome



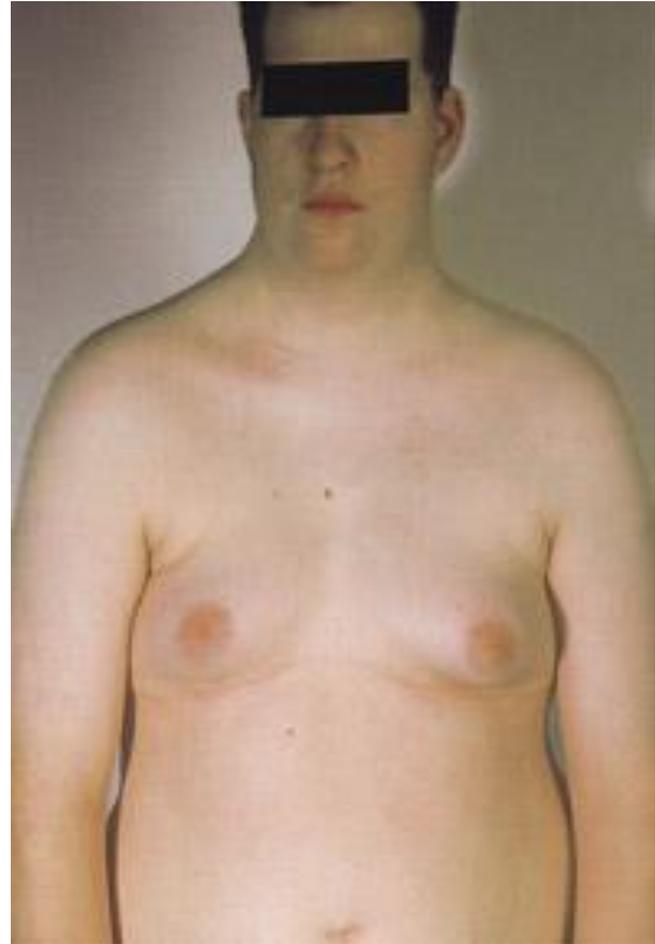
A photograph of the 47 chromosomes of a man with Klinefelter syndrome. This patient has an extra X chromosome (47 XXY) (shaded area).

The effect of increased dosage of genes on the X-chromosome (and possibly other genetic mechanisms, such as a different methylation pattern and skewed X-inactivation working in concert) is at the center of the current understanding of pathogenesis in KS. Th...



Groth K A et al. JCEM 2013;98:20-30

SD KLINEFELTER (II)



SD KLINEFELTER (III)

- Evolución:
 - Infancia: normal con extrm largas
 - Puberal: Pubertad retrasada lenta - incompleta.
 - Talla final 180 cm
 - Post pubertad: testes < 4 ml ; infertilidad y ginecomastia
 - Habito eunucoide, , perdida masa magra
 - Aumento RCV
- Dx:
 - Testosterona normal/baja
 - FSH, LH, estrógenos , SHBG 
 - Cariotipo 47 XXY (mosaico XXY/ XY)

TRATAMIENTO

Testosterona

- **OBJETIVO;**
 - **Prepubertad:** inducir pubertad, pico DMO
 - **Adulto:** mantener caract sex 2ª, mejorar función sex, sensación bienestar, DMO

•

TRATAMIENTO

TIPO	DOSIS	VENTAJAS	INCONVEN.
ENANTATO/CIPIONATO	250 mg/2-3sem im 100 mg/sem im	< coste Flex. dosis	Im < estabilidad
UNDECANOATO	1000 mg/3m im	Estabilidad comodidad	im
PARCHES (no escrotales)	5-10 mg/día	Fácil < Hb	Irritabilidad cut
GEL	5-10 g gel/día	Fácil Estabilidad B tolerancia	Transferencia cut >Coste > Hb



TRATAMIENTO

- Deseos fertilidad:
 - hCG o LHrh 500/2500 UI/2-3 semana
 - FSH rh o hMG 75-150 UI/2 dia
- Éxito escaso; técnicas de reproducción asistida.

