

Hipogonadismo hipogonadotrópico aislado, a propósito de un caso

Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism, Apropos of a Case

Idania María Reyes Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9136-9628>

Sergio Enrique Zayas Puig^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5660-7253>

Yaritza Argentina Munguía Ayala¹ <https://orcid.org/0009-0007-8436-9532>

Lesbia Mariela Leyva Zelaya¹ <https://orcid.org/0009-0006-1130-2479>

¹Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: sergiozayaspuig@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los hipogonadismos son trastornos ocasionados por una deficiente síntesis de esteroides sexuales por parte del testículo o del ovario, y que se manifiestan en la edad infantil, generalmente, por retraso puberal, pero también como pubertad detenida o amenorrea primaria.

Objetivo: Exponer la forma de presentación aislada del hipogonadismo hipogonadotrópico en una paciente del sexo femenino.

Presentación de caso: Se presentó una paciente femenina de 21 años de edad, con antecedentes de asma bronquial intermitente para lo cual recibe tratamiento. A la edad de 19 años fue remitida al Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" procedente del Hospital Pediátrico "William Soler" por presentar amenorrea primaria, escaso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y eunucoïdismo, en ausencia de anosmia o hiposmia. No se recogieron antecedentes familiares de amenorrea, pubertad retrasada o enfermedad genética. Se completó su estudio y se confirmó desde el punto de vista clínico, hormonal y genético un hipogonadismo hipogonadotrópico aislado.

Conclusiones: El hipogonadismo hipogonadotrópico aislado congénito resulta una deficiencia hormonal hipofisaria poco frecuente. Se realizó un ejercicio diagnóstico de

exclusión, en el que participó un equipo multidisciplinario de especialidades. Este enfoque permitió el tratamiento oportuno de la paciente, al lograr el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, estimular el ciclo menstrual, mejorar su calidad de vida, evitar la aparición de complicaciones cardiovasculares y metabólicas, a mediano y largo plazos, pesquisar la presencia de otras enfermedades endocrinas y genéticas asociadas, mejorar la esfera psicosocial, y sentar las bases para la futura opción reproductiva.

Palabras clave: hipogonadismo; amenorrea; Síndrome de Kallmann.

ABSTRACT

Introduction: Hypogonadism is a disorder caused by a deficient synthesis of sexual steroids by the testicle or ovary and which manifests itself in childhood generally by delayed puberty but also as arrested puberty or primary amenorrhea.

Objective: To expose the isolated presentation of hypogonatropic hypogonadism in a female patient.

Case Presentation: Female patient aged 21 years with a history of intermittent bronchial asthma for which she is receiving treatment. At the age of 19 she was referred to the Endocrinology service of the "Hermanos Ameijeiras" Clinical-Surgical Hospital from the "William Soler" Pediatric Hospital due to primary amenorrhea, poor development of secondary sexual characteristics and eunuchoidism, in the absence of anosmia or hyposmia. No family history of amenorrhea, delayed puberty or genetic disease was recorded. Her study was completed and isolated hypogonadotropic hypogonadism was confirmed from a clinical, hormonal and genetic point of view.

Conclusions: Congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism is a rare pituitary hormone deficiency. A diagnostic exclusion exercise was carried out, in which a multidisciplinary team of specialists participated. This approach allowed the timely treatment of the patient, achieving the development of secondary sexual characteristics, stimulating the menstrual cycle, improving her quality of life, avoiding the appearance of cardiovascular and metabolic complications in the medium and long term, investigating the presence of other associated endocrine and genetic diseases, improving the psychosocial sphere, and laying the foundations for the future reproductive option.

Keywords: hypogonadism; amenorrhea; Kallmann syndrome.

