

Artículo de Revisión

Rodolfo A. Rey*

Biomarcadores de hipogonadismo masculino en la infancia y la adolescencia

<https://doi.org/10.1515/almed-2019-0043>
Recibido 22-12-2019; aceptado 19-01-2020;
publicado en línea 4-4-2020

Resumen: El eje hipotálamo-hipófiso-testicular es activo en la vida fetal y durante los primeros meses de la vida posnatal: la hipófisis secreta hormona luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH), mientras que el testículo produce testosterona y factor insulino-símil 3 (INSL3) en las células de Leydig y hormona anti-Mülleriana (AMH) e inhibina B en las células de Sertoli. En la infancia, los niveles séricos de gonadotropinas, testosterona y factor INSL3 disminuyen a valores prácticamente indetectables, pero los de AMH e inhibina B permanecen altos. En la pubertad, se reactivan las gonadotropinas y la producción de testosterona e INSL3, aumenta la inhibina y disminuye la AMH, como signo de maduración de la célula de Sertoli. Sobre la base del conocimiento de la fisiología del desarrollo del eje, es posible utilizar clínicamente estos biomarcadores para interpretar la fisiopatología y diagnosticar las diferentes formas de hipogonadismo que pueden presentarse en la infancia y la adolescencia.

Palabras clave: ambigüedad genital; criptorquidia; disgenesia gonadal; hipogonadismo hipergonadotrófico; hipogonadismo hipogonadotrófico; micropene; testículo; trastornos del desarrollo sexual.

Introducción

Clásicamente se define al hipogonadismo masculino como el fallo testicular caracterizado por una deficiencia androgénica. Si bien esa definición es ampliamente aceptada en la endocrinología del adulto, tiene poca aplicación en el paciente pediátrico [1]. Para comprender las

dificultades que pueden emerger de un uso inadecuado de la definición de hipogonadismo en niños y adolescentes, es necesario revisar la fisiología del desarrollo de eje hipotálamo-hipófiso-testicular (H-H-T).

Fisiología del desarrollo del eje H-H-T

Los testículos se diferencian durante la sexta semana del desarrollo embrionario (8 semanas de amenorrea), antes de que el eje hipotálamo-hipofisario sea funcionalmente activo [2]. Los túbulos seminíferos se forman por la asociación de las células de Sertoli, que rodean a las células germinales; en el tejido intersticial, se diferencian las células de Leydig. Las células de Sertoli producen hormona anti-Mülleriana (AMH), responsable de la regresión de los conductos paramesonérficos de Müller (esbozos del útero y las trompas de Falopio) en las semanas 8 y 9 de la vida intrauterina (Figura 1). En esa etapa, la producción de AMH es independiente de las gonadotropinas hipofisarias pero, a partir de la segunda mitad de la gestación, responde a la hormona folículo-estimulante (FSH) [3]. Las células de Sertoli también secretan inhibina B, que responde a la FSH y es responsable de la retroalimentación negativa sobre la producción hipofisaria de FSH [4, 5]. Las células de Leydig producen andrógenos (Figura 1), que provocan el desarrollo de los conductos mesonérficos de Wolff para formar los epidídimos, los conductos deferentes y las vesículas seminales, así como la virilización del seno urogenital y los esbozos de los genitales externos [6]. La síntesis de andrógenos depende esencialmente de la acción de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en el primer trimestre de la gestación y de la hormona luteinizante (LH) hipofisaria posteriormente. Las células de Leydig también secretan el factor insulino-símil 3 (INSL3) que es responsable, junto con los andrógenos, del descenso testicular hacia el escroto [7, 8].

Al nacimiento, las concentraciones de todas las hormonas del eje gonadal se encuentran bajas en sangre, pero aumentan progresivamente a partir de la primera semana

*Autor para correspondencia: Dr. Rodolfo Rey, Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE), CONICET – FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Gallo, 1330, C1425EFD, Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4963 5931, Fax: +54 11 4963 5930, E-mail: rodolforey@cedie.org.ar