HIPOGONADISMOS FEMENINOS



HIPOGONADISMOS FEMENINOS

Causas

- **CONGÉNITAS**

- S. Turner
- S. X Frágil
- Defectos enzimáticos esteroidogenesis

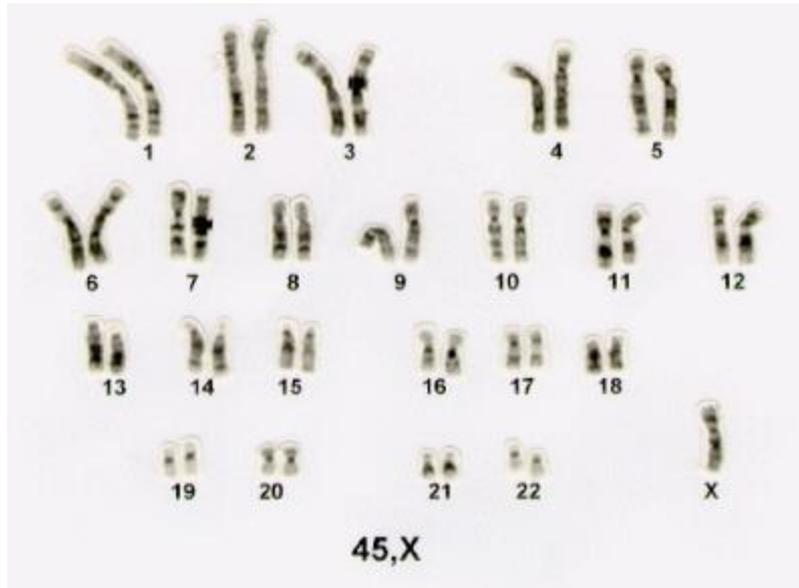
- **ADQUIRIDAS**

- Radio/quimioterapia
- Parotiditis/Citomegalovirus
- Auto inmune
- Cirugía



SINDROME DE TURNER

- Cariotipo



- Cintillas ováricas
- Niveles altos FSH



SINDROME DE TURNER

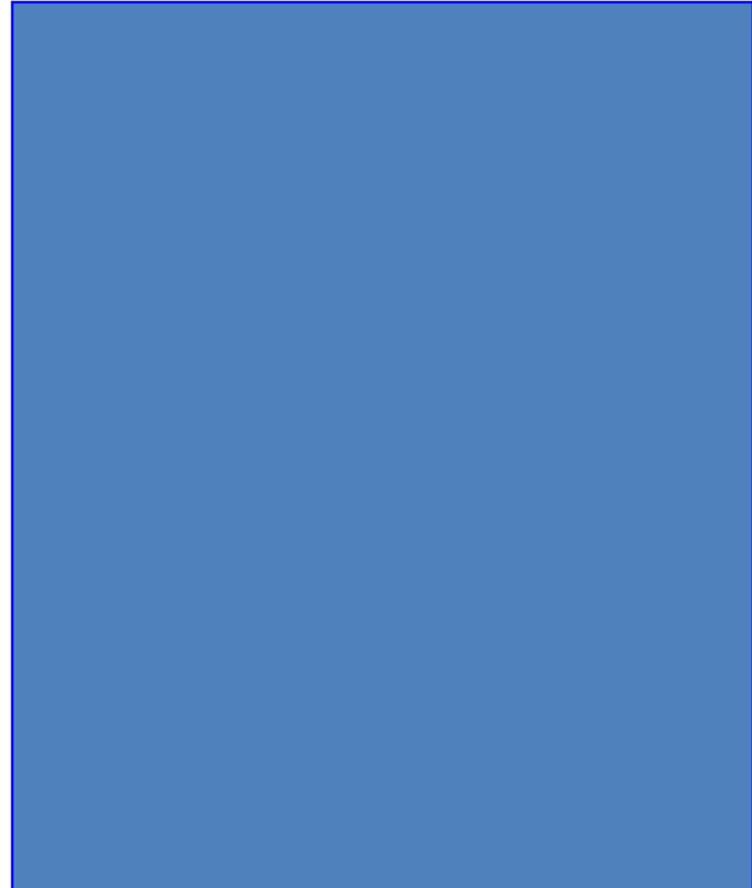


- 1. Baja estatura (100%)
- 2. Malformaciones craneales
- Micrognatia (60%)
- Paladar ojival (38%)
- 3. Cuello corto (40%)
- Hipoplasia de las vértebras cervicales
- 4. Orejas de baja implantación y rotadas
- 5. Cuello alado (25%)
- Baja implantación del cabello (42%)
- 6. Múltiples nevos (26%)
- 7. Mamilas hipopásticas o invertidas
- 8. Acortamiento del cuarto metacarpiano (37%)
- 9. *cubitus valgus* (47%)
- 10. Obstrucciones linfáticas: edemas congénitos
 1. Edema en manos y pies (22%)
 2. Uñas hiperconvexas y frágiles (13%)
 3. Alteraciones renales (40%)
 4. Gónadas en cintillas (96%)