Recibido: 28/12/2024

Aceptado: 10/02/2026

Introducción

Los hipogonadismos son trastornos ocasionados por una deficiente síntesis de esteroides sexuales por parte del testículo o del ovario, que se manifiestan en la edad infantil, generalmente, por retraso puberal, pero también como pubertad detenida o amenorrea primaria.^(1,2)

Se clasifican según la adecuada o inadecuada secreción de gonadotropinas: hipogonadismos hipogonadotropos e hipogonadismos hipogonadotrópico. El diagnóstico diferencial de este tipo de patología se plantea con la forma más frecuente de retraso puberal: retraso constitucional del crecimiento y pubertad.^(1,2,3)

Los hipogonadismos pueden presentarse como pubertad retrasada, pubertad detenida, amenorrea primaria o infertilidad. Se considera pubertad retrasada, cuando existe ausencia de telarquia en niñas, a partir de los 13 años. Por otra parte, se define como pubertad detenida aquella que, iniciada tardíamente o no, no llega a completarse después de 4-5 años desde su inicio.

Finalmente, se entiende como amenorrea primaria, la ausencia de menarquia a los 16 años de edad.⁽⁴⁾

Los hipogonadismos hipogonadotrópicos permanentes (HHP) pueden ser debidos a defectos congénitos o adquiridos y se presentan aislados o asociados a otras deficiencias hormonales.⁽⁵⁾

En la forma congénita, su prevalencia se sitúa alrededor de 1:10.000 personas y la mayoría son casos esporádicos, con un predominio en varones 3-5:1. Las formas familiares pueden heredarse con carácter autosómico dominante, recesivo o recesivo ligado al X.^(6,7)

Las niñas suelen consultar por retraso puberal, y es excepcional su sospecha en la etapa prepuberal, mientras que, en los niños, pueden presentar clínica prepuberal, caracterizada por micropene y/o criptorquidia.⁽⁷⁾

Los casos aislados clásicamente y desde una perspectiva clínica, se clasifican como HHP aislado congénito con y sin alteraciones del olfato; sin embargo, esta diferenciación, en

ocasiones, no resulta tan clara puesto que mutaciones, en un mismo gen, puede dar lugar a HHP con y sin alteraciones del olfato.⁽⁸⁾

Se presenta un caso seguido en el Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Este estudio tuvo el objetivo de exponer la forma de presentación aislada del hipogonadismo hipogonadotrópico en una paciente del sexo femenino.

Presentación de caso

Se presenta una paciente femenina de 21 años de edad, con antecedentes de asma bronquial intermitente para lo cual recibe tratamiento. A la edad de 19 años fue remitida al Servicio de Endocrinología, del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA), procedente del Hospital Pediátrico "William Soler" por presentar amenorrea primaria, escaso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y eunucoidismo, en ausencia de anosmia o hiposmia. No se recogieron antecedentes familiares de amenorrea, pubertad retrasada o enfermedad genética.

En el Servicio de Endocrinología del HHA, se completó el estudio y se confirmó, desde el punto de vista hormonal y genético, el hipogonadismo y el infantilismo sexual. Se descartó lesión orgánica en la resonancia magnética nuclear simple de cráneo. Se decidió sustituir con levonorgestrel/etinilestradiol una tableta diaria por tres meses, y lograr sangrado menstrual y se reingresó para evaluar repercusión de este tratamiento hormonal. En este ingreso se observó una evolución de los caracteres sexuales secundarios hasta un estadio IV de Tanner de vello pubiano y mamas. Sin embargo, la paciente refiere que al dejar de ingerir el tratamiento hormonal continúa sin ver menstruación, por lo que presentó una respuesta terapéutica parcial.

Se muestran las tablas 1 y 2 la evaluación clínica y antropométrica del paciente; así como los estudios hormonales.

Tabla 1. Evaluación clínica y antropométrica

Peso: 65kg Talla: 169cm	IMC: 22.8kg/m ² SC V/N: Normopeso
Brazada: 178cm	Proporción Brazada/Talla > 6cm
Vértex-pubis: 82cm Pubis-planta: 91cm	Índice de Wilkins: 0,90
Diámetro biacromial (DBA): 32cm Diámetro bitrocantérico (DBT): 31cm	Relación DBA/DBT: 1,03
Estadios de Tanner	Mamas: estadio IV Vello pubiano: estadio IV
Genitales externos	Normales

Tabla 2. Estudios hormonales

FSH: 0,4 mUI/mL	Disminuida
LH: 0,56 mUI/mL	Disminuida
Estradiol: 39,78 pmol/L	Disminuido
Prolactina: 299,5 uUI/L	Normal
TSH: 0,869 uUI/mL	Normal
T ₃ : 1,6 nmol/L	Normal
T ₄ : 92,5 nmol/L	Normal
Cortisol basal: 355 nmol/L	Normal

