

Coordinador: Dr. Manuel de la Llata-Romero
 Colaboradores: Dr. Juan Urrusti-Sanz
 Dr. Jesús Aguirre-García
 Dr. Roberto Sánchez-Ramírez

Varón de 32 años con enfermedad endocrina múltiple

Baldomero González-Virla,* Guadalupe Vargas-Ortega y Cesar López-Tarabay

Departamento de Biología en la Reproducción,
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D. F., México

Presentación del caso

Hombr e de 32 años, estudiado desde su nacimiento por micropene y criptorquidia bilateral. Durante la infancia tardía presentó ginecomastia y hasta la actualidad ausencia de caracteres sexuales secundarios tales como vello axilar, púbico y facial, voz aguda, escaso desarrollo de masa muscular y ausencia de erecciones nocturnas. Cariotipo 46 XY. El desarrollo psicomotor fue adecuado. Su crecimiento en la infancia fue normal, aunque su edad ósea se encontraba retrasada. Presenta *hábitus* eunucoide con estatura de 1.60 m y brazada de 1.70 m, relación de segmentos superior/inferior de .96, peso de 71.5 kg, índice de masa corporal de 26 kg/m², olfacción normal, *filtrum* largo, cuello corto con acantosis *nigricans* y distribución ginecoide de la grasa corporal. En región genital se detectó ausencia de vello púbico, con micropene de 2 cm de longitud en flacidez y escroto pig-

mentado. A la palpación presentó ausencia de testículos en bolsas escrotales y canales inguinales sin tumoraciones. Tanner púbico II, extremidades con acortamiento bilateral de 4° y 5° metacarpianos en ambas manos.

Fue estudiado en el Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por la posibilidad de síndrome de Kallman. Se cuantificó testosterona y gonadotropinas en suero, corroborando el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico (Cuadro I), por lo que se procedió a realizar prueba de reserva hipofisaria con insulina regular a dosis de 0.1 U/kg en bolo intravenoso (iv) (Figura 1) y prueba de estimulación con GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) a dosis de 100 µg en bolo por vía iv (Figura 2), encontrándose integridad del gonadotropo y del resto de los ejes hipotálamo-hipofisarios.

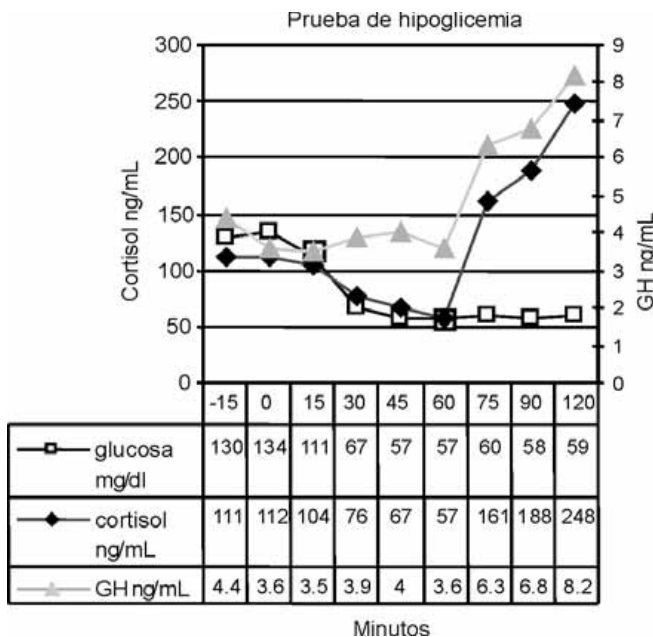


Figura 1. Prueba de reserva hipofisaria

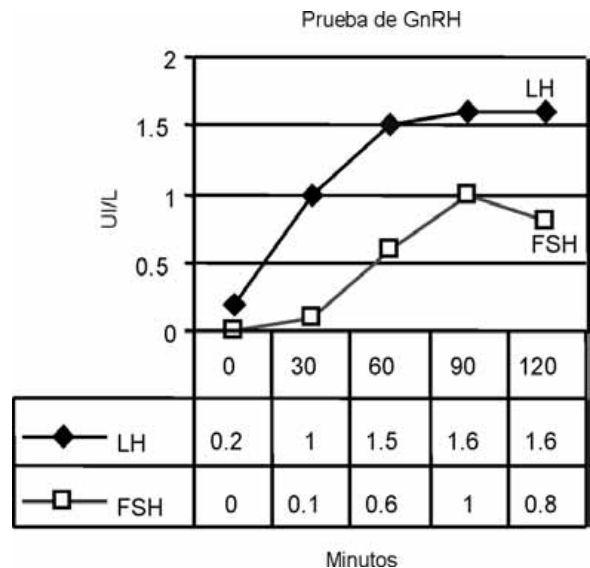


Figura 2. Prueba de estimulación hipofisaria con GnRH. LH = hormona luteinizante
 FSH = hormona estimulante del foliculo

