

Amenorrea primaria por hipogonadismo hipogonadotropo normosómico

G. FERNÁNDEZ-VÁZQUEZ, E. MELIÁN, N. GONZÁLEZ
Y F. SÁNCHEZ

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Carlos III.
Madrid. España.*

PRIMARY AMENORRHEA DUE TO HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

We describe the case of an adopted 17-year-old girl who consulted because of complete pubertal delay. No specific dysmorphic features were observed and olfaction was normal. The complete absence of pubertal development had severe psychological effects. Basal hormonal determinations confirmed severe hypogonadism, with serum gonadotropins within the normal range for the early follicular phase. Serum levels of other pituitary hormones were normal. A sellar magnetic resonance imaging (MRI) scan was normal. Both gonadotropins increased normally in response to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) (100 µg, IV). Spontaneous gonadotropin secretion through a 12-h nocturnal period showed minimal luteinizing hormone (LH) pulsatility with nocturnal increase and less follicle-stimulating hormone (FSH) pulsatility without nocturnal increment. A diagnosis of normosomic hypogonadotropic hypogonadism was made. The patient was treated with progressive doses of conjugated estrogens, with subsequent addition of progesterone in a cyclic regimen. Finally, oral contraception was prescribed. At 26 years of age, she desired fertility and was clinically reevaluated. Partial hypogonadotropic hypogonadism was confirmed, with similar patterns of spontaneous gonadotropin secretion and GnRH response. We discuss the clinical characteristics of this entity, focusing mainly on the cause of normosomic hypogonadotropic hypogonadism, in light of new information about the molecular bases of these disorders. The treatment of hypogonadotropic hypogonadism is also discussed.

Key words: Normosomic idiopathic hypergonadotropic hypogonadism. Delayed puberty. Constitutional growth and development delay.

Mujer de 17 años, adoptada, que consulta por retraso puberal completo. Presentaba un crecimiento armónico, con olfato normal y repercusión psicológica grave por ausencia completa de desarrollo puberal. El estudio hormonal basal confirma la presencia de hipoestrogenismo grave, ausencia de adrenarquia y valores de gonadotropinas en rango normal para primera mitad de la fase folicular. El resto de hormonas hipofisarias fueron normales. La resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria fue normal. El estímulo con 100 µg de hormona liberadora de hormona luteinizante indujo una respuesta normal de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante, y la secreción nocturna (12 h) de gonadotropinas evidenció mínima pulsatilidad de hormona luteinizante, con aumento nocturno y menor pulsatilidad de hormona foliculostimulante, sin aumento nocturno. La paciente fue diagnosticada de hipogonadismo hipogonadotropo normosómico. Se inició inducción de pubertad con estrógenos en dosis progresivas, adición posterior de progesterona y, finalmente, anticonceptivos orales. A los 26 años, se plantea la fertilidad por lo que se reevalúa y se confirma hipogonadismo hipogonadotropo parcial, con el mismo perfil de secreción de gonadotropinas, espontánea y en respuesta a hormona liberadora de gonadotropina. Se discuten las características clínicas, con especial atención al diagnóstico etiológico del hipogonadismo hipogonadotropo normosómico, a la luz de la nueva información sobre las bases moleculares del hipogonadismo hipogonadotropo idiopático. Asimismo, se discute el abordaje terapéutico del hipogonadismo hipogonadotropo.

Palabras clave: Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático normosómico. Pubertad retrasada. Retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo.

INTRODUCCIÓN

El hipogonadismo hipogonadotropo, definido por valores bajos o normales de gonadotropinas, plantea una serie de problemas diagnósticos y dilemas terapéuticos, especialmente cuando ocurre de manera aislada o en ausencia de alteraciones estructurales hipotálamo-hipofisarias. Una de las principales dificultades es el diagnóstico diferencial con el retraso puberal constitucional¹⁻³. Por otro lado, recientemente se ha acumulado importante información acerca de las bases moleculares de este tipo de hipogonadismo en relación con las señales y los receptores implicados en la secreción apropiada de gonadotropinas: deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), alteración de su liberación, disfunción del receptor de GnRH (GnRH-R) y mutaciones de los genes de

Correspondencia: Dr. G. Fernández-Vázquez.
Hospital Carlos III. Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.

