

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO

TRASTORNOS METABÓLICOS ASOCIADOS
A LA GALACTOSEMIA



Arrojo Espejo Moreno

Pediatría y áreas específicas

Hospital Materno Infantil (Badajoz)

Asesorado por Dr. Arrojo y Dra. Márquez

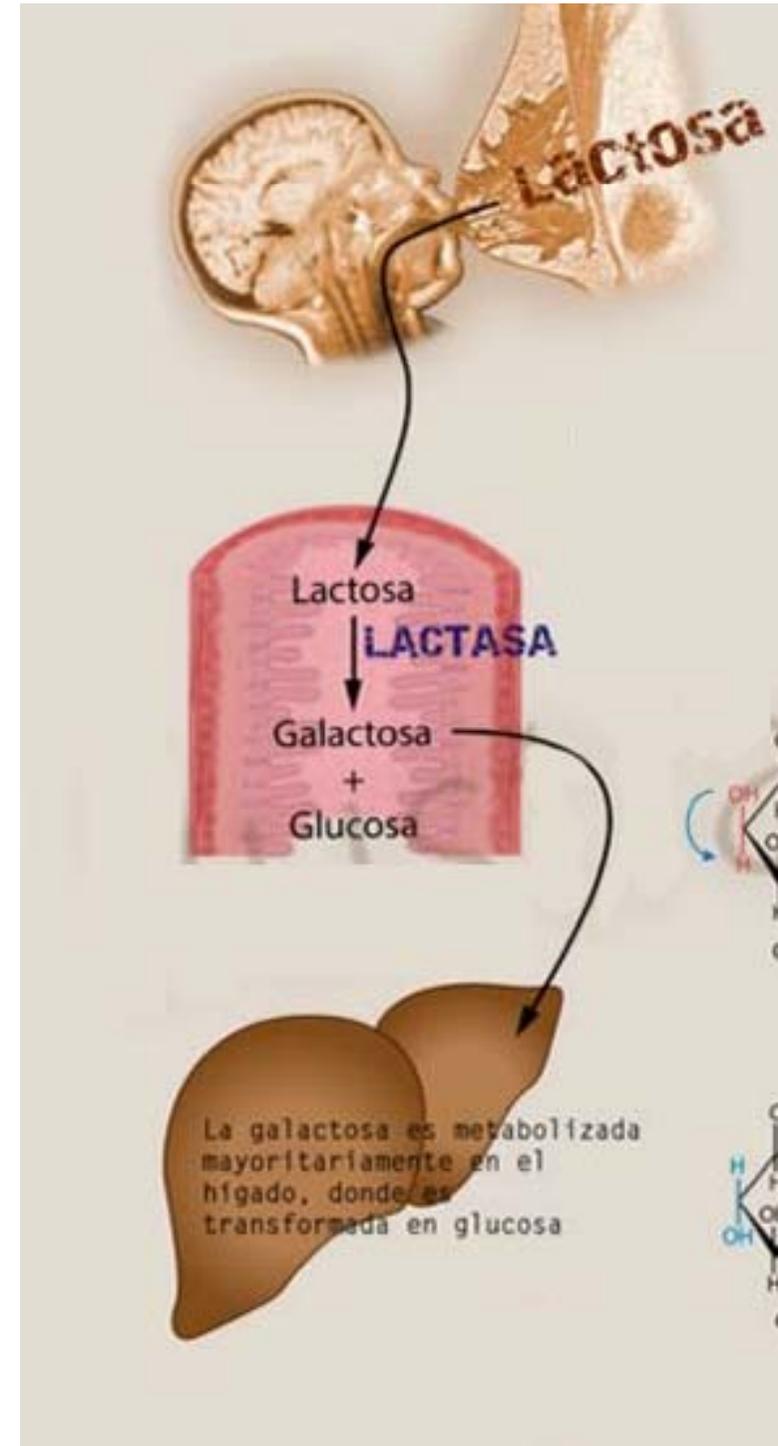
Sociedad Serv. Pediatría. Hospital Materno-
Infantil. Badajoz, 2016

