XXVè Congrès de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició

ESTUDI GENÈTIC I TRACTAMENTS EN L'HIPOGONADISME HIPOGONADOTROP

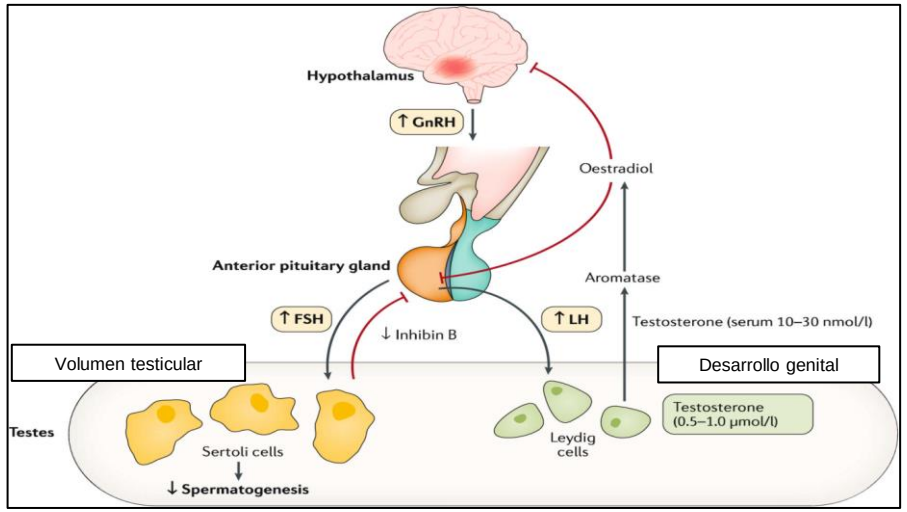
María Clemente León

Unitat d´Endocrinologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

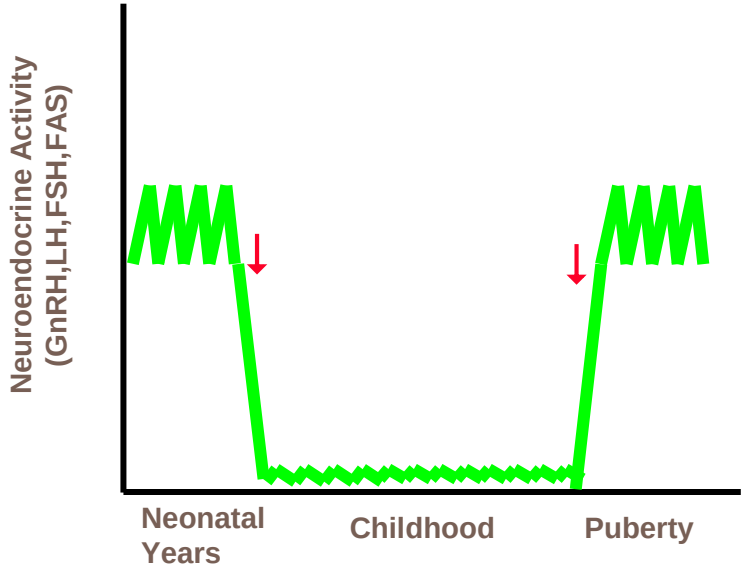
HIPOGONADISMO: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

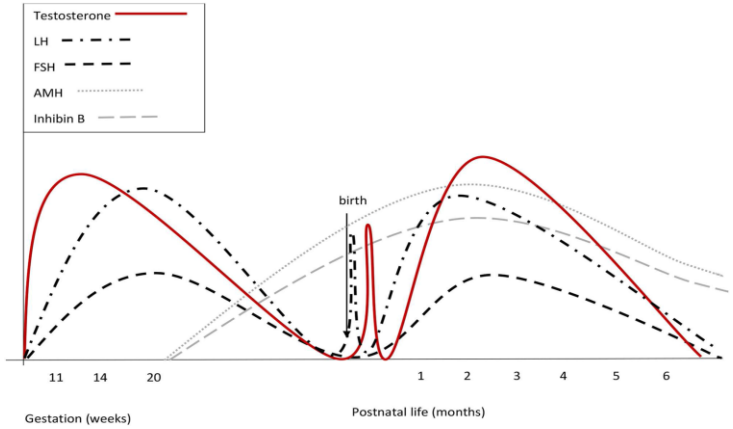
Alteración de la función del testículo comparada con la esperada para la edad, que implica una disminución de la función de sus poblaciones celulares (somáticas y/o germinales) y que puede llevar a una disminución de la secreción hormonal (andrógenos, inhibina B, INSL3 y/o AMH) y/o de la producción de espermatozoides