Manuscrito recibido el 1-2-2005; aceptado para su publicación el 7-2-2005.

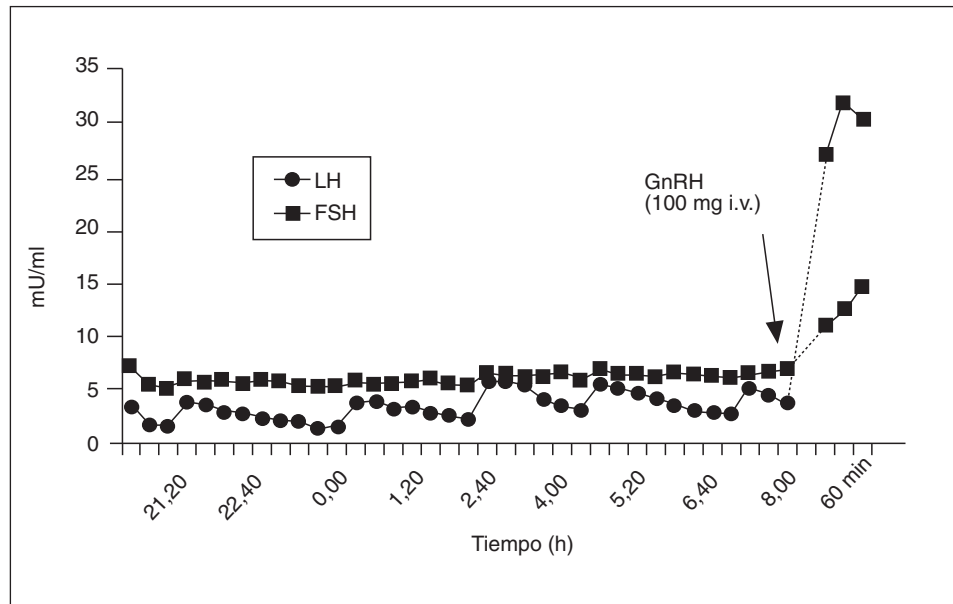


Fig. 1. Secreción espontánea de gonadotropinas y respuesta a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante.

gonadotropinas^{4,5}. Aprovechando el caso clínico que se presenta, se discuten los problemas diagnósticos y la actitud terapéutica en el hipogonadismo hipogonadotropo que aparece como pubertad retrasada.

CASO CLÍNICO

Paciente de 17 años que consulta por retraso puberal completo, con repercusión psicológica grave. Fue adoptada en el primer año de vida, por lo que sus antecedentes familiares eran desconocidos. Los padres referían una progresión de talla y peso aparentemente adecuados. En la exploración física se objetivó: talla 156 cm, braza 160 cm, peso 68,5 kg, olfato normal y sin dismorfias. Presentaba una ausencia completa de desarrollo puberal (M1, P1) con himen abierto y sin hernias inguinales o masas palpables. La edad ósea era de 13,5 años. Estudio hormonal basal: estradiol < 10 pg/ml; hormona foliculoestimulante (FSH) 7,8 mU/ml, hormona luteinizante (LH) 2,9 mU/ml; prolactina (PRL) 5,8 ng/ml, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) 239 ng/ml, tirotropina (TSH) 0,79 µU/ml, tiroxina (T₄) libre 1,23 ng/dl, cortisol 12,4 µg/dl, corticotropina (ACTH) 28,7 pg/ml y sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S) 50 µg/dl. Se realizó un estudio de secreción espontánea de gonadotropinas (20.00-8.00 h) seguido de estímulo agudo con GnRH (100 µg i.v.), cuyos resultados se muestran en la figura 1. La secreción nocturna mostró un predominio de la FSH, con un valor integrado medio de 6,3 mU/ml y cociente FSH/LH integrado de 2,4, sin clara pulsatilidad. La secreción de LH adoptó un patrón pulsátil, de escasa amplitud y frecuencia, y ligero aumento nocturno. La respuesta a la GnRH fue normal, con LH basal de 3,6 y pico de 31,6 mU/ml, a