GALACTOSEMIA

- Metabolopatía congénita
- Herencia AR
- Incidencia 1/50000 rn vivos
- Cribado neonatal → Diagnóstico precoz
- Tratamiento → Medidas dietéticas



Sesión Serv. Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Badajoz, 2016

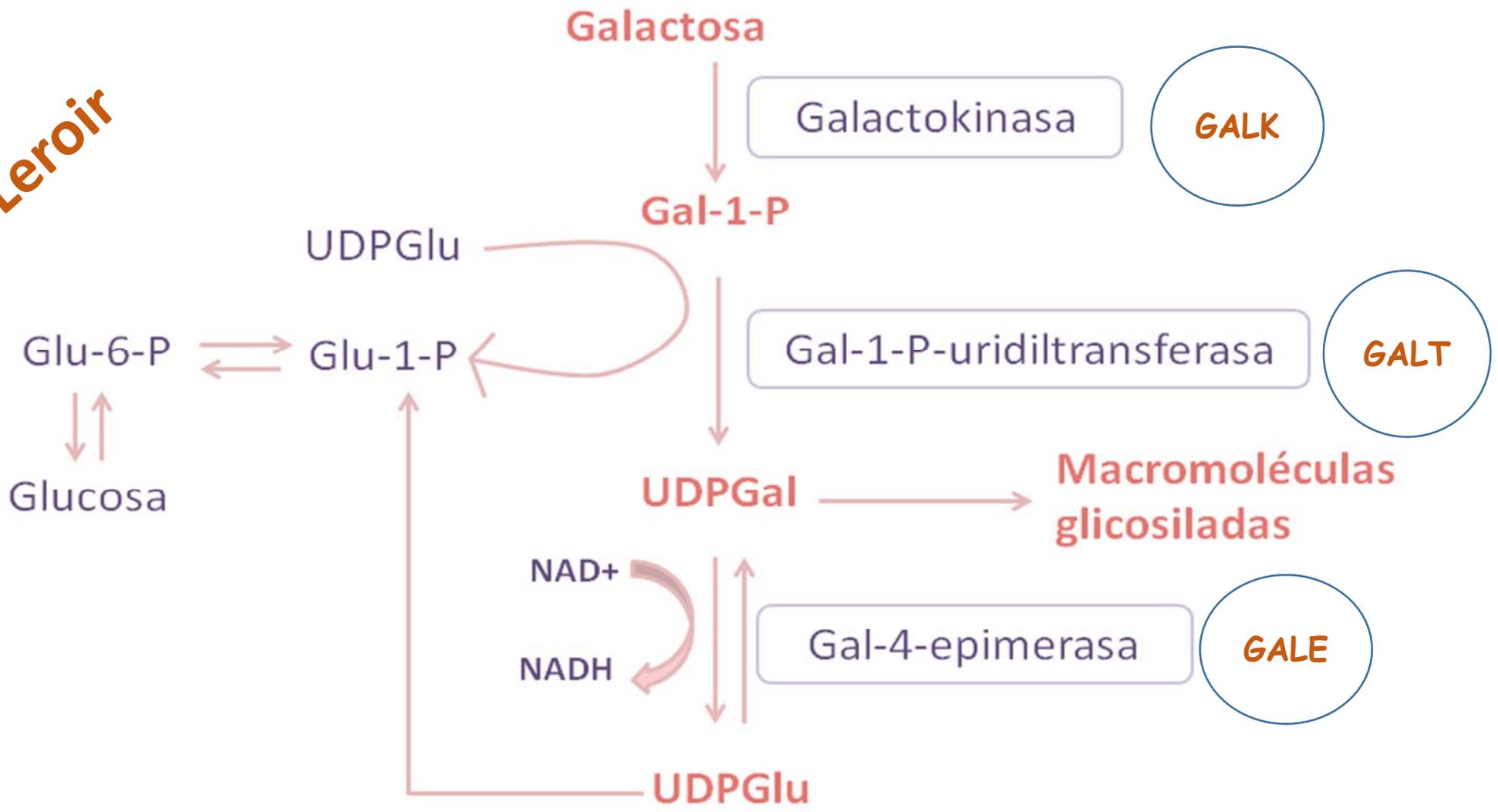


dosa reductasa

Metabolismo de la galactosa

Galactosa deshidrogenasa

Vía de Leroir



GALACTOSEMIA CLÁSICA

Deficiencia: enzima galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT)

Digestivo: hepatomegalia, ictericia, fallo hepático, ascitis, sepsis por *E. coli*