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Baldomero González Virla. Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, 14000 México, D.F. Correo electrónico: Baldogonzal@prodigy.net.mx

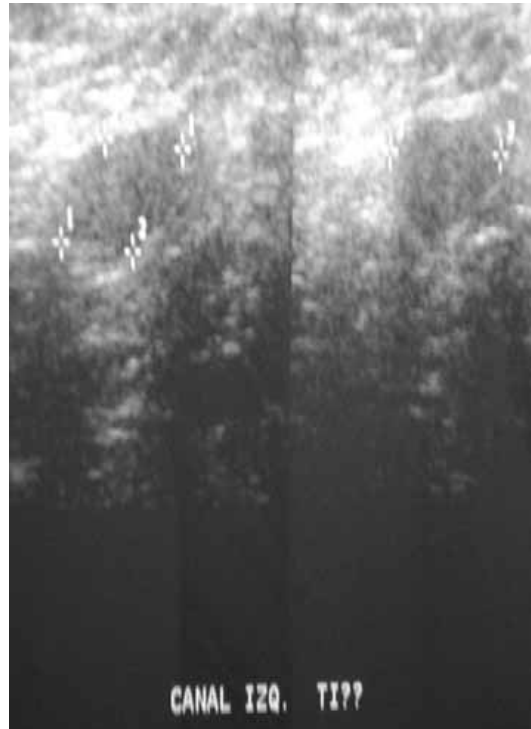


Figura 3. Ultrasonido inguinal con presencia de dos imágenes ovoideas, hipoecoicas de aproximadamente 1.6 x 1.7 cm.

La resonancia magnética de hipófisis demostró discreto ensanchamiento del tallo hipofisario y lesión selar de 9 mm.

El ultrasonido inguinal confirmó ausencia de testículos en bolsas escrotales y en regiones inguinales presencia de imagen ovoide hipoecoica de 1.6 x 1.7cm (Figura 3). En la densitometría ósea se detectó osteoporosis.

Un año antes de su ingreso a este Instituto se le diagnosticó diabetes *mellitus* tipo 2, la cual fue tratada con glibenclamida 5 mg/día y metformin 1 g/día, con buena respuesta clínica.

Durante su estudio inicial se encontraron pruebas de función tiroidea que indicaron hipertiroidismo (Cuadro I) y presencia de autoanticuerpos tiroideos, por lo que se procedió a realizar gamagrama tiroideo y captación de ¹³¹I en el que se detectó captación disminuida del radiofármaco 7% (Figura 4).

[hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI)], en asociación con anosmia (síndrome de Kallman), o como resultado de una variedad de lesiones estructurales o

Comentario

La secreción pulsátil de GnRH hipotalámica, es un requisito para el inicio y mantenimiento del eje reproductivo en humanos. La falla en esta secreción episódica resulta en el síndrome clínico de hipogonadismo hipogonadotrófico caracterizado por:

1. Ausencia parcial o completa de cualquier descarga pulsátil de LH inducida por GnRH endógena.
2. Normalización de la función hipofisaria y gonadal en respuesta al reemplazo exógeno de GnRH.
3. Imagen normal de la región hipotálamo-hipofisaria.
4. Pruebas de estimulación normales del resto de los ejes hipotálamo-hipofisarios. Puede ocurrir de forma aislada

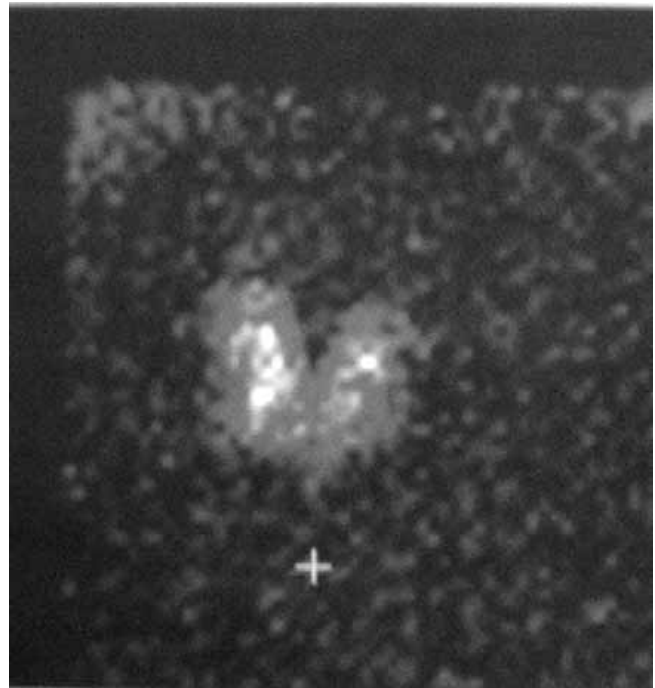


Figura 4. Gamagrama tiroideo con captación disminuida de ¹³¹I.