los 30 min; FSH basal de 6,7 con pico de 14,4 mU/ml a los 60 min. La resonancia magnética (RM) del área hipotálamo-hipofisaria fue normal. La ecografía ginecológica objetivó un útero hipoplásico sin que se visualizara ninguno de los 2 ovarios. El cariotipo en sangre periférica fue 46XX. La laparoscopia evidenció una cintilla uterina de 1,5 × 1,5 cm, y se identificaron ambos ovarios de 3 × 1 cm. La histología ovárica demostró la presencia de un número moderado de folículos primordiales y algunos secundarios. Se inició tratamiento sustitutivo con dosis progresivas de estrógenos conjugados (Equin, 0,6 y 1,2 mg/día) continuo hasta lograr un apropiado desarrollo uterino (volumen 30 ml) y mamario (P5) que tuvo lugar a los 2 años de tratamiento estrogénico. En ese momento, se pasó a tratamiento cíclico con Equin, 1,2 mg/día (días 1-25), y Progevera, 10 mg/día (días 13-25), con el que se obtuvieron menstruaciones regulares. Completada la maduración ósea a los 21 años, alcanzó una talla final de 163 cm. Posteriormente, continuó con anticoncepción oral. A los 26 años, la paciente plantea deseo de fertilidad, por lo que se reevalúa funcionalmente. Tras 6 meses de interrupción de anticoncepción oral, continúa en amenorrea, con estradiol de 35, LH 4,0 y FSH 7,0; con un patrón de secreción nocturna de gonadotropinas y respuesta a GnRH similares a los observados en la primera consulta. La paciente es derivada a un grupo especializado en reproducción asistida.

DISCUSIÓN

Uno de los principales problemas diagnósticos que plantea el hipogonadismo hipogonadotropo de presentación en la pubertad es su diagnóstico diferencial con la pubertad retrasada constitucional. Aunque una serie

de datos clínicos ayudan en este sentido, no existe ningún parámetro clínico u hormonal que permita una definición certera de las 2 situaciones^{1,6}. Los datos siguientes sugieren hipogonadismo hipogonadotropo definitivo: retraso puberal completo más allá de los 16 años en chicas y de 18 en chicos; edad ósea superior a 12 años en chicas y a 13 en chicos; hipoprecimiento leve o normal; hábito eunucoide; coexistencia de disfunción olfatoria; alteraciones de la línea media o de la estructura hipotálamo-hipofisaria; presencia de datos clínicos de hipogonadismo en la etapa fetal, como criptorquidia o micropene, o presencia de adrenaquia. Por el contrario, los hallazgos siguientes sugieren retraso constitucional: edad ósea menor de 11 años en chicas y de 12 en chicos; antecedentes familiares de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo; talla baja en relación con la talla genética; falta de adrenaquia, y ausencia de otras alteraciones (olfato normal e imagen hipotálamo-hipofisaria normal).

Desde el punto de vista funcional, cualquier evidencia de inicio de activación hipotálamo-gonadotropo sugiere el inicio de la pubertad. Estas evidencias son: aumento del cociente LH/FSH, aumento de secreción y pulsatilidad nocturna de LH, y respuesta normal a GnRH, con predominio de LH, lo que indica secreción espontánea previa de GnRH que ha sensibilizado a la célula gonadotropa. No obstante, existe un alto grado de solapamiento entre el retraso constitucional e hipogonadismo hipogonadotropo definitivo^{1,6}. Ello afecta, en particular, a la enfermedad que incide sobre el inicio de pubertad normal, que detiene el proceso, o al gran espectro de grados de maduración de esta unidad funcional observados en mutaciones del receptor de GnRH, que cursan con hipogonadismo hipogonadotropo de grado variable. La ausencia completa de algún signo de maduración hipotálamo-gonadotropo puede corresponder tanto a retraso constitucional como a hipogonadismo hipogonadotropo definitivo.