- **Insuficiencia hipotálamo-hipofisaria (Hipogonadismo hipogonadotropo)**
- Alteración primaria de la función gonadal (Hipogonadismo hipergonadotropo)
- Combinado



FUNCIÓN GONADAL POSTNATAL





Secreción de gonadotrofinas y testosterona primeros 6 meses de vida

Pico testosterona 12-24 horas
↓ Secreción testosterona 1ª sem vida

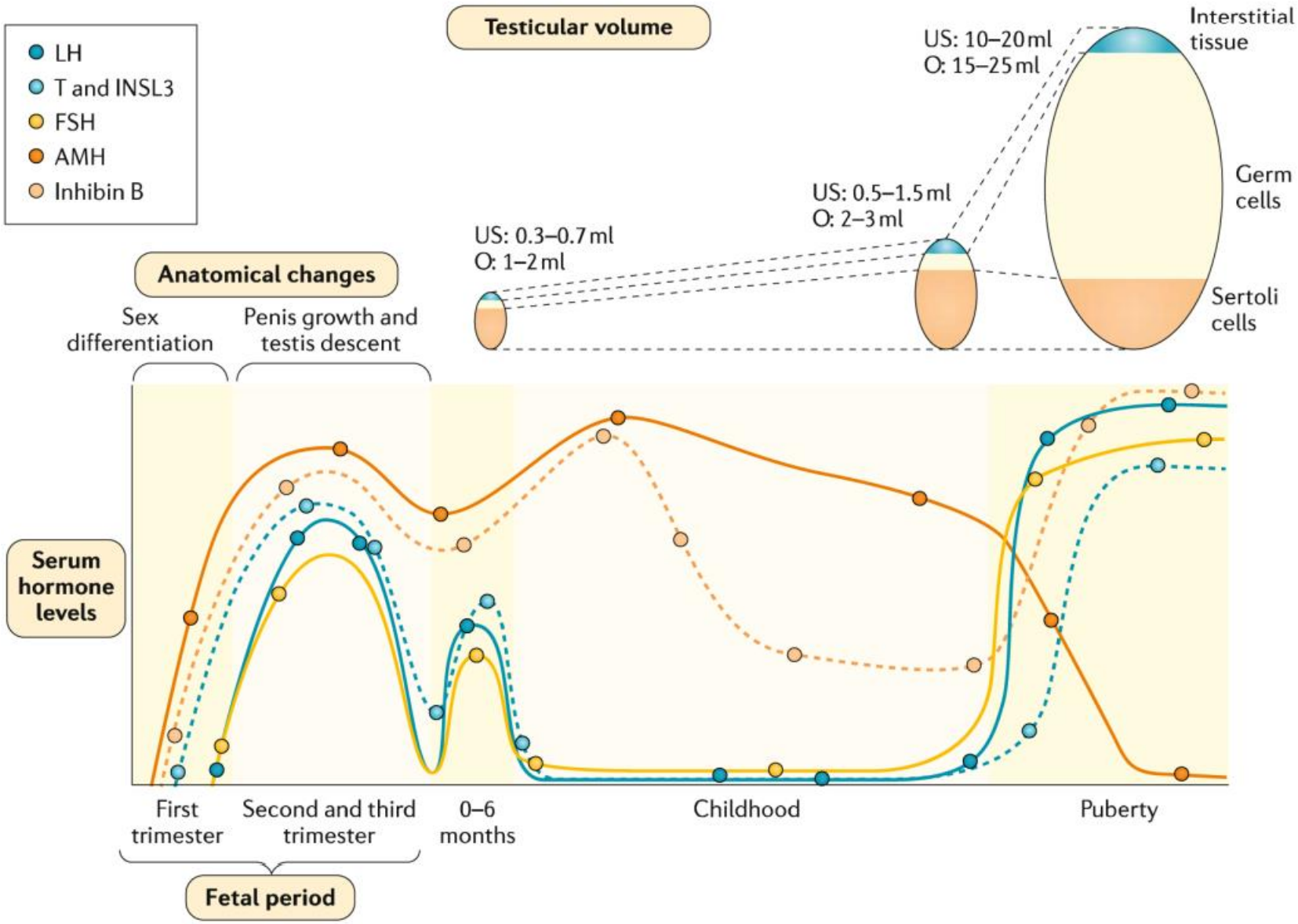
↑ testosterona 2-3ª sem vida (pico 1-2 meses vida)