funcionales del eje hipotálamo-hipofisario.¹ El hipogonadismo hipogonadotrófico, asociado o no a anosmia, puede ocurrir en la misma familia, demostrando la variabilidad del modo de herencia.^{2,3} La expresión fenotípica varía con la edad de inicio (congénita vs adquirida), severidad (completa vs parcial), y duración (funcional vs permanente).

La descripción fenotípica del HHI remarca la diversidad del síndrome y sugiere que una variedad de defectos subyacen en la presentación clínica. Otras variantes descritas, como el síndrome del eunuco fértil y el HHI adquirido del adulto,^{3,5} apoyan el espectro clínico y el amplio espectro de anomalías en el patrón neuroendocrino de secreción de GnRH, las cuales abarcan desde ausencia completa de los pulsos de LH hasta trastornos en la amplitud, frecuencia y bioactividad de la gonadotropina.

El cuadro clínico típico en la infancia comprende la presencia de criptorquidia y micropene, con concentraciones en suero de gonadotropinas y esteroides sexuales inapropiadamente bajos. De manera más frecuente el diagnóstico es realizado hasta la adolescencia, ante la falta de desarrollo puberal y ausencia de características sexuales secundarias. Los pacientes presentan proporciones corporales eunucoideas (relación de segmentos superior/ inferior menor a uno y brazada 6 cm mayor a su estatura).¹ El patrón de crecimiento suele mostrar estatura normal para la edad, con disminución en la densidad del hueso cortical y trabecular secundaria al hipogonadismo.

Además de la deficiencia de GnRH y la anosmia, el síndrome de Kallman puede estar asociado con otras anoma-

lías incluyendo defectos de la línea media, como labio y/o paladar hendido, metacarpianos cortos y agenesia renal. Las manifestaciones neurológicas incluyen sordera neurosensorial, movimientos en "espejo" (sinquinesia), anormalidades oculomotoras y ataxia cerebelosa. Hasta la actualidad la agenesia renal y la sinquinesia están limitados a las formas ligadas al cromosoma X.

La incidencia real, el modo de transmisión y la prevalencia por sexos de la deficiencia de GnRH no han sido establecidos con certeza. La relación hombre-mujer, estimada entre 2 y 4:1, nuevamente pone de manifiesto el patrón de herencia de esta entidad.³

Hasta la actualidad los defectos en los genes KAL6, receptor de GnRH y del DAX-1 han sido identificados como base para algunos pacientes con HHI. Sin embargo, la base genética del HHI ha sido establecida en menos de 20% de casos, permaneciendo varios genes autosómicos y ligados al X en espera de ser descritos. Las bases moleculares y genéticas del HHI permanecen en gran parte desconocidas. En estudios recientes² se ha demostrado que el síndrome de Kallmann, especialmente ligado al X, exhibe el fenotipo más severo de deficiencia de GnRH, mientras que el HHI manifiesta el más amplio espectro clínico; además, entre ambos existe una sobreposición fenotípica definida y por lo tanto estratificarlos de acuerdo con el tiempo de inicio y severidad de la deficiencia de GnRH provee de una perspectiva de éstos síndromes para su entendimiento y abordaje.

En el varón con hipogonadismo se ha demostrado una mayor asociación y prevalencia de enfermedades autoinmunes como la cirrosis biliar primaria, la tiroiditis autoinmune, el lupus eritematoso generalizado (LEG) y la artritis reumatoide (AR).¹¹ Esta mayor prevalencia y diversidad de trastornos autoinmunes se atribuye en parte a la acción diferencial de las hormonas sexuales sobre el sistema inmune.^{13,14} En ratones los andrógenos ejercen un efecto inhibitorio en el timo hasta causar su involución, e incrementan la actividad de linfocitos CD8+. En humanos inhiben la hiperactividad de los linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas (Ig), además de disminuir los linfocitos CD4+.¹⁵

Enfermedades reumáticas (como LEG, AR y síndrome de Sjögren), así como otras enfermedades autoinmunes (tiroiditis autoinmune y cirrosis biliar primaria) son más prevalentes en el síndrome de Kallmann y otros tipos de hipogonadotropismo.^{3,14} La terapia androgénica ha sido utilizada de manera efectiva, inclusive para mejorar o disminuir las manifestaciones de dichos trastornos autoinmunes asociados.^{7,8}