En el presente caso clínico, la edad ósea superior a 13 años y la ausencia completa de inicio puberal a los 17 años sugerían que se trataba de un retraso puberal definitivo. Sin embargo, algunos hallazgos son reseñables y merecen ser analizados. En primer lugar, la ausencia de adrenaquia, que ocurrió 1 año después, a los 18 años, coincidiendo con sustitución estrogénica. Adrenaquia y gonadarquia son procesos independientes, hecho evidenciado por las frecuentes excepciones de disociación temporal de ambas. Sin embargo, ambos procesos madurativos suelen estar ligados temporalmente. Es sorprendente el importante retraso temporal de la adrenaquia (hasta los 18 años) en un caso como el presente, con hipogonadismo hipogonadotropo definitivo.

Otro dato destacable del caso que se presenta es la discordancia entre los datos funcionales (gonadotropinas medibles, FSH en rango de adulta en primera mitad de la fase folicular, pulsatilidad nocturna de LH y respuesta a GnRH, con predominio del pico de LH) y el hipogonadismo tan marcado. Ello, junto

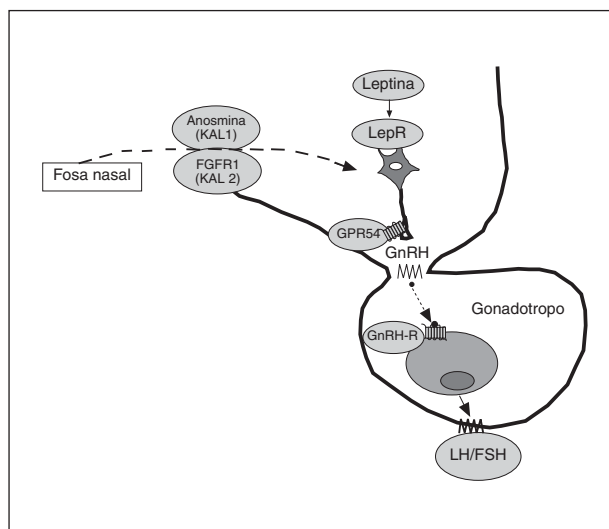


Fig. 2. Valores de mutaciones monogénicas causa de hipogonadismo hipogonadotropo congénito. LepR: receptor de leptina; GPR54: receptor acoplado a proteínas G de membrana; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante.

con la no identificación ecográfica de ovarios, nos hizo sospechar la coexistencia de fallo ovárico primario. El cariotipo periférico femenino normal, junto con la visualización laparoscópica de ambos ovarios, que contenían folículos primordiales y secundarios, descartaron la posible coexistencia de disgenesia gonadal. Sin embargo, no puede descartarse cierto grado de resistencia ovárica a gonadotropinas. Los resultados de inducción de fertilidad podrán responder a esta cuestión.

La etiología del hipogonadismo hipogonadotropo es muy variada. Los datos clínicos y la mínima información hormonal permiten adjudicar o sospechar la etiología en la mayoría de los casos, especialmente cuando se acompaña de múltiples deficiencias hormonales, síndromes especiales, como de Prader-Willi o de Lawrence-Moon, o los secundarios a hiperprolactinemia o a lesiones estructurales evidentes, como tumores, granulomas o cirugía/radioterapia hipofisarias. Sin embargo, se desconoce la etiología de un importante grupo de pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo congénito. No obstante, en los últimos 15 años se han identificado las bases moleculares de un amplio subgrupo de estos pacientes (tabla 1). La asociación de disfunción olfatoria (hiposmia o anosmia) en alguno de los familiares e hipogonadismo hipogonadotropo sin otros déficit hipofisarios define el síndrome de Kallmann (SK). Se trata de un síndrome genético determinado por mutaciones de proteínas involucradas en la migración de las neuronas primitivas del bulbo olfatorio y las productoras de GnRH, desde la mucosa nasal primitiva a sus destinos definitivos⁴. Este síndrome es genéticamente heterogéneo, con una incidencia de 1/10.000 chicos y 1/50.000 chicas. La mayoría de los casos son esporádicos (66%) y un 34% tiene antecedentes familiares. En el SK familiar se han descrito