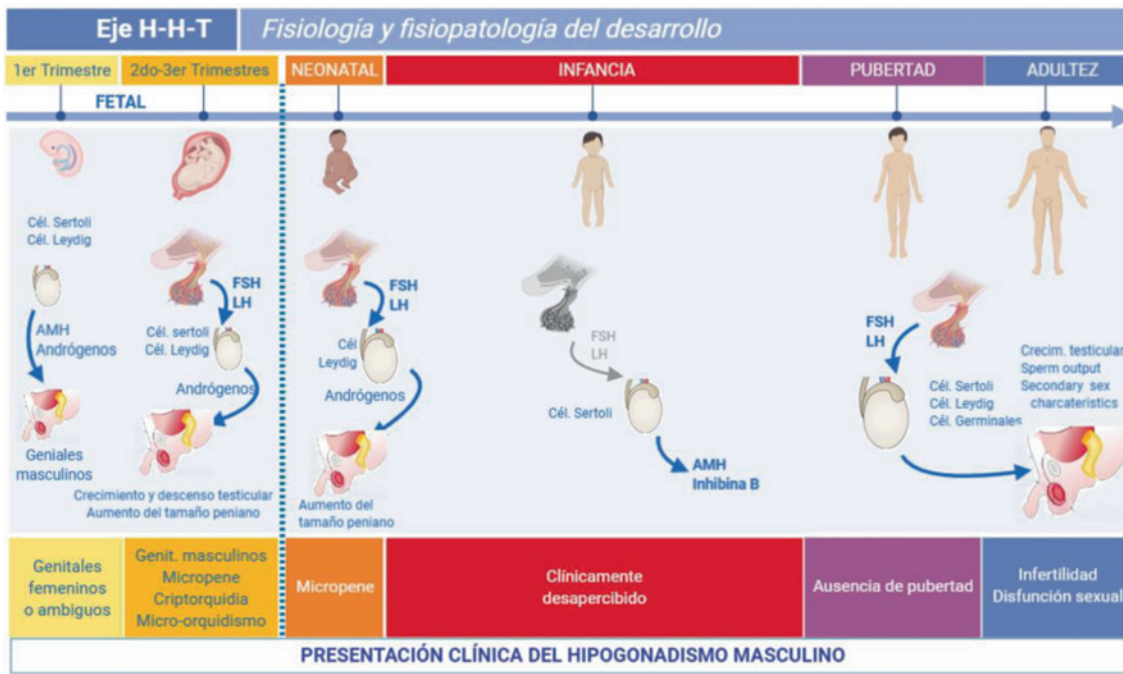


Figura 1: Ontogenia del eje hipotálamo-hipófisis-testicular (H-H-T) en el varón y su impacto en la presentación clínica del hipogonadismo. Las gónadas se diferencian en el primer trimestre de la vida fetal, independientemente de las gonadotropinas hipofisarias. Los andrógenos testiculares y la hormona anti-Mülleriana (AMH) provocan la diferenciación masculina de los genitales; su ausencia conduce a la diferenciación femenina. El hipogonadismo en este período lleva al desarrollo de genitales ambiguos o femeninos en individuos XY. En los trimestres segundo y tercero, los andrógenos provocan el descenso testicular y el agrandamiento del pene. Los hipogonadismos primarios y secundarios dan como resultado micropene, microorquidismo y/o criptorquidia en un recién nacido que presenta genitales masculinos. En los primeros meses de la vida posnatal, la secreción de gonadotropinas y andrógenos es activa; el hipogonadismo impide el agrandamiento del pene en los niños. Durante la infancia, las gonadotropinas y la testosterona son normalmente bajas o incluso indetectables; el hipogonadismo establecido en este período no da lugar a signos clínicamente evidentes y sólo puede detectarse si se evalúan los niveles de AMH o inhibina B. Durante la pubertad, el eje H-H-T se reactiva y provoca el desarrollo típico de caracteres sexuales secundarios; el hipogonadismo puede provocar un desarrollo puberal ausente o incompleto, o más tarde infertilidad y disfunción sexual. Esta figura se modificó utilizando BioRender (<https://biorender.com/>) con permiso de Grinspon RP, Freire AV, Rey RA. Hypogonadism in Pediatric Health: Adult Medicine Concepts Fail. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30(12):879–890. © 2019 Elsevier Ltd.

de vida [9]. Las gonadotropinas, la testosterona y el INSL3 permanecen en niveles similares a los del adulto hasta aproximadamente el sexto mes de vida, en que disminuyen a niveles bajos o indetectables [10]. La AMH persiste en niveles elevados durante toda la infancia, reflejando el estado inmaduro de la célula de Sertoli [11, 12], mientras que la inhibina B disminuye parcialmente pero mantiene niveles claramente detectables [5]. Durante la infancia, el volumen testicular aumenta de manera imperceptible clínicamente, siendo la población de células de Sertoli la que mayor aporte hacen al tamaño gonadal [13]. Las células de Sertoli no maduran en los primeros 6 meses, a pesar de estar expuestas a altas concentraciones de andrógenos, dado que no expresan el receptor de andrógenos [14–16]. Luego del primer año comienzan a expresarlo, pero persisten inmaduras durante el resto de la infancia porque los niveles de testosterona son muy bajos

[17]. Las células germinales sólo se dividen por mitosis, pero no entran en meiosis, por lo cual no hay producción espermática.

El inicio del desarrollo puberal se caracteriza por una reactivación del gonadotropo, que comienza a producir FSH y LH de manera cíclica. La FSH provoca una proliferación de las células de Sertoli aun inmaduras. Así, el volumen testicular comienza a aumentar progresivamente. La LH estimula la producción de testosterona por las células de Leydig; el aumento de la testosterona intratesticular induce la maduración de las células de Sertoli, que comienzan a producir menos AMH y más inhibina B [13]. Otra característica de las células de Sertoli maduras es que son capaces de desarrollar la barrera hemato-testicular y sostener funcionalmente a la espermatogénesis adulta [18]. La marcada proliferación de las células germinales es responsable del notable aumento del volumen testicular.

Biomarcadores del eje H-H-T

Hormonas hipofisarias: LH y FSH

Las gonadotropinas LH y FSH tienen en común, junto con la tirotropina (TSH) hipofisaria y la hCG, la subunidad alfa y deben su especificidad a la subunidad beta. Ambas son secretadas por el gonadotropo hipofisario, en respuesta al estímulo que produce la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) producida a nivel del hipotálamo.

LH

La LH se une al receptor de LHCG (LHCGR), el cual responde tanto a la LH como a la hCG, y está presente en la membrana de las células de Leydig testiculares. La LH, de forma aguda, provoca un estímulo de la esteroidogénesis testicular, con el consecuente aumento en los niveles circulantes de testosterona. De forma crónica, la LH tiene un efecto trófico sobre las células de Leydig, aumento su número (hiperplasia) y su secreción de INSL3 [19, 20]. El descenso en los niveles de LH conlleva a una desdiferenciación de las células de Leydig a precursores mesenquimáticos y un descenso en los niveles de andrógenos e INSL3, tras el período de 3 a 6 meses de activación posnatal, clásicamente conocido como “mini-pubertad” [10, 13, 21]. En la pubertad, que en el varón puede iniciarse entre los 9 y los 14 años [22], la LH provoca nuevamente el desarrollo de células de Leydig y la producción de andrógenos e INSL3.

Los niveles circulantes de LH son muy bajos en las primeras horas tras el nacimiento [23] y aumentan en la primera semana de vida [9] para permanecer en valores similares a los de la pubertad hasta los 3 a 6 meses de vida [10]. Luego, la LH sérica disminuye hasta valores generalmente no detectables por los métodos habitualmente utilizados en la clínica y permanece así hasta el inicio de la pubertad (Figura 2). Durante el desarrollo puberal, la LH comienza a ser secretada en pulsos cada aproximadamente 90 minutos, que son primero nocturnos para luego hacerse presentes durante todo el día [24]. Los niveles circulantes de LH aumentan progresivamente durante el desarrollo puberal, de acuerdo con los estadios de Tanner [12]. La evaluación de los niveles de LH, al igual que los del resto de las hormonas del eje gonadal, deben ser evaluados en función de los estadios de Tanner [25] y no de la edad, dada la amplia variabilidad interindividual que existe en cuanto a la edad de inicio y de fin de la pubertad en la población general [22].

FSH

La FSH se une a su receptor específico (FSHR), que está presente en la membrana de las células de Sertoli. La FSH tiene un efecto proliferativo sobre las células de Sertoli inmaduras (desde la vida fetal hasta el inicio de la pubertad), siendo así un determinante esencial del tamaño testicular en esas etapas de la vida. Además, la FSH estimula la secreción de AMH [26] e inhibina B [27]. Al igual que la LH, la FSH sérica está baja al nacer [23], luego aumenta durante la primera semana de vida [9]. En el varón la FSH suele estar algo más baja que la LH en la “mini-pubertad” [10] y en la pubertad verdadera [12]. Durante la infancia, la FSH también disminuye, pero menos que la LH (Figura 2). Eso hace que los niveles circulantes de FSH estén por encima de los de LH en esta etapa de la vida [12, 28].

Hormonas testiculares

Los testículos tienen dos poblaciones celulares con capacidad endocrina: las células de Sertoli y las células de Leydig. La actividad endocrina de las células de Leydig es clínicamente informativa durante la activación posnatal o “mini-pubertad” y en la pubertad, mientras que la actividad de las células de Sertoli es la que debe evaluarse clínicamente en la infancia.