Yesilova y colaboradores¹¹ observaron aumento en las concentraciones en suero de IgA, IgG e IgM en varones con HHI, cuando se compararon con el grupo control. En pacientes con síndrome de Kallmann se ha demostrado una relación mayor CD4+/CD8+ (debido a la disminución en las células CD8+), así como normalización posterior al reemplazo con andrógenos.⁷

Es importante mencionar que la diabetes *mellitus* tipo 2, por sí sola, condiciona un estado de hipogonadismo predominantemente hipogonadotrófico.⁹ La etiología de éste es compleja e implica la combinación de defectos gonadales e hipotálamo-hipofisarios, aunque por estudios recientes en humanos y en roedores, se ha propuesto que el defecto primario podría ser hipotalámico.^{9,10}

Cuadro I. Resultado de estudios basales

Parámetro	Valor	Intervalo normal
Testosterona total (ng/ml)	<0.2	3-10
FSH (UI/L)	0.3	0.6-8.6
LH (UI/L)	0.05	0.5-11.2
Estradiol (pg/ml)	<5.0	10-60
ACTH (pg/ml)	25	9-52
Cortisol(ng/ml)	98	5-25
TSH (U/ml)	0.06	0.3-5.0
T4t (nmol/L)	213.6	58-161
T3t (nmol/L)	4.8	1.23-3.39
Hormona del crecimiento (ng/ml)	1.5	0-10
Prolactina (mUI/L)	105	71-835
HbA1c (%)	7.4	4.9-6.2
Glucosa (mg/dl)	132	65-100
Creatinina (mg/dl)	0.5	0.6-1.4
Acido úrico (mg/dl)	5.2	4-8
Sodio (mEq/L)	138	135-145
Potasio (mEq/L)	4.06	3.5-5
Calcio (mg/dl)	9.7	8.9-10.5
Fósforo (mg/dl)	4.9	2.5-4.5
Magnesio (mg/dl)	1.7	1.4-2.5
Anticuerpos antitiroglobulina	1/50	negativo
Anticuerpos antitiropoxidasa	1/25,600	negativo

En la literatura no encontramos informes publicados a la fecha acerca de una relación directa o una mayor asociación con diabetes *mellitus* tipo 2.

Con base en la revisión de la literatura, no existe en la actualidad informe alguno de casos similares, por lo que la asociación detectada de HHI, diabetes *mellitus* tipo 2 y tiroiditis autoinmune es interesante. La lesión estructural hipofisaria fue considerada como incidentaloma y no tuvo repercusión sobre el eje gonadotrópico ni el resto de líneas hipofisarias, como se demostró mediante pruebas dinámicas. El hipogonadismo se asocia a incremento en la masa grasa, disminución en la masa muscular y pérdida ósea acelerada.³ En este paciente destacó la osteoporosis acentuada en la columna vertebral por la severa deficiencia de hormonas sexuales y el hipertiroidismo.

Referencias

1. **Hayes FJ, Seminara SB, Crowley WF.** Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:739-763.
2. **Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, et al.** The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:152-160.
3. **Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF.** Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): Pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998;19:521-539.
4. **Spratt DI, Carr DB, Merriam GR, et al.** The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:283-291.
5. **Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, et al.** Adult-onset idiopathic hypogonadism hypogonadotropic a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997;336:410-415.
6. **Bick D, Franco B, Sherins RJ.** Brief report: intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1752-1755.
7. **Bizarro A, Valentini G, Di Marino, et al.** Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:32-36.
8. **Cutolo M, Balleari E, Giusti M et al.** Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1-5.
9. **Tripathy D, Dhindsa S, Garg R et al.** Hypogonadotropic hypogonadism in erectile dysfunction associated with type 2 diabetes mellitus: a common defect?. *Metabol Syndr Relat Disord* 2003;1:75-81.
10. **Bruning JC, Gautam D, Burks DJ et al.** Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000;289:2122-2125.
11. **Zeki Yesilova, Metin Ozata, Ismail H. Kocar et al.** The effects of gonadotropin treatment on the immunological features of male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:66-70.
12. **Oliveira LMB, Seminara SB, Beranova M, et al.** The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: Genotype-Phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1532-1538.
13. **Weinstein Y, Berkovich Z.** Testosterone effect on bone marrow, thymus and suppressor T cells in the (B2B x NZW)F1 mice: Its relevance to autoimmunity. *J Immunol.* 1981;126:998-1002.
14. **Cutolo M, Sulli A, Serio B. et al.** Estrogen, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:217-226.
15. **Naoko K, Tesuya T, Kunihiro T.** Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1703-1711.