TABLA 1. Trastornos monogénicos causantes de hipogonadismo hipogonadotropo congénito

Gen	Transmisión	Fenotipo
KAL1 (anosmina 1)	Ligada a X recesiva	Hipogonadismo grave, anosmia, otras alteraciones del desarrollo. Varones
KAL2: FGFR1 (receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico)	Autosómica dominante	Hipogonadismo de grado variable, disfunción olfatoria y otras alteraciones del desarrollo, en grado variable dentro de la misma familia. Varón:mujer, 5/1
Leptina (Lep) y su receptor (LepR) GPR54	Autosómica recesiva Autosómica heterocigota compuesta	Hipogonadismo parcial y obesidad mórbida Hipogonadismo normosómico de grado variable
GnRH-R	Autosómica, homo y heterocigota compuesta	Hipogonadismo normosómico de grado variable dentro de la misma familia y dependiendo del tipo de mutación. Pulsatilidad de LH errática con frecuencia baja-normal y baja amplitud
FSHβ LHβ	Autosómica recesiva	Hipogonadismo de grado variable. Valores séricos inmunorreactivos normales-elevados de la gonadotropina intacta y elevados o indetectables de la gonadotropina mutada
DAX-1 (<i>dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia on the X Cr</i>)	Ligada a X	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial o total + insuficiencia suprarrenal congénita
SF-1 (factor esteroideogénico 1) (muy raro)	Autosómica dominante	46 XY sexo invertido, hipogonadismo hipogonadotropo, persistencia ductos müllerianos, abolición de esteroidogénesis testicular y suprarrenal. 46 XX, con genitales externos normales, insuficiencia suprarrenal y ovárica
¿Otros?		

3 patrones hereditarios: ligado a X (10%), autosómico dominante (65%) y autosómico recesivo (25%). Mutaciones en el gen *KAL1* causan el SK ligado a X. *KAL1* codifica la anosmina 1, proteína de matriz extracelular implicada en la migración neuronal^{7,8}. El hipogonadismo, en estos casos, es muy grave y afecta sólo a varones, y la anosmia es constante en todos los miembros de la familia afectados. Es infrecuente en los casos esporádicos.

Mutaciones del gen *KAL2* (gen del receptor 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos [FGFR1]) causan la forma autosómica dominante y casos esporádicos de SK⁹. En estos casos, los grados de hipogonadismo y de disfunción olfatoria son variables y diferentes entre los distintos miembros de la familia afectados. En algunos casos sólo se observa pubertad retrasada transitoria, hasta los 23 años¹⁰. La frecuencia de afección en las mujeres es 5 veces menor que en los varones, quizá debido a la compensación de la función del FGFR1 mutado por la presencia de una mayor concentración de anosmina 1 en las mujeres. No se conoce el gen afectado en las formas recesivas.