Neuro: retraso psicomotor, HIC, ataxia, letargo

Renal: tubulopatía proximal, galactosuria, aciduria, fallo renal

Hematológico: diátesis hemorrágica, hemólisis, galactosemia

Endocrino: hipogonadismo hipergonadotrópico

Ojo: catarata en *gota de aceite*



2

GALACTOSEMIA TIPO II

Deficiencia: galactoquinasa (GALK)

Ojo: catarata en *gota de aceite*

Neuro: HIC

3

GALACTOSEMIA TIPO III

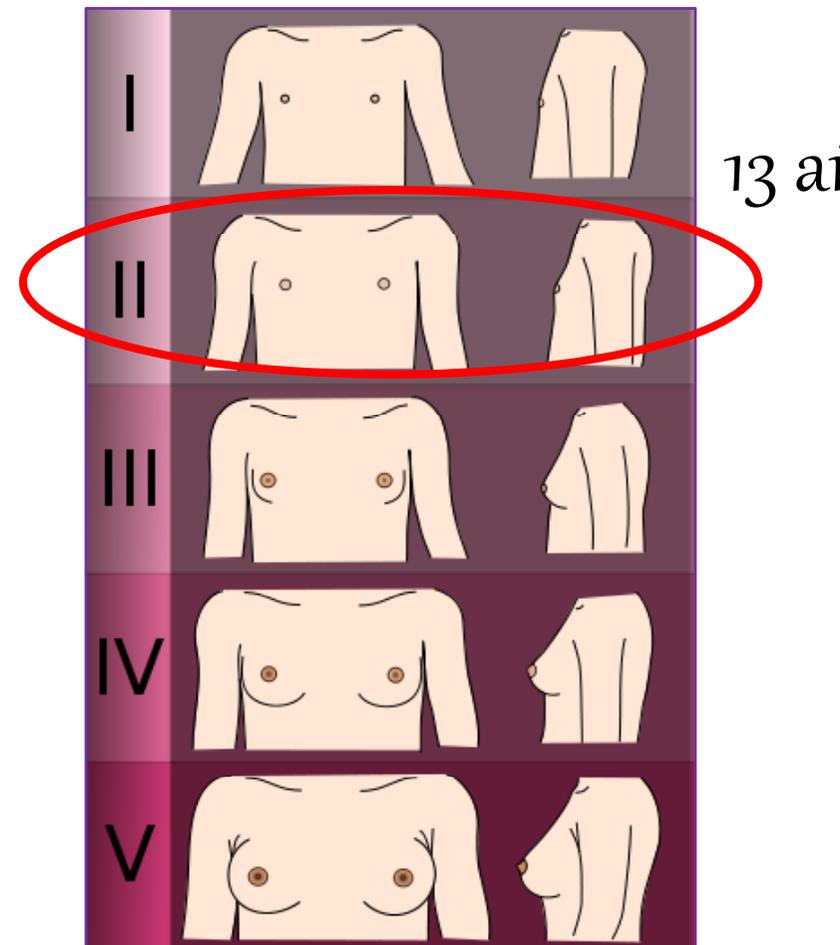
Deficiencia: enzima UDPgalactosa 4-epimerasa (GALE)