Testosterona

Los niveles circulantes de testosterona siguen las mismas variaciones que los de la LH (Figura 2): son bajos al nacer [23] y aumentan progresivamente durante el primer mes de vida [9]. Si bien es aconsejable medir los niveles de esteroides por espectrometría de masas, la mayoría de los laboratorios clínicos siguen usando actualmente inmunoensayos [29]; por ello, es importante tener en cuenta que en las primeras 2 a 3 semanas de vida, los inmunoensayos pueden detectar inespecíficamente otros esteroides, siendo fundamental hacer las determinaciones tras un proceso de extracción para evitar valores artificialmente elevados [9]. Después de los 3 a 6 meses de vida, la testosterona circulante suele ser no detectable en plasma, aumentando nuevamente recién en el estadio 2 o 3 de Tanner [12]. En la infancia, es factible medir la testosterona circulante tras un estímulo con hCG (2 a 3 inyecciones IM de 1500 a 2500 UI, con 48 horas de diferencia), para estimar la capacidad funcional de las células de Leydig [30].

INSL3

La secreción testicular de INSL3 muestra perfiles similares a los de testosterona [10, 13, 21]. Sin embargo, dado que

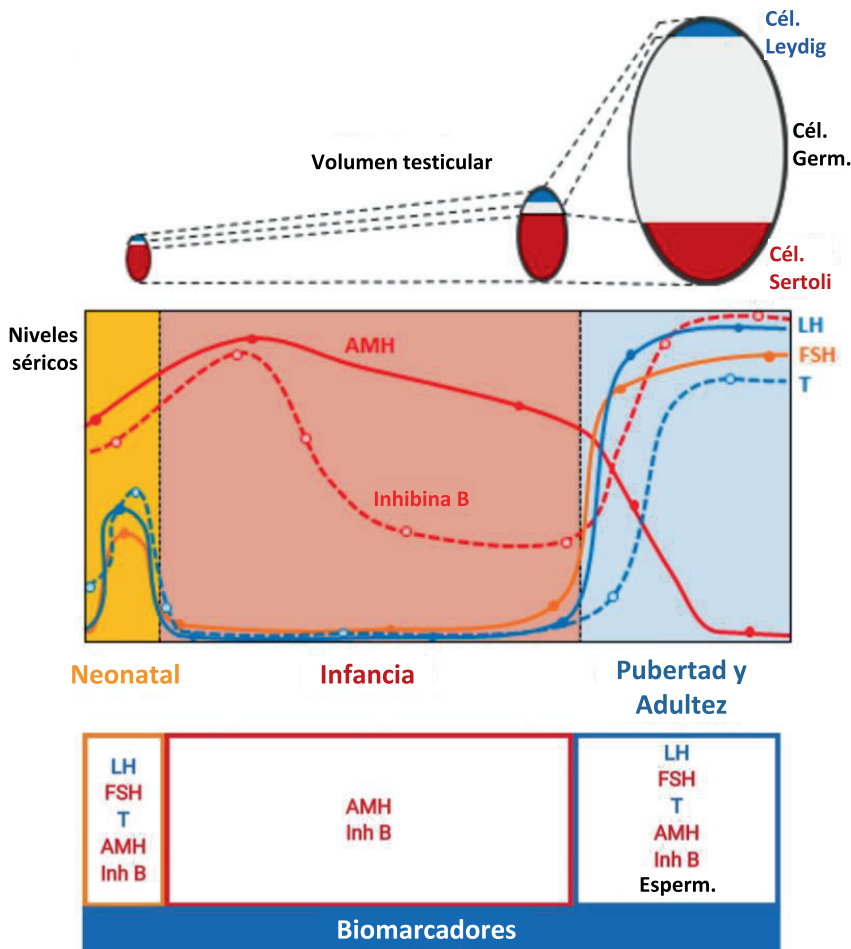


Figura 2: Ontogenia esquemática de la evolución del volumen testicular desde el nacimiento hasta la edad adulta. Los túbulos seminíferos (células de Sertoli + células germinales) son siempre el componente principal de los testículos. Desde el nacimiento y durante todo el período prepúber (es decir, hasta los 9–14 años, estadio 1 de Tanner), el volumen de túbulos seminíferos depende principalmente de las células Sertoli, mientras que el aumento significativo en el volumen testicular durante el desarrollo puberal (es decir, entre las etapas de Tanner 2 y 5) se debe principalmente a la proliferación de células germinales (espermatogénesis adulta). Esta figura se modificó utilizando BioRender (<https://biorender.com/>) con permiso de Grinspon RP, Freire AV, Rey RA. Hypogonadism in Pediatric Health: Adult Medicine Concepts Fail. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30(12):879–890. © 2019 Elsevier Ltd.

refleja solamente el efecto trófico de larga duración de las gonadotropinas sobre las células de Leydig, su medición no es tan útil luego del estímulo agudo con hCG [31].

AMH

La AMH es un marcador distintivo de la célula de Sertoli prepuberal (Figura 2). La AMH sérica disminuye transitoriamente al nacimiento, pero luego aumenta durante las primeras semanas de vida [9] para llegar a sus niveles máximos entre los 2 y 3 años de edad, siendo hasta 100 veces más elevada en el varón que en la mujer [11, 12, 32]. Ello es de importancia en la práctica ya que requiere una dilución de la muestra en varones para que la concentración de AMH entre en el rango de los inmunoensayos usados actualmente.

Aunque la producción basal de AMH es independiente de las gonadotropinas [33], la FSH estimula la secreción testicular de AMH [26, 34–36]. Por su parte, el aumento de la concentración intratesticular de testosterona provoca una inhibición de la secreción de AMH [18, 37]. Es de interés

notar que el aumento de los niveles circulantes de andrógenos provocados por el tratamiento farmacológico no logra niveles suficientes de testosterona intratesticular para provocar la caída de la AMH [38]. Asimismo, la AMH no disminuye en respuesta a la testosterona antes del año de vida dado que las células de Sertoli no expresan el receptor de andrógenos en ese período de la vida [14, 39].

Inhibina B

Las inhibinas son proteínas diméricas producidas por las gónadas [40], compuestas por una subunidad alfa común y una subunidad beta específica. La inhibina B, que contiene una subunidad beta B, es la única de relevancia fisiológica en el sexo masculino [41, 42]. La célula de Sertoli es la mayor fuente de inhibina B en el varón [4]; su producción es estimulada por la FSH [27, 35]. A su vez, la inhibina B es el principal inhibidor de la secreción hipofisaria de FSH. En caso de una secreción disminuida de inhibina B, o ausente como en la anorquia, los niveles de FSH se encuentran muy elevados. Sin embargo, durante la infancia, la FSH puede

no estar elevada [28], lo que es un indicador del reposo hipotálamo-hipofisario (gonadotropo) en ese período de la vida.

Los niveles de inhibina B aumentan durante las primeras semanas de vida [9], llegando a niveles del adulto en el segundo año [43, 44]. Luego, en el resto de la infancia, los niveles son algo menores pero siempre claramente detectables (Figura 2) y superiores a los de las niñas. En la pubertad, la inhibina B aumenta nuevamente llegando a sus niveles máximos en el estadio 2 o 3 de Tanner [4, 44, 45]. A partir de ese momento, los niveles de inhibina B reflejan la actividad de las células de Sertoli y su interacción con las células germinales.