Activación eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en pubertad

↓

Función gonadal responsable de cambios puberales

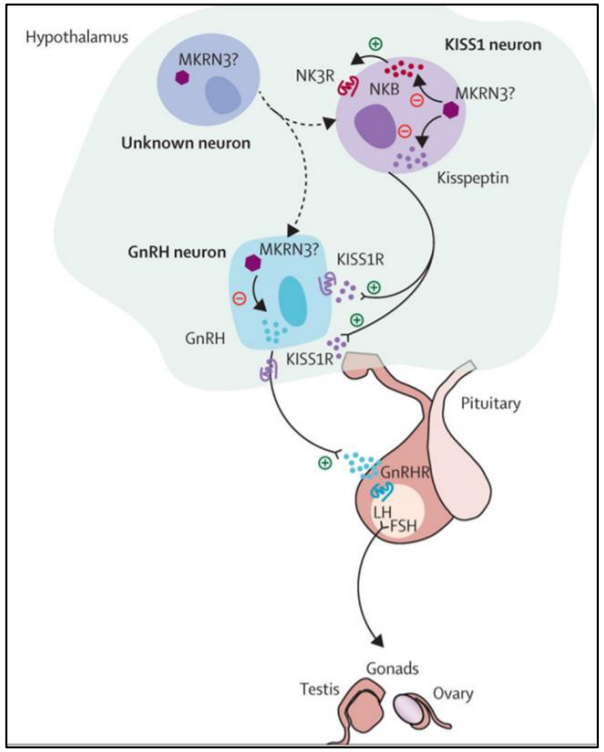
Anatomical changes and serum hormone levels associated with male sex determination and maturation



Salonia et al. 2020. Nat Rev Dis Primers 5(1): 38.

CAUSAS DE HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

- Déficit aislado de gonadotrofinas:
  - Congénito: aislado (HHI) o asociado a anosmia (Kallmann)
  - Adquirido: Transitorio
- Panhipopituitarismo:
  - Congénito
  - Adquirido
- Hiperprolactinemia. Prolactinoma



HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO

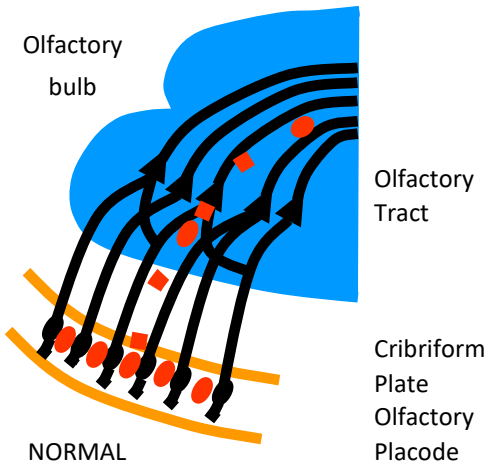
- Deficiente producción/secreción o acción de GnRH en ausencia de lesión hipotalámica o hipofisaria.
  - RM HT-HF normal
  - No otros déficits hormonales HT-HF

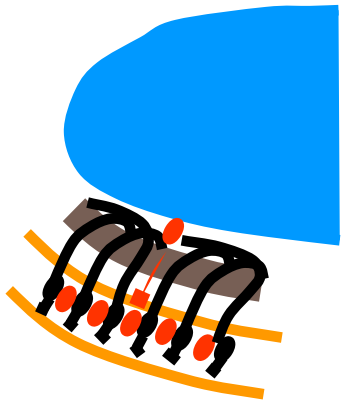
- Incidencia: 1/10.000-30.000 niños
- Esporádico (60%)/ Herencia (ligada X), AD y AR
- Gran heterogenicidad genética y clínica:
  - Modos de herencia variables
  - Patrón de herencia oligogénico en algunos casos
  - Ausencia de desarrollo puberal o detención del desarrollo puberal ya iniciado
  - Con o sin anosmia (50%)