Amenorrea 1-2º	100%
Hipotiroidismo	40%
Co Aorta	3-10%
Hepatopatía	40%
Def auditivo	45 %
Osteoporosis	90%
Anomalías renales	30%

Hipogonadismos 1º femeninos

- CLINICA
 - Infancia
 - asintomáticas salvo alteraciones somáticas.
 - Talla baja: sospecha S. Turner
 - Adolescencia:
 - Pubertad retasada,
 - amenorrea 1º
 - Hipoplasia/ agenesia mamaria
 - Adulta
 - Amenorrea 2º + infertilidad
 - Insuficiencia estrogénica
 - Osteoporosis



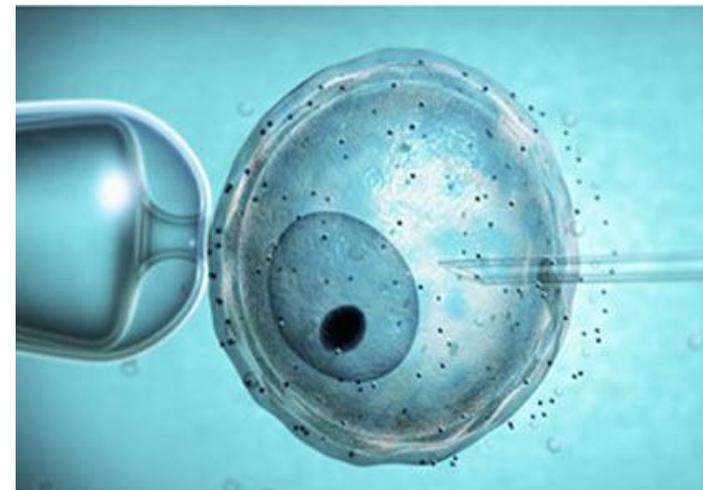
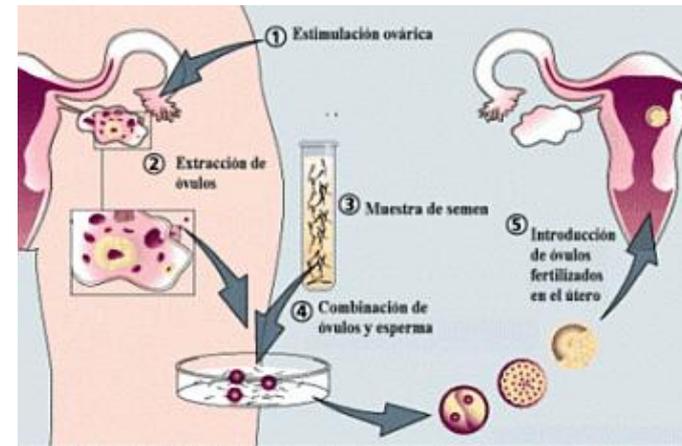
TRATAMIENTO

Hipogonadismos femeninos

- **Hormonal**
 - **Pubertad: iniciar 11-13 años de edad ósea**
 - Estrógenos 6 meses
 - Subir dosis y añadir progesterona hasta menarquia
 - Pasar a un compuesto mixto ACO
 - **Adulta**
 - Ciclos hormonales establecidos pasar a compuesto ACO .
 - Vía trans dérmica (parches E2 25-75 µg/ 2 veces en semana) + progestágenos via oral

TRATAMIENTO

- **FERTILIDAD**
- ¿Inducción de ovulación con gonadotropinas exógenas .?
- Crió preservación de óvulos para posterior implantación de embriones fecundados in Vitro
- Implantación de embriones de óvulos de donantes previa preparación del útero.



HIPOGONADISMOS POR FALTA DE ACCION PERIFERICA DE LAS HORMONAS

- **-Insensibilidad a los andrógenos**
 - **Completa** : Mujeres + amenorrea primaria
 - Síndrome de Morris
 - **Parcial** : Varones + Hipospadias+ infertili
 - Síndrome Reifenste
- **Insensibilidad estrógenos:**
 - Mujeres + escaso desarrollo mamario+amenorrea + infertilidad+ osteoporosis