Forma periférica: asintomática o clínica leve, afecta a eritrocitos y leucocitos

Forma sistémica: clínica de galactosemia clásica

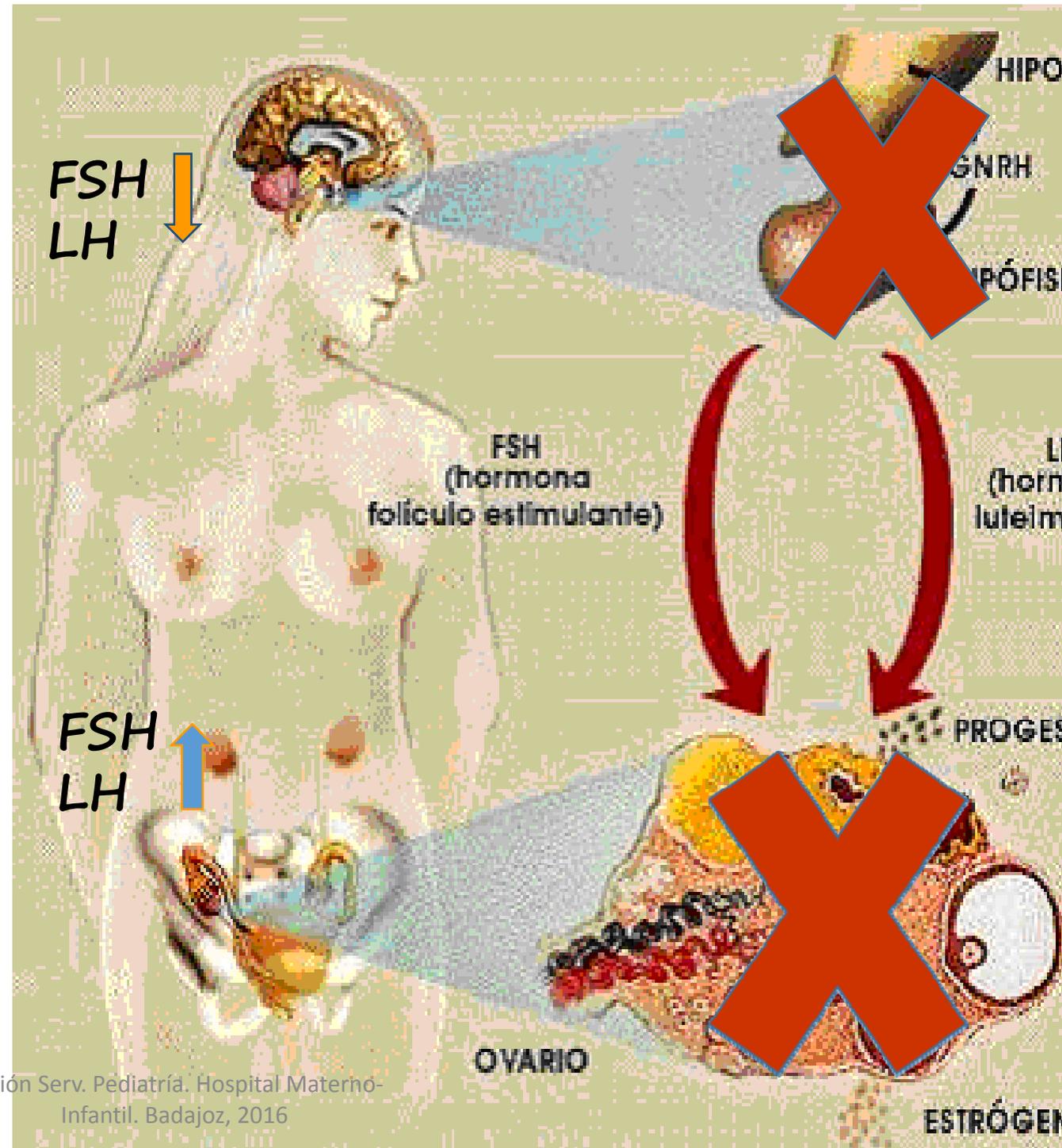
IPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO

- Retraso puberal \rightarrow falta del comienzo de la misma por encima de 2-2,5 DE respecto a la población de referencia



HIPOGONDISMO
HIPOGONADOTRÓPICO

HIPOGONADISMO
HIPERGONADOTRÓPICO



CONGÉNITOS

<i>Anomalías de los cromosomas sexuales</i>	<i>Anomalías de los cromosomas sexuales</i>
Síndrome de Klinefelter y sus variantes; disgenesia gonadal X/XY, varones con cariotipo 46,XX; alteraciones del cromosoma Y; varones con cariotipo 47,XYY	Síndrome de Turner y sus variantes; Síndrome de Noonan femenino
<i>Anomalías de las gónadas</i>	<i>Anomalías de las gónadas</i>
Anorquia; síndrome de regresión testicular; síndrome de testículos rudimentarios; agenesia o hipoplasia de las células de Leydig	Disgenesia gonadal pura con cariotipo 46,XX; disgenesia gonadal pura con cariotipo 46,XY; disgenesia gonadal mixta con cariotipo 45X/46 XY y sus variantes
<i>Anomalías de la síntesis de testosterona y de los receptores</i>	<i>Anomalías de la síntesis de hormonas</i>
Déficit de biosíntesis de testosterona (P-450 _{c17} , P-450 _{17β} , 17-β-hidroxi. esteroide-reductasa); déficit de 5-α-reductasa, síndrome de resistencia a los andrógenos (síndrome de feminización testicular); resistencia primaria del testículo	Resistencia primaria del ovario; bloqueos de la síntesis de testosterona; déficit de la síntesis de estrógenos (carencia de 17-hidroxilasa, 17-desmolasa)
Mutaciones de los genes de los receptores de gonadotropinas (LHr y FSHr)	Mutaciones de los genes de los receptores de gonadotropinas (LHr y FSHr)
<i>Síndromes que asocian hipogonadismo hipergonadotropo</i>	<i>Síndromes que asocian hipogonadismo hipergonadotropo</i>
Síndrome de Noonan; síndrome de Smith-Lemli-Opitz; distrofia miotónica de Steiner; síndrome de Robinow; síndrome de Bloom; síndrome de ataxia telangiectasia, lentiginosis múltiple y otros	Síndrome de Noonan; síndrome de Smith-Lemli-Opitz; distrofia miotónica de Steiner; síndrome de Robinow; síndrome de Bloom; síndrome de ataxia telangiectasia, lentiginosis múltiple y otros

ADQUIRIDOS

Orquitis testicular bilateral	Torsión bilateral del ovario
Castración traumática o quirúrgica	Ooforitis infecciosa o autoinmune
Radioterapia	Radioterapia
Quimioterapia	Quimioterapia
Orquitis bilateral	Galactosemia
Oligospermia o azoospermia idiopática	Síndrome de ovario resistente a gonadotropinas
Orquitis testicular postorquidopexia	Castración quirúrgica o traumática
Neoplasias testiculares	Fallo ovárico prematuro idiopático
Hemocromatosis; cirrosis; hemocromatosis	-