SINDROME DE KALLMANN

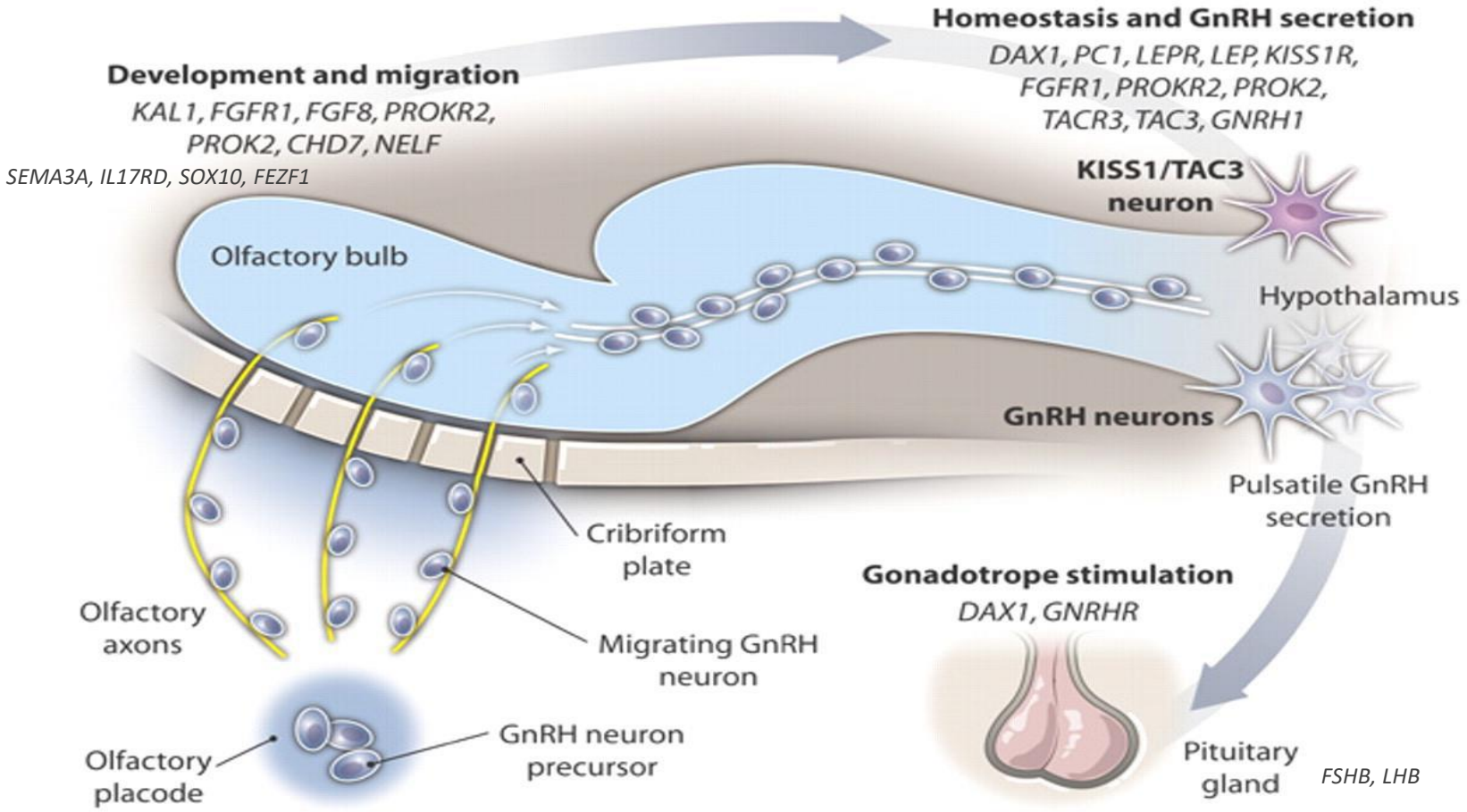
- Déficit total o parcial de GnRH y alteración olfatoria

- Variantes inactivadoras en genes que se expresan durante la organogénesis del sistema olfatorio-GnRH, regulando migración neuronal y crecimiento y ramificación axonal:
  - Intervienen en desarrollo del bulbo olfatorio ⇒ alteración en migración de neuronas productoras de GnRH (desde bulbo olfatorio a hipotálamo-dependiente de "andamiaje" de axones olfatoterminales)
  - Efecto directo en migración y maduración de neuronas productoras de GnRH?





FUNCIÓN DE GENES IMPLICADOS EN HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO



Neuroendocrino

Producción, síntesis o acción de GnRH deficiente

REGULACIÓN DE NEURONAS PRODUCTORAS DE GnRH

NKB: Neuroquinina B
Dyn: dinorfina

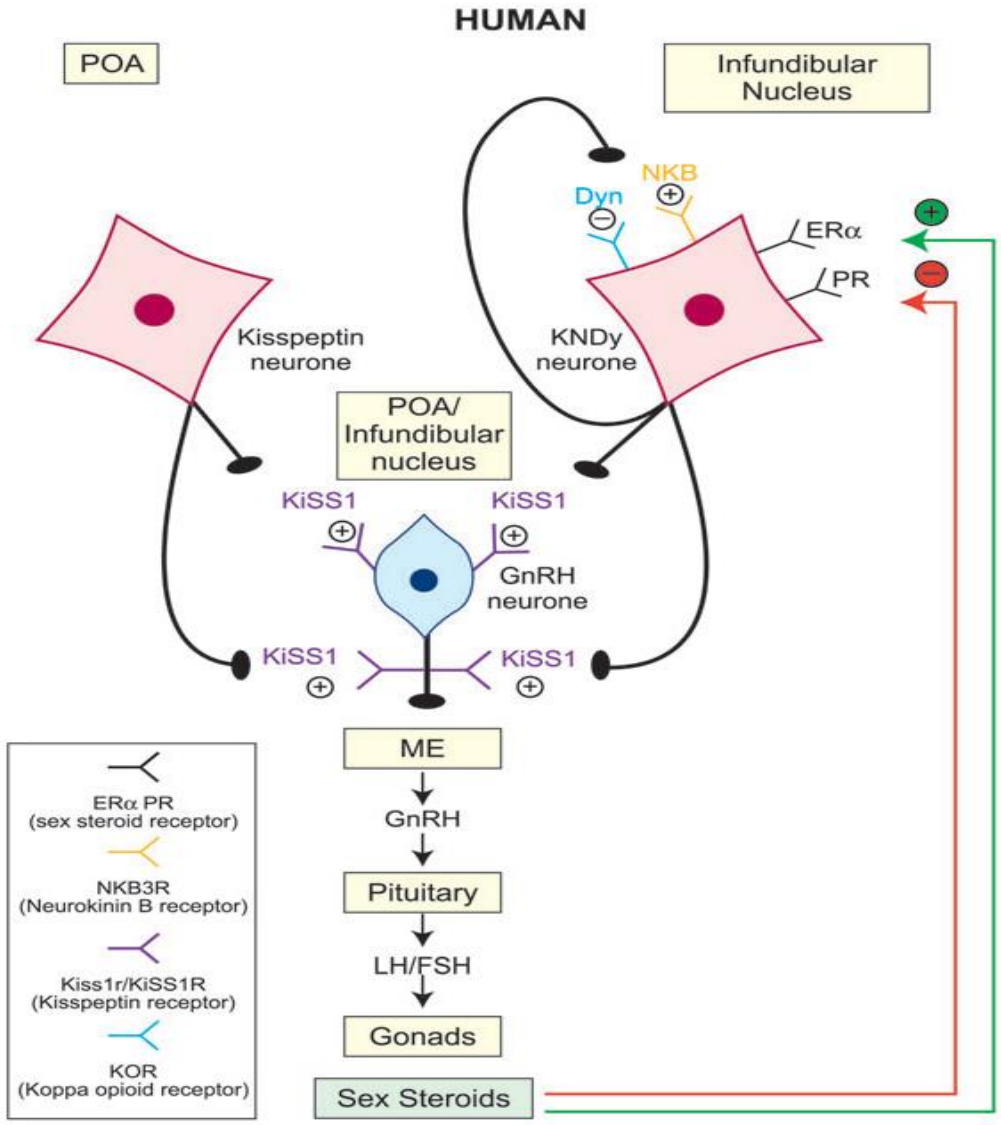


Table 1 Main genes associated with in congenital hypogonadotropic hypogonadism, Kallmann syndrome (KS) and related syndromes.