Los datos clínicos, analíticos y de RM selar normal del presente caso indican que se trata de un hipogonadismo hipogonadotropo normosómico de causa no estructural y no asociado a otros déficit hormonales hipofisarios. Como la paciente es adoptada, no es posible descartar que tenga una mutación de FGFR1 en su variante normosómica. Clínica y analíticamente, sí es posible descartar los siguientes mecanismos: a) mutación del gen de leptina (Lep) y de su receptor

(LepR), asociados a obesidad mórbida⁵; b) mutaciones de FSHβ y LHβ, que cursan con valores séricos inmunorreactivos normales-altos de la gonadotropina no mutada, e indetectables o elevados de la gonadotropina con la subunidad β mutada, según que la mutación altere o no la inmunoreactividad, además de la actividad biológica¹¹⁻¹³, y c) mutaciones en los genes *DAX-1* y *SF-1*, que se acompañan de hipoplasia suprarrenal congénita⁵. Hasta el momento actual, no se han descrito mutaciones con pérdida de función en el gen de GnRH en humanos. Sin embargo, en los últimos 10 años se ha descrito una gran variedad de mutaciones del GnRH-R entre los casos esporádicos y familiares de hipogonadismo hipogonadotropo normosómico idiopático^{2,3,5,14,15}. En los casos familiares, la transmisión es autosómica recesiva, homo o heterocigota compuesta (2 o más mutaciones diferentes para cada alelo). Afecta por igual a ambos sexos y el hipogonadismo puede ser completo o parcial, incluso espontáneamente reversible¹⁶. Miembros de la misma familia con las mismas mutaciones en el gen del GnRH-R pueden presentarse con distinto grado de hipogonadismo¹⁷. En los casos de mutaciones del GnRH-R la respuesta de LH y FSH a la GnRH es variable. Se caracterizan por un patrón de secreción espontánea de LH con pulsatilidad errática de frecuencia normal-baja y menor amplitud¹⁴.

Recientemente se han publicado varios casos de hipogonadismo hipogonadotropo normosómico por mutaciones del gen del receptor acoplado a proteínas G de membrana (GPR54), cuyo ligando es la kisspeptina 1 o

TABLA 2. Tratamiento de la infertilidad con gonadotropinas

Mujeres		
Clásicos		Alternativo
Escalonado hacia arriba	Escalonado hacia abajo	
Desarrollo folicular HMG (i.m.) o uFSH (s.c./i.m.): 75-225 U/día (↑ 75/semana) hasta folículo dominante	Desarrollo folicular: HMG (i.m.) o uFSH (s.c./i.m.): 150 U/día hasta folículo dominante (> 10 mm) ↓ 112,5 U/día × 3 días ↓ 75 U/día × 3 días	Desarrollo folicular rhFSH 150-75 U/día, s.c. + rhLH: 75 U/día s.c. hasta folículo dominante (≤ 14 días)
Inducción ovulación (día siguiente) uhCG (i.m.): 1 dosis de 5.000-10.000 U o rhCG 250 µg s.c.	Inducción ovulación (día siguiente) o rhCG 250 µg s.c.	Inducción ovulación (día siguiente) uhCG (i.m.): 1 dosis de 5.000-10.000 U rhCG: dosis única de 250 µg, 1 vial, s.c.
Hombres		
Clásicos		Alternativo*
uhCG (i.m.) o rhCG (i.m./s.c.): 3 dosis de 500-5.000 U/semana o de 125-250 µg × 6-24 meses. Si no hay espermatogénesis adecuada, añadir 3 dosis/semana de 75 U de HMG (i.m.) o uFSH (s.c./i.m.) o rhFSH (s.c.) durante 3-24 meses		rhLH, 75 U/día, s.c.: 3 dosis de 75 U/semana × 6-24 meses (si no hay espermatogénesis adecuada, añadir: 3 dosis/ semana de 75 U de rhFSH s.c., durante 3-24 meses)

HMG: gonadotropina menopáusica humana (75 FSH/75 LH, U/vial) (Pergonal 500[®], Menopur[®], HMG Lepori[®], sólo i.m.).

uFSH: FSH purificada de orina menopáusica (Urofolitropina, Neo Fertinorm[®], viales de 75 U, s.c./i.m.).

uhCG: coriogonadotropina humana purificada de orina menopáusica (hCG Lepori[®]: 500, 1.000 y 2.500 U; Profasi HP[®]: viales de 2.500 y 10.000 U, i.m.).

rhCG: coriogonadotropina humana recombinante (Ovitrelle[®]: viales de 250 µg, s.c./i.m.).

rhFSH: FSH humana recombinante (folitropina alfa, Gonal-F[®]: viales de 37,5, 75, 150 y 600 U; folitropina beta, Puregon[®]: viales de 50, 100, 150, 200, 300 y 600 U, s.c./i.m.).

rhLH: LH humana recombinante (lutropina alfa, Luveris[®]: viales de 75 U, s.c./i.m.).