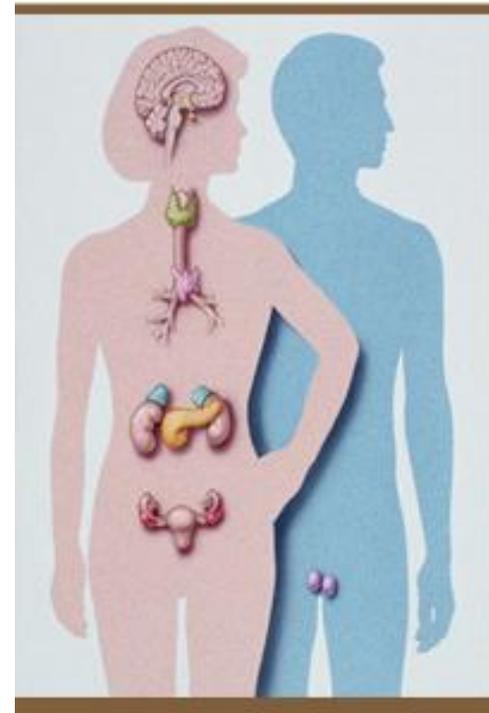


Fig. 1. Hábito externo de paciente fenotípicamente femenina, nótese lo raro del vello pubiano y la atrofia de los labios mayores.

HIPOGONADISMOS

Conclusiones

- Patología frecuente (varones)
- Causas muy diversas
- Sintomatología común
 - Alteraciones de la Fertilidad
 - Alteraciones por la falta de acción de las hormonas
- Soluciones comunes
 - Administración de las hormonas finales
 - Tratamiento de fertilidad



- **Los hipogonadismo primarios se caracterizan por.**
 1. FSH y LH bajas y testosterona o estradiol elevados
 2. FSH baja LH normal testosterona o estradiol altos
 3. FSH alta LH normal o alta con infertilidad
 4. FSH baja con LH alta y ginecomastia
 5. FSH y LH no detectables

El Síndrome de Klinefelter se caracteriza por

1. Atrofia testicular, FSH y LH indetectables Cariotipo 45 OY
2. Atrofia testicular , talla baja, astenospermia, LH baja cariotipo 46 XY
3. Atrofia testicular , talla alta, azoospermia, FSH alta cariotipo 47 XXY
4. Anorquia, ginecomastia, Cariotipo 46 XY
5. Criptorquidia bilateral, fertilidad normal, Cariotipo 47 XYY

Ante un cuadro de amenorrea 1º: Señale la respuesta **Incorrecta**

1. Nos hará pensar en síndrome de Turner si asocia a talla baja, infantilismo sexual y malformaciones somáticas con cariotipo 45 X0
2. Nos hará pensar en Síndrome de Morris o alteración del receptor de testosterona si se asocia a talla alta, infantilismo sexual, y osteoporosis severa con cariotipo 46XY
3. Nos hará pensar en síndrome de X frágil si se asocia a retraso mental y cariotipo 46XX
4. Nos hará pensar en un Síndrome de Klinefelter si se asocia a insuficiencia suprarrenal y presenta cariotipo 47XXY

Señale respuesta correcta:

- El síndrome de Turner es mas frecuente en varones y se caracteriza por genitales ambiguos y ginecomastia
 - Un cariotipo 46XX es típico de un síndrome de Klinefelter , siempre que se asocie a FSH baja.
 - El Síndrome de Turner cursa con talla alta, cariotipo 45Y0 e infertilidad
 - El diagnóstico de síndrome de Turner incluye la realización de cariotipo
1. Son mujeres normales con amenorrea 2º y fertilidad normal

El tratamiento de un hipogonadismo primario en un varón:

1. Se debe tratar con testosterona siempre a dosis altas.
2. En el tratamiento con testosterona se debe vigilar el hematocrito y la PSA
3. La testosterona es el tratamiento ideal para reducir la ginecomastia y aumentar el volumen testicular.
4. La testosterona no está indicada en pacientes con cáncer testicular.
5. Solo deben tratarse los pacientes con alteración de la libido

**La presencia de anosmia , en un varón con hipogonadismo ,
habito eunucoide, y talla alta nos orienta hacia**

1. Hipogonadismo secundario por lo que esperaría encontrar FHS y LH bajas, testosterona baja y azoospermia
2. Hipogonadismo primario por lo que esperaría encontrar además FSH y LH altas, testosterona alta y sin azoospermia
3. Hipogonadismo por resistencia periférica a los androgenos por lo que tendria LH y testosterona bajas
4. Síndrome de Klinefelter por lo que esperaría encontrar FSH baja con testosterona y LH elevadas.
5. Síndrome de Prader Willi con fertilidad normal

Leptina



GNRH

HIPOGONADISMOS HIPOGONADOTROPOS 2º

FSH

+

LH

+

HIPOGONADISMOS HIPERGONADOTROPOS 1º



Óvulos
Espermatozoides

Falta de ACCION PREIFÉRICA de las hormonas

sea

FERTILIDAD

CARACTERES SEXUALES 1º Y 2º