Hipogonadismo masculino

La definición de hipogonadismo masculino, generada por la medicina del adulto [1], se refiere a la deficiente función testicular reflejada en insuficiencia androgénica acompañada o no de una deficiente producción espermática [46]. Si se aplicase esa definición en la infancia, analizando la fisiología del desarrollo previamente descrita, todos los niños deberían ser calificados como hipogonádicos ya que no producen testosterona ni espermatozoides. Sin embargo, las células de Sertoli son activas durante la infancia, provocando un aumento del tamaño testicular – si bien discreto (Figura 2) – y secretando AMH [47] e inhibina B [43, 44]. Como veremos, la valoración endocrina de las células de Sertoli es útil como indicador de función testicular en la población pediátrica. Una definición más integral de hipogonadismo masculino debe contemplar la función disminuida de la función testicular, comparada con la esperada para la edad, que puede involucrar a las células de Sertoli (AMH, inhibina B), de Leydig (testosterona, INSL3) y/o germinales [48].

Del concepto anterior, se desprende la idea de clasificar al hipogonadismo masculino no solamente según el nivel del eje H-H-T primariamente afectado sino también según el momento de la vida en que se establece y la población testicular primariamente dañada (Tablas 1 y 2).

Hipogonadismo primario (“hipergonadotrófico”), secundario (“hipogonadotrófico”) o dual

El hipogonadismo puede deberse a una afección primaria del hipotálamo o la hipófisis, o a un daño principal de las

gónadas. En raros casos, tanto el eje hipotálamo-hipofisario como las gónadas están primariamente dañados al mismo tiempo, lo cual da origen a un hipogonadismo “dual” o combinado [48].

Hipogonadismo primario

El hipogonadismo primario (testicular o periférico), usualmente denominado “hipergonadotrófico” en la medicina del adulto [1, 46], se caracteriza por un daño primario de las gónadas. La insuficiente producción de inhibina B y testosterona impiden un normal retrocontrol negativo a nivel hipotálamo-hipofisario, lo cual lleva en algunas etapas de la vida a un aumento de las gonadotropinas. Ya veremos que ello no ocurre siempre y que puede haber una disociación entre los niveles de LH y FSH. Ejemplos de hipogonadismo primario son el síndrome de Klinefelter, el síndrome de regresión testicular y la orquitis, entre otros.

Hipogonadismo secundario

El hipogonadismo secundario (hipotálamo-hipofisario o central), usualmente denominado “hipogonadotrófico” en la medicina del adulto [1, 46], se caracteriza por un daño primario del hipotálamo o de la hipófisis. La insuficiente producción de LH y FSH impiden un normal desarrollo de las células de Leydig y de los túbulos seminíferos (células de Sertoli y germinales). Dada la fisiología normal del desarrollo del eje H-H-T, este tipo de hipogonadismo puede ser muy difícil de diagnosticar en la infancia; también es posible encontrar en algunos casos una disociación entre los niveles de LH y FSH, como se describe más adelante. Ejemplos de hipogonadismo secundario son el síndrome de Kallmann, la insuficiencia hipofisaria multihormonal y la insuficiencia hipofisaria post-cirugía del sistema nervioso central, entre otros.

Hipogonadismo dual

Existen condiciones poco frecuentes en las que tanto el eje hipotálamo-hipofisario como las gónadas están primariamente dañadas; es decir, a diferencia de las formas primarias y secundarias, en el hipogonadismo dual, el fallo ocurre conjuntamente en ambos niveles, sin ser una consecuencia de la otra. Ejemplos de hipogonadismo dual son el síndrome de Prader-Willi y el fallo gonadal en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia y radioterapia craneana, entre otros.

Tabla 1: Hipogonadismo masculino de inicio fetal.

	Genitales	Infancia				Pubertad-Adultez				Esperm.		
		LH	FSH	T	AMH	Inh B	LH	FSH	T		AMH	Inh B
Hipogonadismo primario (Testicular)	Fallo gonadal generalizado	N-A	N-A	B-ND	B-ND	B-ND	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Azoosp.
	Disgenesia gonadal											
	Sme. Regresión testicular	N-A	N-A	B-ND	B-ND	B-ND	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Azoosp.
	Torsión testicular											
	Síndrome de Klinefelter, Varón XX	N	N	N	N	N	A	A	N-B	B-ND	B-ND	Azoosp.
	Fallo gonadal disociado											
	Células de Leydig											
	Hipoplasia/aplasia: Defectos esteroidogénicos	N-A	N	B-ND	N-A	N	A	A	B-ND	N-A	B-ND	Azoosp.
	Mutaciones de INSL3	N	N	N	N	N	N	N-A	N	N	N-B	Oligosp.
	Células de Sertoli											
Hipogonadismo secundario (Central)	Mutaciones de FSH-R	N	N	N	B	B	N	A	N	B	B	Oligosp.
	Mutaciones de AMH	N	N	N	ND	N	N	N	N	ND	N	N
	Fallo gonadal generalizado	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.
	Insuficiencia hipofisaria multi-hormonal											
	Hipogonadismo central aislado	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.
	Fallo gonadal disociado											
	Insuficiencia hipofisaria multihormonal	N	B	N	B	B	N	B	N	B	B	
	Hipogonadismo central aislado: Mutaciones de <i>TAC3</i> o <i>TACR3</i>	B	N	B	N	N	B	N	B	B	B	Oligosp./azoosp.
	Mutaciones de <i>LHβ</i>	B	N	B	N	N	B	A	B	A	A	Oligosp./azoosp.
	Mutaciones de <i>FSHβ</i>	N	B	N	N	N	A	B	N	N	N	Oligosp./azoosp.
Hipogonadismo dual (Combinado)	Fallo gonadal generalizado											
	Síndrome de Prader-Willi	B-N	B-N	B-N	B	B	N	N	B	B	B	Oligosp./azoosp.
	Hipoplasia adrenal congénita ligada al X											

B, N, A, bajo, normal, alto en comparación con los niveles de referencia masculinos para la edad; ND, no detectable. Traducida con permiso de Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, Pacenza N, Stewart Usher J, Bergadá I, Campo SM. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology*. 2013;1(1):3–16. © 2012 American Society of Andrology and European Academy of Andrology.

Tabla 2: Hipogonadismo masculino de inicio postnatal.