Niñas con Galactosemia → Examen de la función gonadal

LH y FSH basales ↑

Estradiol ↓

Perfil tiroideo (TSH y T₄l) N

Densidad ósea ↓

Ecografía abdomino-pélvica

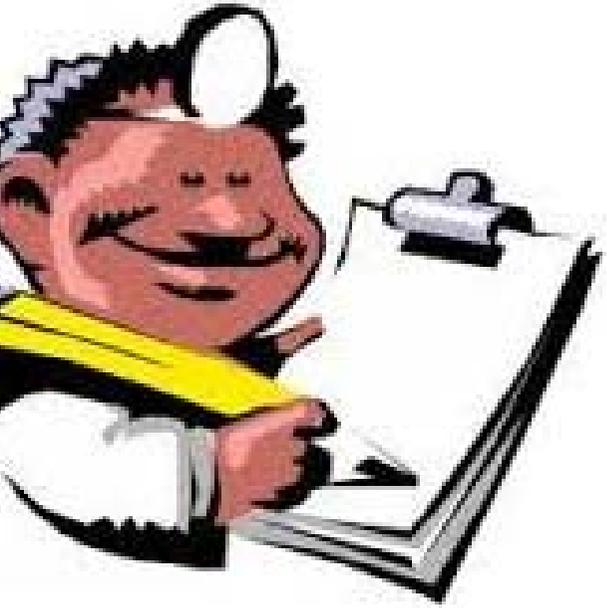
o > 2,5cm + > 10 folículos > 0,5cm

o uterino > cuello uterino

RMN?

Test con análogos de GnRh (Test de [Procrin](#)®)

- En < de 6 meses si es posible
- En < de 3 años SIEMPRE
- Repetir a los 10 y los 12 años y ante sospecha de alteración gonadal



CASOS CLÍNICOS

E. Física

- Adipomastia
- No desarrollo mamario (S1)
- Vello púbico (P2)

Estadio puberal Turner 1



- Galactosemia
- Obesidad
- Talla baja
- Osteopenia leve

12
años
5
mese.

datos antropométricos

peso: 52,5kg (p92; +1,44 DE Estudio)
talla: 142,5cm (p6; -1,53 DE Estudio Español)
IMC: 25,85 kh/m² (p97; +2,02 DE Hdez 1988)

Pruebas complementarias

- Eje hipófiso-gonadal:
 - *Estradiol basal: 8,6 pg/ml (7,3-42,6)
 - *FSH basal: 59,1 mIU/ml (1,5-12,4)
 - *LH basal: 24,2 mIU/ml (1,7-8,6)
- Eco abdominal: anejos prepuberales
- EO: 11 años

4
MESES



-Galactosemia (pendiente de tipificación genética)

Datos antropométricos

- Peso: 5020gr (p7; -1,52 DE)
- Longitud: 57 cm (p6; -1,64DE)
- IMC: 15,45 kh/m² (p24; -0,73 DE)

Test Procrin[®]

- Estradiol basal: 21,1 mUI/ml (7,3-42,6)
- FSH basal: 43,6 mUI/ml (1,5-12,4)
- LH basal: 5,45 mUI/ml (1,7-8,6)
- FSH 2ºmuestra: >170mUI/ml
- LH 2º muestra: 159 mUI/ml

TRATAMIENTO

→ Inducción de la pubertad

→ Niñas >12 años/Niños >14 años + EO >12

→ Esteroides sexuales

♀ Estrógenos orales/transdérmicos

♂ Preparados de Testosterona IM/oral

→ Desarrollo caracteres secundarios, maximizar talla adulta, evitar problemas psicosociales



Tiempo (Meses)	Dosis Estradiol	Objetivos Niveles Estradiol (pg/ml)
0	0,1 µg/kg	3-4
6	0,1 µg/kg	3-4
12	0,2 µg/kg	6-8
18	12.5 µg	~ 12
24	25 µg	~ 25
30	37.5 µg	~ 37
36	50 µg	~ 50
42	75 µg	~ 75
48	100 µg	~ 50-150

Aplicar porción de parche al acostarse y retirarlo al levantarse

Aplicar porción de parche continuamente
Cambiar 2 veces/semana

Comenzar Progestágenos micronizados:
-200µg/día vía vaginal
-vía oral 12d/mes (10^o al 21^o día)