*No aprobado.

la metastina^{18,19}. Este receptor es imprescindible para la secreción apropiada de GnRH, por lo que los pacientes con estas mutaciones se presentan también con hipogonadismo hipogonadotrofo normosómico de grado variable y transmitido de forma recesiva, heterocigota compuesta. Las características clinicoanalíticas de nuestra paciente sugieren alguna de estas 2 alteraciones, mutación de GnRH-R (la más probable por su mayor frecuencia) o del gen de GPR54.

En el tratamiento de la pubertad retrasada, el grado de repercusión psicológica y el del desarrollo puberal determinan el momento de inducción de la pubertad^{1,6}. En los pacientes con retraso importante del crecimiento y desarrollo, y edades < 14 años en niños y de 13 en niñas, es apropiada la utilización inicial (3-6 meses) de dosis bajas de esteroides sexuales (25-50 mg de testosterona propionato i.m./2-4 semanas en chicos y 0,15 a 0,3 mg de estrógenos conjugados o 5 µg de etinilestradiol/día p.o., en chicas)^{1,6}, con incrementos progresivos a intervalos de 2-6 meses, en función de la maduración ósea y grado de desarrollo, hasta 100-250 mg de testosterona cipionato o enantato/2-4 semanas o 0,6-1,2 mg de estrógenos conjugados, hasta que el grado de virilización sea apropiado o el desarrollo uterino y mamario alcancen grados apropiados (volumen uterino > 30 ml, desarrollo mamario a estadio 5). En este momento se debe continuar con estrógenos cíclicos y añadir un gestágeno (medroxiprogesterona, 5-10 mg/día, o progesterona, 100-200 mg/día, días 13-25) para evitar el desarrollo de hiperplasia endometrial.

En aquéllos con edades más avanzadas (> 16 años en chicas y > 18 años en chicos), sin hipocrecimiento

significativo y con edades óseas superiores a 13,0 en chicas y 14,0 en chicos, predomina el impacto psicológico del retraso y es razonable comenzar con dosis más altas de esteroides (100 mg de testosterona/2 semanas o 1,25 mg de estrógenos conjugados/día)^{1,6}.

El tratamiento de la infertilidad del hipogonadismo hipogonadotrofo se basa en la administración de gonadotropinas (tabla 2). La administración pulsátil de GnRH vía s.c., a través de una bomba de infusión, no está aprobada para su uso en varones. Las gonadotropinas y la administración pulsátil de GnRH son los únicos modos de inducción de ovulación en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrofo de etiología diferente de la hiperprolactinemia y el hipotiroidismo. Ambas tienen ventajas e inconvenientes²⁰. La inducción con gonadotropinas es eficaz tanto en el déficit de GnRH como en el defecto de su acción. La inducción con GnRH pulsátil sólo puede ser eficaz en el déficit de GnRH y en casos de resistencia parcial a GnRH.