	Infancia					Pubertad-Adultez					
	LH	FSH	T	AMH	Inh B	LH	FSH	T	AMH	Inh B	Espermatogénesis
Hipogonadismo primario (Testicular)	N	N	B-ND	B-ND	B-ND	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Oligosp./azoosp.
Orquitis	N	N	B-ND	B-ND	B-ND	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Oligosp./azoosp.
Torsión o traumatismo testicular	N	N	B-ND	B-ND	B-ND	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Oligosp./azoosp.
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>Granulomatosas, amiloidosis, fibrosis quística, insuficiencia renal</i>	N	N	N	N	N	A	A	B-ND	B-ND	B-ND	Oligosp./azoosp.
Hipogonadismo de comienzo tardío	No corresponde	No corresponde	No corresponde	No corresponde	No corresponde	N-A	N-A	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Fallo gonadal disociado	N	N	N	N	N	N	A	N	N	B	Oligosp./azoosp.
Deleciones del cromosoma Y: AZF	N	N	N	N	N	N	A	N	N	B	Oligosp./azoosp.
Mutaciones génicas: <i>CILD1, USP9Y</i>	N	N	N	N	N	N-A	N-A	N-B	N-B	B	Oligosp./azoosp.
Quimioterapia	N	N	N	N	N	N-A	N-A	N-B	N-B	B	Oligosp./azoosp.
Radioterapia abdómino-pelvíana	N	N	N	N	N	N-A	N-A	N-B	N-B	B	Oligosp./azoosp.
Tratamientos farmacológicos: <i>espironolactona, ketoconazol</i>	N	N	N	N	N	N-A	N-A	N-B	N-B	B	Oligosp./azoosp.
Hipogonadismo secundario (Central)	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Fallo gonadal generalizado	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Lesiones hipofisarias y del SNC: <i>Tumores, histiocitosis, traumatismos, etc.</i>	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Hipogonadismo central funcional: <i>Enfermedades crónicas, abuso de drogas o alcohol, etc.</i>	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Hipogonadismo dual (Combinado)	B-N	B-N	B-N	B	B	B-N	B-N	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Fallo gonadal generalizado	B-N	B-N	B-N	B	B	B-N	B-N	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Radioterapia craneana + Quimioterapia	B-N	B-N	B-N	B	B	B-N	B-N	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Intoxicación con plomo	B-N	B-N	B-N	B	B	B-N	B-N	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Consumo de marihuana	B-N	B-N	B-N	B	B	B-N	B-N	B	B	B	Oligosp./azoosp.
Irradiación corporal total	B-N	B-N	B-N	B	B	B-N	B-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. Traducida con permiso de Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, Pacenza N, Stewart Usher J, Bergadá I, Campo SM. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology*. 2013;1(1):3–16. © 2012 American Society of Andrology and European Academy of Andrology.

Fallo gonadal generalizado o disociado

Hipogonadismo generalizado

En estos casos, todas las poblaciones celulares del testículo están primariamente dañadas, llevando una deficiencia de todas las hormonas testiculares y de la producción de células germinales. Son ejemplos la disgenesia testicular y el síndrome de Kallmann (hipogonadismo hipogonadotrófico aislado con hiposmia).

Hipogonadismo disociado

A diferencia de los anteriores, las formas disociadas de hipogonadismo se caracterizan por un daño primario de una de las poblaciones celulares del testículo. Secundariamente, a menor o mayor plazo, las otras poblaciones pueden también verse afectadas en diferente grado. Ejemplo de ello son la hipoplasia de células de Leydig por mutaciones del LHCG-R, la deficiencia de FSH por mutaciones del gen de la subunidad beta de FSH que afecta esencialmente a las células de Sertoli y el fallo gonadal post-quimioterapia que daña primariamente a las células germinales.

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

Las manifestaciones clínicas del hipogonadismo dependen de la etapa de la vida en la que el fallo se establece. El hipogonadismo fetal establecido en el primer trimestre del desarrollo provoca un trastorno del desarrollo sexual (DSD, por sus siglas en inglés correspondientes a Disorders of Sex Development), que se manifiesta por la existencia de genitales ambiguos o femeninos al nacimiento [49]. La disgenesia gonadal es un ejemplo de hipogonadismo fetal generalizado, mientras que la hipoplasia de células de Leydig es una forma disociada. El hipogonadismo central no puede dar lugar a la ambigüedad genital, ya que la función de las células de Leydig en el primer trimestre de la vida fetal no depende de las gonadotropinas hipofisarias sino de la hCG placentaria. El hipogonadismo establecido a partir del segundo trimestre de la vida fetal, sea testicular, central o dual, da lugar típicamente a micropene y criptorquidia en un varón sin ambigüedad genital [50–52]. Puesto que el eje H-H-T permanece activo durante los 3 a 6 primeros meses de vida posnatal [9, 10], este período representa una ventana de oportunidad para establecer el diagnóstico de hipogonadismo [50, 52].

El hipogonadismo establecido durante la infancia puede pasar desapercibido. Esto se debe, como hemos

visto, a que la función H-H-T normalmente disminuye en el niño. 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 [53].

En varones que llegan a la edad puberal, el hipogonadismo se caracteriza por la ausencia o la detención del desarrollo puberal normal [22, 25]. 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 a la talla), la voz sigue siendo aguda, la edad ósea se retrasa, y el volumen testicular no aumenta, lo que refleja la falta o la detención de la espermatogénesis.

El hipogonadismo que se establece en la adultez se caracteriza por una disminución de la libido, la impotencia y la oligo- o azoospermia [46]. En un porcentaje de hombres de mayor edad, se desarrolla una deficiencia androgénica leve, conocida como hipogonadismo de inicio tardío [54], que presenta síntomas similares a los del hipogonadismo en hombres jóvenes.

Utilidad clínica de los biomarcadores del eje H-H-T en la infancia y la adolescencia

Entre el nacimiento y los 3 a 6 meses de vida

En esta etapa de la vida todo el eje H-H-T está activo, por lo cual todas las hormonas pueden ser informativas.

Recién nacidos con genitales ambiguos o femeninos

En un recién nacido con genitales ambiguos, deben buscarse las causas de un DSD. En pacientes con cariotipo 46,XY la causa puede ser una disgenesia gonadal, o sea un hipogonadismo fetal primario generalizado de inicio en el primer trimestre. El hallazgo de niveles muy bajos de AMH, inhibina B, testosterona e INSL3 es esperable, con elevación de las gonadotropinas [49, 52, 55]. En estos pacientes, los estudios por imágenes demuestran la presencia de útero y trompas por deficiencia de AMH. En cambio, cuando la ambigüedad genital se acompaña de una ausencia de restos müllerianos, puede tratarse de un hipogonadismo fetal primario disociado, con fallo exclusiva del sector leydigiano. Las causas pueden ser una hipoplasia de células de Leydig por mutación del LHCG-R o

anomalías en alguna de las proteínas involucradas en la esteroidogénesis testicular [56]. Si bien la testosterona está baja y la LH alta, la AMH se encuentra en valores normales del rango masculino, lo que elimina el diagnóstico de disgenesia gonadal [57]. Si tanto la testosterona como la AMH están en valores masculinos normales, no existe hipogonadismo y la causa del DSD puede ser una insensibilidad a los andrógenos por mutaciones del receptor de andrógenos, una deficiente producción periférica de DHT por mutación del gen de la 5 α -reductasa o bien una causa no endocrina [49, 55, 58]. En pacientes con anomalías del par de cromosomas sexuales (por ejemplo deleciones del brazo corto del cromosoma Y, 45,X/46,XY u otros mosaicismos con cromosoma Y presente), la causa del DSD es una disgenesia gonadal.