Estudios de imágenes:

- Resonancia magnética nuclear simple de cráneo: axial T1 y FLAIR, sagital balance, coronal balance. Silla turca de tamaño normal, infundíbulo central, se midió la glándula en su conjunto 9,5mm. No se observaron otras alteraciones craneoencefálicas.
- Ultrasonografía transvaginal: útero infantil, no se logran observar ovarios (fig. 1)

Estudios genéticos:

- Cariotipo 46,XX, 18 metafases, 350 bandas (normal).

- Estudio molecular de SRY/AMXY: no presencia de los genes SRY ni AMEL-Y. Presencia de AMEL-X.



Fig. 1 - Ultrasonografía transvaginal que muestra útero infantil. No se visualizan los ovarios.

Consideraciones éticas

Se cumplió con las indicaciones establecidas en la Declaración de Helsinki⁽⁹⁾ para la investigación en sujetos humanos. Se solicitó el consentimiento informado a la paciente.

Discusión

Las causas que pueden provocar hipogonadismos resultan múltiples y pueden ser de etiología congénita y adquirida. Por tanto, plantea un auténtico reto diagnóstico en el que la anamnesis y el examen físico resultan claves.

La realización de una anamnesis muy detallada junto con un examen físico dirigido a este problema, constituye la primera aproximación diagnóstica. Seguidamente, en función de los hallazgos y de forma individualizada, se valorará la conveniencia de la realización de pruebas complementarias que puedan resultar de utilidad.

En todo momento, será preciso tener en cuenta que la causa más frecuente de retraso puberal resulta el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD), variante de la normalidad y cuyo diagnóstico es de exclusión. En ocasiones, constituye un verdadero reto diagnóstico poderlo diferenciar de HHP aislado congénito.

Por otra parte, en función de la información recopilada, se orienta la sospecha diagnóstica hacia un determinado tipo de hipogonadismo y, a su vez, a diferentes trastornos adquiridos y congénitos (fig. 2).

El hipogonadismo puede acarrear importantes repercusiones psicosociales, ya que se produce en una época de la vida de extrema sensibilidad y labilidad psicológica, donde la imagen corporal es muy importante. Además, puede asociar hipocrecimiento que empeora la situación psicológica ya deteriorada de estos pacientes. Asimismo, esta patología incrementa el riesgo de osteoporosis, la alteración del metabolismo hidrocarbonado y del perfil lipídico, lo que aumenta el riesgo cardiovascular en la edad adulta.^(1,2)

El hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) congénito es un grupo heterogéneo de trastornos definidos por una disminución de los esteroides gonadales, asociado a una secreción normal o baja de gonadotropinas hipofisarias. Se caracterizan por la ausencia parcial o completa de secreción pulsátil endógena de GnRH, la ausencia de anomalías anatómicas del área hipotálamo-hipofisaria y la secreción normal del resto de hormonas hipofisarias. El HH congénito se clasifica en dos grandes grupos:^(3,4)

- HH que cursa con anosmia o hiposmia, conocido como el síndrome de Kallmann (SK)
- HH con olfacción normal y se le denomina HH aislado o idiopático (HHI)