Gene	OMIM	Cytogenetic location	Exon number	Mode of inheritance	Main phenotype	Main non reproductive associated signs
Isolated CHH						
GNRH1	614841	8p21.2	4	AR/oligo*	nCHH/GnRH deficiency	No
GNRHR	146110	4q13.2	3	AR/oligo*	nCHH/GnRH deficiency	No
KISS1	614842	1q32.1	3	AR*	nCHH/GnRH deficiency	No
KISS1R	614837	19p13.3	5	AR*	nCHH/GnRH deficiency	No
TAC3	614839	12q13.3	6	AR*	nCHH/GnRH deficiency	No
TACR3	614840	4q24	5	AR*	nCHH/GnRH deficiency	No
FSHB	136530	11p14.1	3	AR	Dissociated HH/FSH deficiency	No
LHB	152780	19q13.33	3	AR	Dissociated HH/FSH deficiency	No
KS						
ANOS1 (KAL)	300836	Xp22.31	14	X-linked*	KS	MM-S,RA
FGFR1	147950	8p11.23	18	AD/AR/Oligo/de novo*	KS/nCHH	CLP,DA,BA, SHF
FGF8	612702	10q24.32	6	Oligo	KS/nCHH	CLP,DA,BA
FGF17	603725	8p21.3	7	Oligo	KS/nCHH	?
PROK2	610628	3p13	4	AR/AD/Oligo*	KS/nCHH	No**
PROKR2	244200	20p12.3	2	AR/AD/Oligo*	KS/nCHH	No**
CHD7	612370	8q12.2	38	AD/AR/Oligo/de novo	CHARGE/KS/nCHH	CLP,HI,EEA,SCC,C
NSMF (NELF)	614838	9q34.3	16	Oligo	KS/nCHH	?
HS6ST1	614880	2q14.3	2	Oligo ?	KS/nCHH	?
WDR11	614858	10q26.12	29	?	KS/nCHH	?
SEMA3A	614897	7q21.11	17	AD ?/Oligo ?	KS	No
SEMA7A	607961	15q24.1	15	Oligo	KS/CHH	?
SEMA3E	608166	7q21.11	18	Oligo	KS/CHH	?
PLXNA1	601055	3q21.3	33	Oligo?	KS/CHH	?
SOX10	602229	22q13.1	4	AD	Waardenbourg/KS	HI,SCC, ISHH
IL17RD	615267	3p14.3	13	Oligo	KS/CHH	?
FEZF1	613301	7q31.32	6	AR	KS	No
Syndromic HH						
DAX1 (NROB1)	300200	Xp21.2	2	X-linked	CHH/AHC	AI
HESX1	182230	3p14.3	4	AR	C-Hypopit	SOD
LHX4	602146	1q25.2	6	AR	C-Hypopit	Phyp,ST,CM
PROP1	601538	5q35.3	3	AR	C-Hypopit	PMass,Phyp,ST,
LEP	614962	7q32.1	3	AR	Morbid Obesity/HH	
LEPR	614963	1p31.3	18	AR	Morbid Obesity/HH	
PCSK1	162150	5q15	14	AR	Morbid Obesity/HH/AI	ACTHD, HGID
OTUD4	611744	4q31.21	22	AR	HH+Ataxia	PD
RNF216	212840	7p22.1	17	AR	HH+Ataxia	PD
PNPLA6	603197	19p13.2	37	AR	Gordon Holmes/Boucher-Neuhauser	CD
SOX2	184429	3q26.33	1	AR	C-Hypopit	An

Maione l et al.
European Journal of Endocrinology 2018; 178: R55–R80

TAC3= neuroquinina B

CLP:
Labio leporino
Fisura palatina

DA: agenesia dental

BA:
Malformaciones esqueléticas

SHF: sindactilia

HI: sordera

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO: Heterogeneidad de loci

LG Lima Amato et al. European Journal of Endocrinology 2019; 181, 103–119.

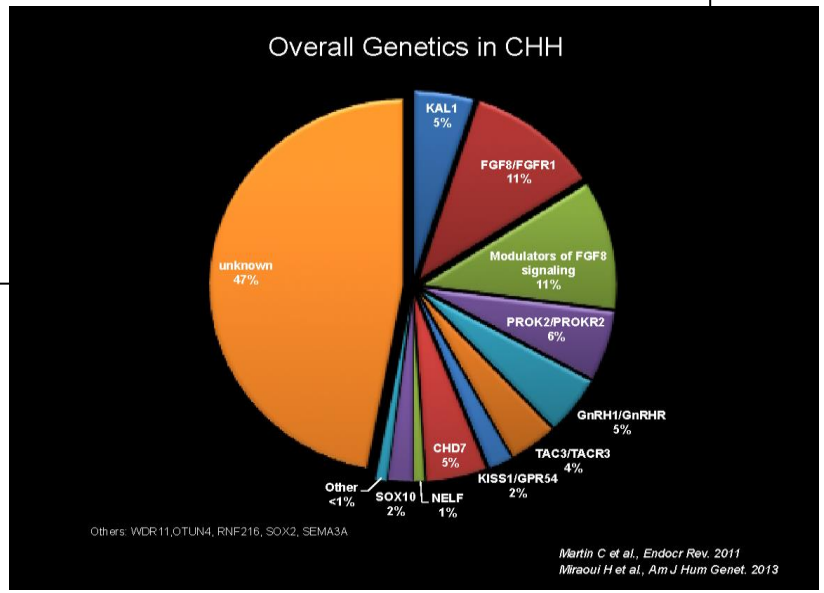
- N=130 unrelated patients (91 males, 39 females) with CHH (75 normosmic CHH, 55 Kallmann syndrome) panel containing **36 CHH-associated genes**.

- Results: Potential pathogenic or probably pathogenic variants were identified in 43 (33%) CHH patients. The genes ***ANOS1, FGFR1 and GNRHR*** were the most frequently affected.