Una forma poco frecuente de DSD 46,XY es el síndrome de persistencia de los conductos de Müller (PMDS), que se presenta con criptorquidia y genitales masculinizados completamente. Las gonadotropinas y testosterona están en el rango masculino normal, mientras que la AMH es muy baja o indetectable en la mutaciones del gen *AMH* y normal cuando la mutación está a nivel del receptor *AMHR2* [59]. En el primer caso estamos frente a un hipogonadismo fetal primario disociado, con afectación exclusiva de las células de Sertoli, mientras que en el segundo no hay hipogonadismo sino resistencia periférica a la AMH.

En recién nacidos con cariotipo 46,XX, la ambigüedad genital puede ser por un exceso de andrógenos de origen suprarrenal (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita) [60] o placentario (deficiencia de aromatasas) [61]; estos pacientes tienen ovarios y la AMH e inhibina B están en el rango femenino [57]. Pero la ambigüedad genital puede deberse al desarrollo de tejido testicular, ya sea en forma de ovotestes o testículos disgenéticos [62]. En los dos primeros casos, la AMH y la testosterona suelen estar en valores intermedios entre los masculinos y los femeninos, y las gonadotropinas pueden estar elevadas, o incluso en el rango normal cuando existe suficiente tejido ovárico funcional. Existe también la posibilidad del nacimiento de un varón con cariotipo 46,XX y genitales masculinos normales. Estos casos, que se detectan por la discordancia con un eventual cariotipo hecho durante la gestación, presentan todas las hormonas del eje H-H-T en valores masculinos normales hasta la pubertad, como se describe más adelante.

Recién nacidos con micropene, criptorquidia Y/O micro-orquidismo

El micropene, la criptorquidia y/o el micro-orquidismo son signos de fallo en el eje H-H-T. Se trata de un hipogonadismo fetal establecido a partir del segundo trimestre, es decir después de que los genitales ya se diferenciaron en

sentido masculino. La asociación de niveles bajos de LH, FSH, testosterona, INSL3, AMH e inhibina B son altamente sugestivos del diagnóstico de hipogonadismo fetal central (hipogonadotrófico) que afecta a todos los sectores del eje [35, 52, 63–65]. Pero el cuadro puede también deberse a un fallo testicular primario generalizado establecido a partir del segundo trimestre de la gestación: el síndrome de regresión testicular se caracteriza por niveles indetectables de las hormonas testiculares con elevación de las gonadotropinas [52, 66].

Entre los 6 meses Y la edad de la pubertad

En esta etapa de la vida, las gonadotropinas, la testosterona y el INSL3 son muy poco informativos, siendo las hormonas producidas por las células de Sertoli las de mayor utilidad clínica.

Si la condición es congénita pero el diagnóstico se retrasó, es posible que no sea fácil confirmar la causa del problema. Los niveles bajos de AMH e inhibina B indican una deficiencia de células de Sertoli, pero puede ser difícil de establecer si el trastorno es primariamente testicular o secundario a un fallo hipotálamo-hipofisario. En efecto, las gonadotropinas pueden normalizarse durante la infancia en pacientes con hipogonadismo primario (DSD disgenético o por disfunción leydigiana, o en el síndrome de regresión testicular o anorquia). Es decir que el hipogonadismo primario no es siempre “hipergonadotrófico” en niños durante la edad prepuberal [28]. Los valores de testosterona no se distinguen de los de un niño normal (son indetectables), a menos que se realice una prueba de estímulo con hCG, que busque definir si existen células de Leydig funcionales. Si la AMH y la inhibina B son indetectables, el diagnóstico de anorquia está confirmado.

En los niños sin antecedentes perinatales de micropene, la posibilidad de un hipogonadismo fetal está más alejada. La consulta puede ser motivada por criptorquidia, torsión o traumatismo testicular o tratamientos oncológicos que puedan afectar la función gonadal. Nuevamente, las gonadotropinas y la testosterona basales no son informativas: las gonadotropinas no se elevan durante la infancia cuando la noxa afectó a las gónadas luego de los 6 meses de vida [28]. En pacientes sin gónadas palpables, un valor detectable de AMH [67] o inhibina B [68] asegura la existencia de gónadas en posición ectópica, al igual que un aumento de la testosterona luego de una prueba de estímulo con hCG [67]. Valores bajos de AMH [53, 67, 69, 70] o inhibina B [68, 69] indican una función testicular alterada. Valores dentro del rango normal pueden verse en niños con monorquia [71]. Los valores circulantes de INSL3 no son informativos en este grupo etario [72].

En edad puberal

La ausencia de signos del desarrollo puberal indica una deficiencia androgénica. Si bien puede deberse a un hipogonadismo primario, es raro que un fallo testicular curse con una afectación del sector leydigiano tal que provoque una ausencia completa de secreción androgénica. En general en el hipogonadismo primario, se afecta más el sector tubular, lo cual se refleja en un tamaño testicular pequeño [73]. Ejemplo de ello son el síndrome de Klinefelter [74, 75], el varón XX [76] y los pacientes sometidos a quimioterapia [70], en los cuales hay inicialmente una afectación de la población de células germinales con niveles circulantes normales de hormonas testiculares y gonadotrofinas hasta el estadio 3 de Tanner del desarrollo puberal. Recién entonces el hipogonadismo primario se hace “hipergonadotrófico”.

Más frecuentemente, la ausencia de desarrollo puberal puede ser debida a una deficiencia hipotálamo-hipofisaria, o sea un hipogonadismo central congénito o adquirido, o simplemente a un retraso en la reactivación del eje o “retraso puberal simple” [22]. El diagnóstico diferencial suele no ser sencillo: una vez descartadas causas generales, tales como enfermedades sistémicas agudas o crónicas, la valoración de los niveles circulantes de las hormonas del eje H-H-T pueden ser o no informativas. Las gonadotrofinas en valores prepuberales no distinguen al hipogonadismo central del retraso puberal simple y es necesario hacer pruebas de estímulo con GnRH [77] o análogos [78]. El diagnóstico se facilita cuando hay otras deficiencias hipofisarias, que aumentan la probabilidad de un déficit gonadotrófico. La testosterona y el INSL3 también persisten en valores prepuberales, no siendo distintivos entre el hipogonadismo central y el retraso puberal simple [79]. En cambio, la AMH y la inhibina B podrían ser de utilidad, ya que están más bajas en pacientes con hipogonadismo central que en aquellos con retraso puberal simple [79, 80].