Las pautas de tratamiento de la infertilidad masculina con gonadotropinas (tabla 2) se basan en la utilización inicial de preparados con actividad LH predominante (gonadotropina coriónica humana [hCG] purificada de orina humana recombinante, LH recombinante, no está aprobada para este uso) durante 6-24 meses. Antes de iniciar el tratamiento se suspende la sustitución de testosterona. La respuesta se evalúa mediante los valores de testosterona cada 2-3 meses (objetivo: 400-900 ng/dl) y seminogramas periódicos entre 6 y 24 meses (objetivo: 20 × 10⁶/ml o 40 × 10⁶/eyaculado). Si la respuesta es insuficiente, a los 12-

24 meses se añade un preparado con actividad FSH, preferiblemente de origen recombinante, con menor antigenicidad y de inyección subcutánea. Las pautas terapéuticas de la infertilidad femenina con gonadotropinas (tabla 2) tienen 2 etapas: una primera de inicio de desarrollo folicular hasta conseguir un folículo dominante y una segunda de inducción de ovulación. Para provocar el desarrollo folicular, se han utilizado preparados con actividad mixta FSH-LH o sólo actividad FSH en 2 tipos de protocolos de dosis escalonadas: ascendente (dosis crecientes) y descendente (dosis decreciente de FSH) (tabla 2). El protocolo escalonado ascendente tiene mayor consolidación de uso, pero es más caro, y con él la incidencia de poliovuaciones y de síndrome de hiperestimulación ovárica son mayores. El protocolo escalonado descendente es más fisiológico, con menor incidencia de gestaciones múltiples y de síndrome de hiperestimulación, y más barato, al ser más corto, pero su seguridad y su eficacia no están tan bien establecidas. Recientemente, con la disponibilidad de ambas gonadotropinas de origen recombinante, está aprobado un protocolo alternativo con utilización de éstas combinadas para provocar desarrollo folicular (tabla 2). Este protocolo ofrece una serie de ventajas: menor inmunogenicidad, administración por vía subcutánea y menores tasas de hiperestimulación ovárica y gestación múltiple. La presencia de folículos primordiales y secundarios en esta paciente sugiere la posibilidad de inducción de fertilidad con gonadotropinas o GnRH pulsátil. Su respuesta normal de gonadotropinas a la GnRH farmacológica no garantiza que el tratamiento con GnRH pulsátil pueda ser eficaz. La mayor incomodidad del tratamiento, el mayor coste y la probable menor eficacia de la GnRH pulsátil hacen del tratamiento con gonadotropinas la mejor alternativa terapéutica en esta paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Kulin HE. Delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3460-4.
- Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:139-51.
- Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1613-20.
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* 1998;19:521-39.
- Kalantaridou SN, Chrousos GP. Clinical review 148: monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2481-94.
- Rosenfield, RL. Diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:559-62.
- Legouis R, Hardelin JP, Leveilliers J, Claverie JM, Compain S, Wunderle V, et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell.* 1991;67:423-5.
- Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti A, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature.* 1991;353:529-36.
- Dodé C, Leveilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Sousse-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:463-5.
- Pitteloud N, Asciermo JS Jr, Meysing AU, Dwyer AA, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Reversible Kallmann syndrome, delayed puberty and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the FGFR1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* [on line] 21 Dic 2004; 10.1210/jc.2004-1361.
- Weiss J, Axelrod L, Wittcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the β subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med.* 1992;326:179-83.
- Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the b subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med.* 1998;338:1729-32.
- Valdés-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu P-R, et al. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med.* 2004;351:2619-25.
- Kottler MK, Counis R, Bouchard P. Mutations of the GnRH receptor gene: a new cause of autosomal-recessive hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Med Res.* 1999;30:481-5.
- Beranova M, Oliveira LMB, Bédécarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, et al. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1580-8.
- Pitteloud N, Boepple PA, DeCruz S, Valkenburgh SB, Crowley WF, Hayes FJ. The fertile eunuch variant of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: spontaneous reversal associated with a homozygous mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2470-5.
- De Roux N, Young J, Brailly-Tabard S, Misrahi M, Milgrom E, Schaison G. The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:567-72.
- Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Aciermo JS, et al. The GPR54 as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003;349:1614-27.
- Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, et al. Two novel missense mutations in GPR54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* [on line] 14 Dic 2004.
- Martin KA, Hall HE, Adams JM, Crowley WF Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:125-9.