- Otras series: identificadas variantes patogénicas en **30 a 50% pacientes.**

- This variation may be probably attributed to factors as choice of genes to be studied, technique used, variants selection criteria and interpretation of data.

- It is remarkable to observe that though targeted NGS was able to increase the percentage of patients with a molecular diagnosis **genes classically associated to CHH remains responsible for most of the cases in all studies**.

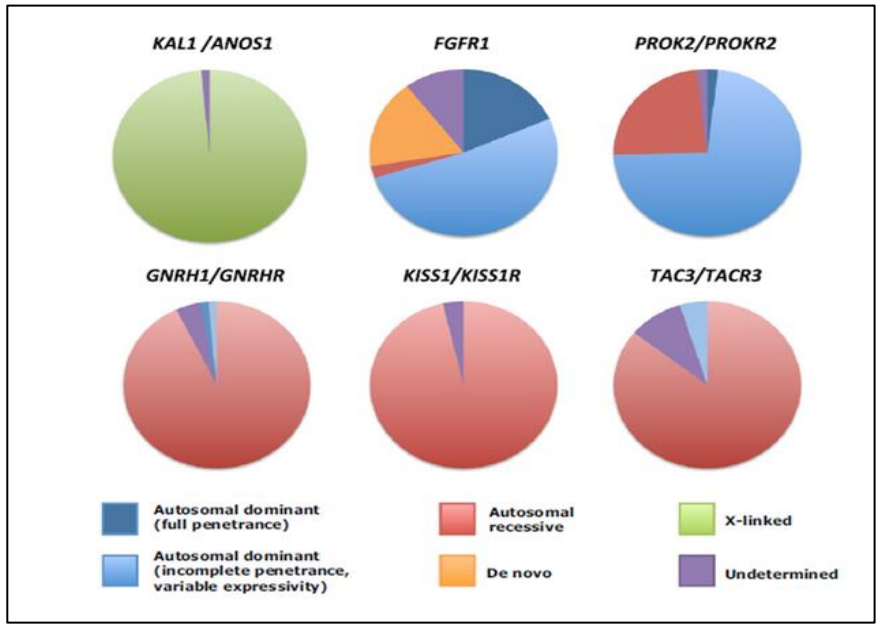


Casos no resueltos:
- Otros genes
- Variantes en número de copias (no detectadas por NGS)
- Variantes intrónicas profundas que alteran el splicing

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO: GENÉTICA

- **Maione l et al.** ***European Journal of Endocrinology 2018; 178: R55–R80:***

  Herencia oligogénica en 7-15% de casos, según las series



- **Young et al. Endocrine Reviews 40: 669 – 710, 2019:** “Given the complex genetics of CHH, including oligogenicity, reduced penetrance, and variable expressivity, defining a clear genetic diagnosis for each patient is often daunting”.