Al igual que el hipogonadismo primario, el hipogonadismo central puede afectar a todas las poblaciones celulares (“generalizado”) o bien afectar inicialmente a un solo sector del eje. Ejemplos de hipogonadismo central disociado son las mutaciones de TAC3 y su receptor TACR3 [81] o de la mutación de la subunidad beta de la LH [82], que cursan con LH baja pero FSH normal, y las mutaciones de la subunidad beta de la FSH [83], que presentan FSH disminuida y LH y andrógenos normales.

El hipogonadismo dual se caracteriza por tener una afectación concomitante del eje hipotálamo-hipofisario y de las gónadas. Pueden ser trastornos congénitos pero en los que el hipogonadismo es una manifestación tardía,

como en el síndrome de Prader-Willi [84, 85] y en el asociado a hipoplasia adrenal congénita de comienzo tardío por mutación de DAX1 [86]. Alternativamente, puede tratarse de condiciones adquiridas, como es el caso de los pacientes sometidos a quimioterapia, que afecta primariamente al testículo, y radioterapia craneana, que afecta al hipotálamo. La característica de estos pacientes es que, a pesar de los niveles bajos de todas las hormonas gonadales, las gonadotrofinas no aumentan, o sea se comportan como un hipogonadismo eugonadotrófico.

Conclusiones

El hipogonadismo puede tener origen fetal o postnatal, siendo sus manifestaciones clínicas variables según el momento de la vida en que se establece. Pueden afectarse todos los componentes funcionales del testículo o primariamente uno de ellos, llevando a manifestaciones clínicas y bioquímicas específicas. Finalmente, pueden dañarse primariamente las gónadas o el eje hipotálamo-hipofisario, y más raramente pueden estar ambos concomitantemente afectados. Las gonadotrofinas y los andrógenos son biomarcadores útiles en el recién nacido y en el varón de edad puberal, mientras que en la infancia son de mayor beneficio clínico las determinaciones de AMH e inhibina B.

Financiación de la investigación: No declarada.

Contribución de los autores: El autor aceptó la responsabilidad sobre la totalidad de lo contenido en el manuscrito enviado, habiendo aprobado la totalidad de ellos su presentación.

Conflicto de intereses: R.A. Rey recibe honorarios derivados de un acuerdo con Beckman-Coulter por el desarrollo de un ELISA de AMH. También recibe honorarios del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET, Argentina) por servicios tecnológicos que usan el ELISA de AMH.

Referencias

1. Grinspon RP, Freire AV, Rey RA. Hypogonadism in pediatric health: adult medicine concepts fail. *Trends Endocrinol Metabol* 2019;30: 879–90.
2. Casoni F, Malone SA, Belle M, Luzzati F, Collier F, Allet C, et al. Development of the neurons controlling fertility in humans: new insights from 3D imaging and transparent fetal brains. *Development* 2016;143:3969–81.
3. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, Rey RA. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016;2016:20.

4. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:389–97.
5. Bergadá I, Bergadá C, Campo SM. Role of inhibins in childhood and puberty *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:343–53.
6. Makela JA, Koskeniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testis development. *Endocr Rev* 2019;40:857–905.
7. Ivell R, Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod* 2003;9:175–81.
8. Klönisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Dev Biol* 2004;270:1–18.
9. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4092–8.
10. Kuri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy, minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014;82:73–80.
11. Aksglæde L, Sorensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, et al. 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;95:5357–64.
12. Grinspon RP, Bedecarrás P, Ballerini MG, Iñíguez G, Rocha A, Mantovani Rodrigues Resende EA, et al. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. *Int J Androl* 2011;34:e487–98.
13. Rey RA. Mini-puberty and true puberty: differences in testicular function. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014;75:58–63.
14. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, Gonzalez-Peramato P, Serrano A. 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;93:4408–12.
15. Berensztein EB, Baquedano MS, Gonzalez CR, Saraco NI, Rodriguez J, Ponzio R, et al. Expression of aromatase, estrogen receptor alpha and beta, androgen receptor, and cytochrome P-450scc in the human early prepubertal testis. *Pediatr Res* 2006;60:740–4.
16. Boukari K, Meduri G, Brailly-Tabard S, Guibourdenche J, Ciampi ML, Massin N, et al. 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;94:1818–25.
17. 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;72:787–95.
18. Edelsztein NY, Rey RA. Importance of the androgen receptor signaling in gene transactivation and transrepression for pubertal maturation of the testis. *Cells* 2019;8:1–17.
19. Bay K, Andersson AM. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders. *Int J Androl* 2011;34:97–109.
20. Ivell R, Wade JD, Anand-Ivell R. INSL3 as a biomarker of Leydig cell functionality. *Biol Reprod* 2013;88:147.
21. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jurgensen D, Jorgensen N, et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3410–18.
22. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012;366:443–53.
23. Corbier P, Dehennin L, Castanier M, Mebazaa A, Edwards DA, Roffi J. Sex differences in serum luteinizing hormone and testosterone in the human neonate during the first few hours after birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1344–8.
24. Liu JH, Patel B, Collins G. Central causes of amenorrhea. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA) MDTEXT.COM, Inc.; 2000.
25. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13–23.
26. Urrutia M, Grinspon RP, Rey RA. Comparing the role of anti-müllerian hormone as a marker of FSH action in male and female fertility. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019;14:203–14.
27. Raivio T, Toppari J, Perheentupa A, McNeilly AS, Dunkel L. Treatment of prepubertal gonadotrophin-deficient boys with recombinant human follicle-stimulating hormone. *Lancet* 1997;350:263–4.
28. Grinspon RP, Ropelato MG, Bedecarrás P, Loreti N, Ballerini MG, Gottlieb S, et al. Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:698–705.
29. Taylor AE, Keevil B, Huhtaniemi IT. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. *Eur J Endocrinol* 2015;173:D1–12.
30. Ahmed SF, Keir L, McNeilly J, Galloway P, O'Toole S, Wallace AM. The concordance between serum anti-müllerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:814–19.
31. Bay K, Andersson AM. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders. *Int J Androl* 2011;34:97–109.
32. Hagen CP, Aksglæde L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum levels of anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5003–10.
33. Lasala C, Carré-Eusèbe D, Picard JY, Rey R. Subcellular and molecular mechanisms regulating anti-müllerian hormone gene expression in mammalian and nonmammalian species. *DNA Cell Biol* 2004;23:572–85.
34. Young J, Chanson P, Salenave S, Noel M, Brailly S, O'Flaherty M, et al. Testicular anti-müllerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:724–8.
35. Bournès P, François M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demestee E, et al. 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; 93:2202–5.
36. Grinspon RP, Urrutia M, Rey RA. Male central hypogonadism in paediatrics – the relevance of follicle-stimulating hormone and sertoli cell markers. *Eur Endocrinol* 2018;14:67–71.
 37. Edelsztejn NY, Racine C, di Clemente N, Schteingart HF, Rey RA. Androgens downregulate anti-mullerian hormone promoter activity in the Sertoli cell through the androgen receptor and intact SF1 sites. *Biol Reprod* 2018;99:1303–12.
 38. Young J, Rey R, Couzinet B, Chanson P, Josso N, Schaison G. Antimüllerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2696–9.
 39. Grinspon RP, Andreone L, Bedecarrás P, Ropelato MG, Rey RA, Campo SM, Bergadá I. Male central precocious puberty: serum profile of anti-mullerian hormone and inhibin B before, during, and after treatment with GnRH analogue. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013:823064.
 40. Burger H. Remembrance: the story of inhibin—the Melbourne version. *Endocrinology* 1992;131:1585–6.
 41. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, Bremner WJ. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3341–5.
 42. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, Bremner WJ. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1321–5.
 43. Bergadá I, Rojas G, Ropelato MG, Ayuso S, Bergadá C, Campo SM. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:455–60.
 44. Andersson A, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2001;180:103–7.
 45. Trigo RV, Bergadá I, Rey R, Ballerini MG, Bedecarrás P, Bergadá C, et al. Altered serum profile of inhibin B, Pro-alphaC and anti-mullerian hormone in prepubertal and pubertal boys with varicocele. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:758–64.
 46. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:38.
 47. Josso N, Rey RA, Picard JY. Anti-müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol* 2013;2013:674105.
 48. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 2013;1:3–16.
 49. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2011;25:221–38.
 50. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122–7.
 51. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dode C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8: 172–82.
 52. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, Valeri C, Schteingart H, Ballerini MG, et al. Spreading the clinical window for diagnosing fetal-onset hypogonadism in boys. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:51–14.
 53. Grinspon RP, Gottlieb S, Bedecarrás P, Rey RA. Anti-müllerian hormone and testicular function in prepubertal boys with cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:181–14.
 54. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl* 2009;32:1–10.
 55. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, et al. Society for endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:771–88.
 56. Mendonça BB, Costa EM, Belgorosky A, Rivarola MA, Domenice S. 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2010;24:243–62.
 57. Freire AV, Grinspon RP, Rey RA. Importance of serum testicular protein hormone measurement in the assessment of disorders of sex development. *Sex Dev* 2018;12:30–40.
 58. Grinspon RP, Rey RA. When hormone defects cannot explain it: malformative disorders of sex development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014;102:359–73.
 59. Picard JY, Cate RL, Racine C, Josso N. The persistent mullerian duct syndrome: an update based upon a personal experience of 157 cases. *Sex Dev* 2017;11:109–25.
 60. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44: 275–96.
 61. Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res* 2009;72:321–30.
 62. Grinspon RP, Rey RA. Molecular characterization of XX maleness. *Int J Mol Sci* 2019;20:6089.
 63. Trabado S, Maione L, Bry-Gauillard H, Affres H, Salenave S, Sarfati J, et al. Insulin-like peptide 3 (INSL3) in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann syndrome and effects of different modalities of hormonal treatment: a single-center study of 281 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E268–75.
 64. Braslavsky D, Grinspon RP, Ballerini MG, Bedecarrás P, Loreti N, Bastida G, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in infants with congenital hypopituitarism: a challenge to diagnose at an early stage. *Horm Res Paediatr* 2015;84:289–97.
 65. Lambert AS, Bougnères P. Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016;2016:13.
 66. McElreavey K, Jorgensen A, Eozenou C, Merel T, Bignon-Topalovic J, Tan DS, et al. Pathogenic variants in the DEAH-box RNA helicase DHX37 are a frequent cause of 46,XY gonadal dysgenesis and 46,XY testicular regression syndrome. *Genet Med* 2020;22:150–9.
 67. Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, Gustafson ML, et al. Measurements of serum müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *N Engl J Med* 1997;336:1480–6.
 68. Hildorf S, Dong L, Thorup J, Clasen-Linde E, Yding Andersen C, Cortes D. Sertoli cell number correlates with serum inhibin B in infant cryptorchid boys. *Sex Dev* 2019;13:74–82.