Dosis adulto

Preparados de testosterona	Dosis	Ventajas	Desventajas
<p><u>INICIAL</u> Ésteres de testosterona IM (Enantato/Cipiotato)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 50mg/mes → 6m • 100mg/mes → 6m • 150mg/mes → 6m • 150-200mg → 2sem 	<ul style="list-style-type: none"> -Mucha experiencia -Barato 	<ul style="list-style-type: none"> -Inyectable -Fluctuación nivel T -Mayor eritrocitosis
<p><u>MANTENIMIENTO</u> Undecanoato testosterona IM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1000mg dosis inicial (2º dosis a 6sem) • 1000mg cada 10-14sem 	<ul style="list-style-type: none"> -Inyección menos frecuente -Poca fluctuación de T 	<ul style="list-style-type: none"> -Dolor inyección -Volumen grande -Tos en ocasiones
<p>Parches Testosterona</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 a 5 mg diario no escrotal 	<ul style="list-style-type: none"> -Remeda ritmo circadiano T -No inyección -Flexibilidad dosis -Menor eritrocitosis 	<ul style="list-style-type: none"> -Irritación piel -Se despegan si sudor -Aplicación diaria -Más caros
<p>Testosterona gel (1%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 a 5g (libera 2,5 a 5 mg de T) poner cada noche 	<ul style="list-style-type: none"> -Remeda ritmo circadiano T -No inyección -Flexibilidad dosis -Menor eritrocitosis 	<ul style="list-style-type: none"> -Transferencia de T si contacto -Aplicación diaria -Más caros
<p>Sesión Serv. Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Badajoz, 2016</p>			

12 años

Peso: 57kg

Tiempo	Posología	Dosis
0-6 meses	¼ parche de 25µg → Aplicar al acostarse y retirar al levantarse	~ 6µg/día
6-12 meses	¼ parche de 25µg continuar	
12-18 meses	½ parche de 25µg	
18-24 meses	½ parche de 25µg	
24-30 meses	1 parche de 25µg	
30-36 meses	½ parche de 50µg	37.5 µg
36-42 meses	1 parche de 50µg + Progestagenos	50 µg
42- 48 meses	1 parche de 75µg + Progestagenos	75 µg
Mantenimiento	1 parche de 100µg + Progestagenos	100 µg

MONITORIZACIÓN

- Desarrollo mamario
- Maduración ósea
- Crecimiento
- Niveles de estradiol en cada fase → objetivos
- Niveles de LH y FSH

Conclusiones

patología del eje gonadal puede presentarse en niñas diagnosticadas de galactosemia desde edades muy tempranas → diagnóstico precoz de hipogonadismo hipergonadotrópico → identificar a las niñas más susceptibles de tratamiento

Inducción puberal se realizará en niñas diagnosticadas de galactosemia que no hayan iniciado la pubertad antes de los 13 años (+2 DE de la población de referencia) con edad ósea superior a 12,5 años, mediante estrógenos a dosis iniciales bajas con aumento gradual e introducción posterior de progesterona.

Indicación actual → estrógenos transdérmicos → mayor biodisponibilidad que la vía oral, mejor tolerancia gastrointestinal y menor toxicidad hepato-biliar al evitar el primer paso hepático.

Objetivos → conseguir un adecuado desarrollo puberal, alcanzar una talla adulta óptima, prevenir la osteoporosis y evitar problemas psicosociales.

Bibliografía

1. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Estrógenos. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en 09/03/2016.
2. Raquel Barrio, Belén Roldan, María Martín Frías. Inducción de la pubertad. RevEspEndocrinolPediatr. 2015; 6 (Suppl): 39-44.
3. Guerrero Fernández J , Ruiz Domínguez J A , Menéndez Suso J J ,Barrios Tascón, A. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. 5ª ed. Madrid: Publimed publicación de libros médicos; 2009.
4. Baldellou A, Baraibar R, Briones P, Ruiz M. Protocolo para el diagnóstico y el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. An Esp Pediatr 2000; 53 (supl): 1-9
5. McInerney T K. Tratado de pediatría, Tomo 2. Madrid: Panamericana; 2011.