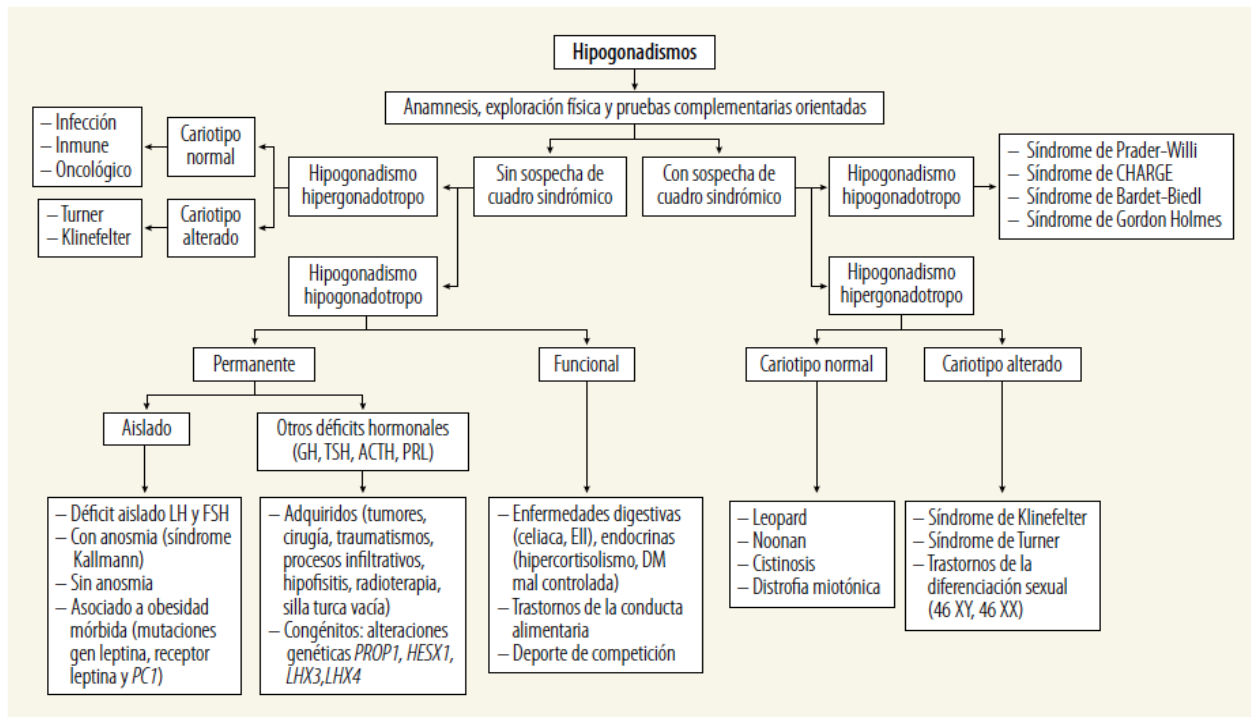


Fig. 2 - Algoritmo diagnóstico en pacientes con hipogonadismos.

Fisiopatológicamente, el primero se relaciona con una diferenciación y desarrollo anormal de las neuronas GnRH y el segundo, con trastornos de la secreción y/o acción del GnRH. Hasta la fecha, se han encontrado más de 30 genes diferentes implicados en el SK y/o HHI; sin embargo, en más del 50 % de los casos, no se ha identificado un gen responsable.⁽⁵⁾ Los hallazgos clínicos del HH varían en función de la edad de presentación, la severidad (completa o parcial) y la duración. Las manifestaciones clínicas del HH se presentan típicamente en la edad puberal, en forma de retraso o ausencia de aparición de los caracteres sexuales secundarios. En las mujeres, la presentación clínica habitual es de amenorrea primaria (90 %) y menos del 10 % tienen alguna forma de sangrado, antes de instaurarse la amenorrea. La pubarquia resulta muy variable, y oscila desde una ausencia hasta una aparición normal de vello pubiano. En la adolescencia suelen presentar: el hábito eunucoide (relación segmento superior/segmento inferior menor a 1 y una envergadura de los brazos 6 cm mayor que la talla).^(6,7)

Síndrome de Kallmann *versus* hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático o aislado

El SK resulta la causa más frecuente de deficiencia aislada de gonadotropinas, aunque, en algunas series, el HHI supera al SK. El SK es un cuadro clínico heterogéneo tanto a nivel clínico como genético, más prevalente en varones que en mujeres, con una incidencia de 1/10,000 y 1/50,000, respectivamente. Los casos esporádicos son más frecuentes que las formas hereditarias. Los pacientes con SK tienen manifestaciones clínicas asociadas como defectos craneofaciales (paladar hendido, paladar ojival, hiperterlorismo), agenesia dental (hipodontia), sordera neurosensorial, anomalías digitales (clinodactilia, sindactilia, campodactilia), agenesia renal unilateral, defectos septales cardíacos y defectos neurológicos asociados.⁽⁸⁾

Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático o aislado

El déficit aislado de GnRH sin anosmia, conocido como HH aislado o idiopático, suele ser esporádico, aunque puede transmitirse con carácter autosómico recesivo. Desde el punto de vista neuroendocrino, ambos grupos (HHI y SK) son indistinguibles. Entre los genes asociados al HHI se encuentran: GNRHR (receptor del factor liberador de gonadotropinas), GNRH1 (factor liberador de gonadotropinas), KISS1R (receptor 1 de kisseptina), KISS1 (kisseptina), TACR3 (neurokinina B), TAC3 (receptor de neurokinina B), FGFR1, PROK2, PROKR2, FGF8, FGF17, NELF, CHD7, HS6T1 y WDR11. Se estima que, aproximadamente, el 40-50 % de las formas autosómico recesivas y el 10-16 %, de las formas esporádicas de HHI, se deben a mutaciones en el gen GNRHR.^(10,11)

Conclusiones

Al tener en cuenta los elementos clínicos, hormonales y genéticos del presente caso se plantea como impresión diagnóstica un hipogonadismo hipogonadotrópico aislado congénito como una forma de presentación atípica del hipogonadismo femenino. Se trata de un ejercicio diagnóstico de exclusión, en el que participó un equipo multidisciplinario de especialidades, y que se involucraron: endocrinología, genética clínica, pediatría, ginecología, imagenología y psicología. Este enfoque permitió el tratamiento oportuno de

la paciente, al lograr el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, estimular el ciclo menstrual, mejorar su calidad de vida, evitar la aparición de complicaciones cardiovasculares y metabólicas, a mediano y largo plazos, pesquisar la presencia de otras enfermedades endocrinas y genéticas asociadas, mejorar la esfera psicosocial, y sentar las bases para la futura opción reproductiva.

Referencias bibliográficas

1. Gavela T, Soriano L. Hipogonadismos. En: Cruz editores. IV Manual de Pediatría. 11 ed. Madrid, España: editorial Ergon; 2019 [acceso 27/12/2024];(1):806-11. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/330506308>
2. Gonzaga A. Hipogonadismo femenino: métodos de diagnóstico en la atención primaria en salud. Universidad de Machala: Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud. Carrera de Ciencias Médicas [Tesis] UTMACH.; 2021. p.21 [acceso 27/12/2024]. Disponible en: <https://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/16498>
3. Cañete R, Gil M, Cañete M. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos pediátricos. Asociación Española de Pediatría. Madrid España. 2019 [acceso 27/12/2024];1:253-66. Disponible en: <https://www.aeped.es/protocolos/>
4. Castro M, Gamboa S, Guevara M. Causas poco frecuentes de amenorrea debida a hipogonadismo hipogonadotrópico. Rev Méd Sinergia. 2023;8(4):e1022. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v8i4.1022>
5. Navarrete I, García J. Aspectos genéticos del hipogonadismo. Rev Dominio de las Ciencias. 2022 [acceso 27/12/2024];8(4):19-30. DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v8i3>
6. Labarta J, Ferrer M, Arriba A, Vara M. Retraso puberal. Rev Pediatr Integral. 2020 [acceso 27/12/2024];24 (4):191-207. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/>
7. Orío M, Cabezas E. Pubertad retrasada. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. 2020 [acceso 27/12/2024]. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/66/pubertad-retrasada>
8. Ramírez A, Tatal L, Barakat S, Abreu A. Amenorrea primaria e hiposmia: diagnóstico tardío del síndrome de Kallmann en una mujer. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. 2019 [acceso 27/12/2024];6(1):108-15. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/>

9. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64ª Asamblea General; 2013 [acceso 27/12/2024]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
10. Cabrejas M, Vicente M, Antón M, Urcelay o M. Síndrome de Kallmann de diagnóstico tardío. Rev Endocrinol Nutr. 2015;62(2):106-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.10.002>
11. Lewis S, Melmed S, Auchus R, Goldfine A, Koenig R, Rosen C, editors. Williams Tratado de endocrinología. 14 ed. Elsevier España; 2021 [acceso 27/12/2024]. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/williams-tratado-de-endocrinologia/melmed/978-84-9113-851-8#full-description>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no existe ningún conflicto de intereses.