69. Hamdi SM, Almont T, Galinier P, Mieusset R, Thonneau P. Altered secretion of Sertoli cells hormones in 2-year-old prepubertal cryptorchid boys: a cross-sectional study. *Andrology* 2017;5:783–9.
70. Grinspon RP, Arozarena M, Prada S, Bargman G, Sanzone M, Morales Bazarro M, et al. Safety of standardised treatments for haematologic malignancies as regards to testicular endocrine function in children and teenagers. *Hum Reprod* 2019; 34:2480–94.
71. Grinspon RP, Haj_almed-2019-0043_ref_0 C, Bedecarrás P, Gottlieb S, Rey RA. Compensatory function of the remaining testis is dissociated in boys and adolescents with monorchidism. *Eur J Endocrinol* 2016;174:399–407.
72. van Brakel J, de Muinck Keizer-Schrama S, Hazebroek FWJ, Dohle GR, de Jong FH. INSL3 and AMH in patients with previously congenital or acquired undescended testes. *J Pediatr Surg* 2017; 52:1327–31.
73. Ladjouze A, Donaldson M. Primary gonadal failure. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101295.
74. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273–83.
75. Bastida MG, Rey RA, Bergadá I, Bedecarrás P, Andreone L, del Rey G, et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:863–70.
76. Aksglæde L, Skakkebaek NE, Juul A. Abnormal sex chromosome constitution and longitudinal growth: serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, luteinizing hormone, and testosterone in 109 males with 47,XXY, 47,XYY, or sex-determining region of the Y chromosome (SRY)-positive 46,XX karyotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:169–76.
77. Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, Keselman A, Martinez A, Ballerini MG, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2811–18.
78. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1424–9.
79. Rohayem J, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Inhibin B, AMH, but not INSL3, IGF1 or DHEAS support differentiation between constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Andrology* 2015;3:882–7.
80. Adan L, Lechevalier P, Couto-Silva AC, Boissan M, Trivin C, Brailly-Tabard S, et al. Plasma inhibin B and antimüllerian hormone concentrations in boys: discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional pubertal delay. *Med Sci Monit* 2010;16:CR511-17. PMID 20980953.
81. Francou B, Bouligand J, Voican A, Amazit L, Trabado S, Fagart J, et al. Normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism due to TAC3/TACR3 mutations: characterization of neuroendocrine phenotypes and novel mutations. *PLoS One* 2011;6:e25614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025614>.
82. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA, et al. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med* 2007;357:897–904.
83. Layman LC, Porto ALA, Xie J, da Motta LACR, da Motta LDC, Weiser W, et al. FSH β gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3702–7.
84. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Bennaroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod* 2015; 30:2587–96.
85. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:892–8.
86. Bergadá I, Andreone L, Bedecarrás P, Ropelato MG, Copelli S, Laissue P, et al. Seminiferous tubule function in delayed-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita associated with incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:240–6.

Nota del artículo: La versión traducida del artículo puede encontrarse aquí: <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0024>