GRACIAS POR SU
ATENCIÓN
PRESTADA

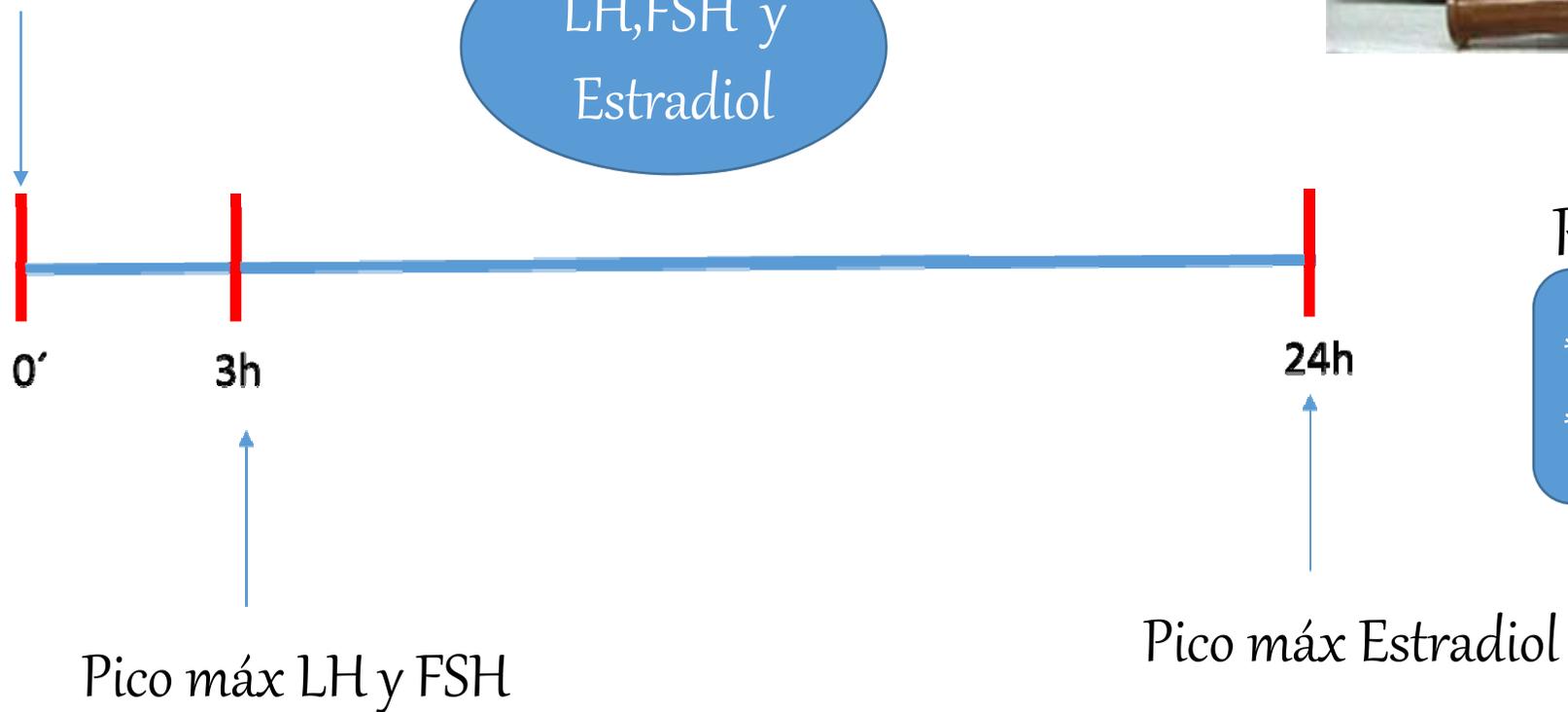


Sesión Serv. Pediatría. Hospital Materno-
Infantil. Badajoz, 2016

TEST DE PROCRIN®

Procrin® 50µg subcutáneo

LH, FSH y Estradiol



Retraso puberal si

- *Estradiol plasmático < 50pg/ml
- *Gran elevación de FSH y LH