- **Stamou 2022:** CNVs in known genes contribute to ~2% of IHH pathogenesis

SINDROME DE KALLMANN: CLÍNICA

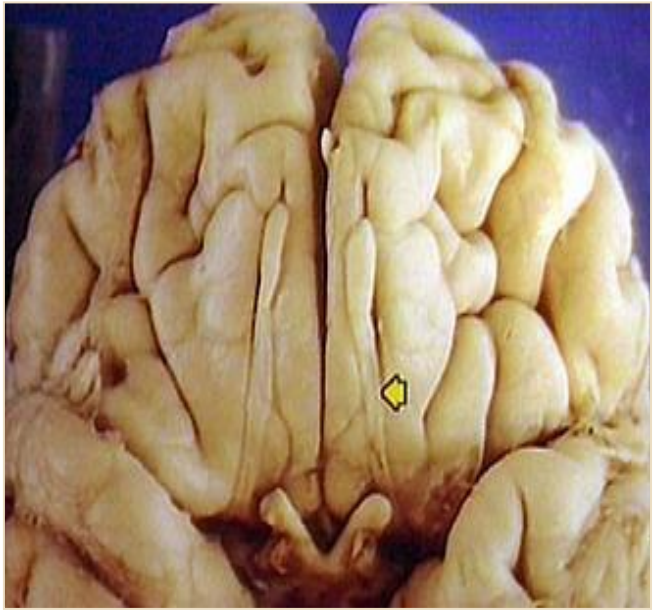
ANOSMIA

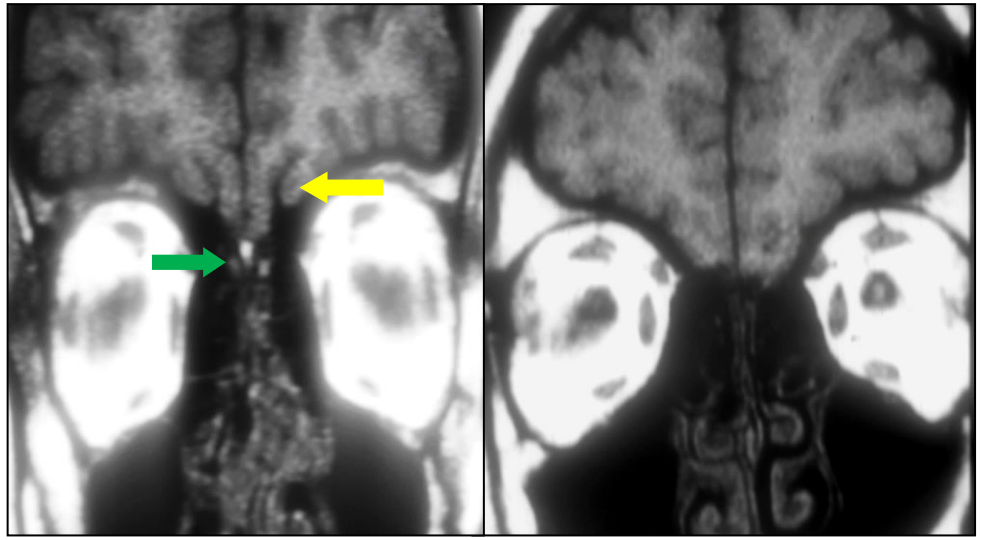
- Gran variabilidad: no siempre anosmia, distintos grados de alteración olfatoria
- RM: agenesia o hipoplasia de los bulbos y surcos y cintillas olfatorias (uni/bilateral)
- Bulbos olfatorios pueden ser normales incluso en presencia de anosmia (Quinton. JCEM 1996, 81: 3010-3017)

OTRAS ASOCIACIONES

- Sordera neurosensorial, retraso mental
- Agenesia renal unilat, sincinesia bimanual (forma ligada al sexo)
- Disfunción cerebelosa
- Alteraciones faciales de línea media: labio leporino y fisura palatina (FGFR1, FGF8), agenesia dentaria
- Nistagmus horizontal

SINDROME KALLMANN

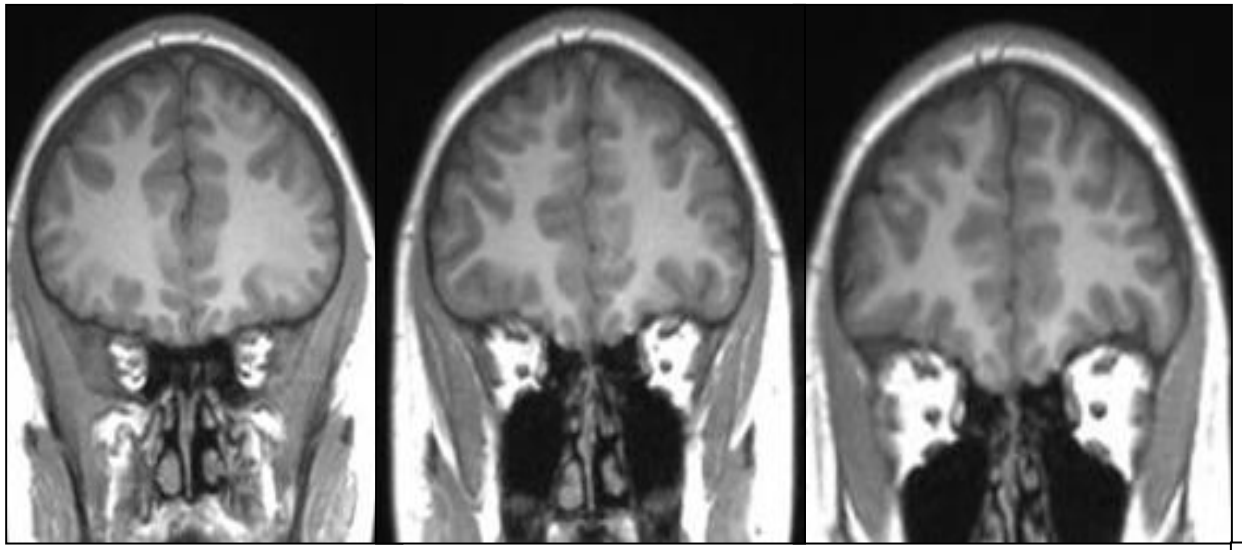


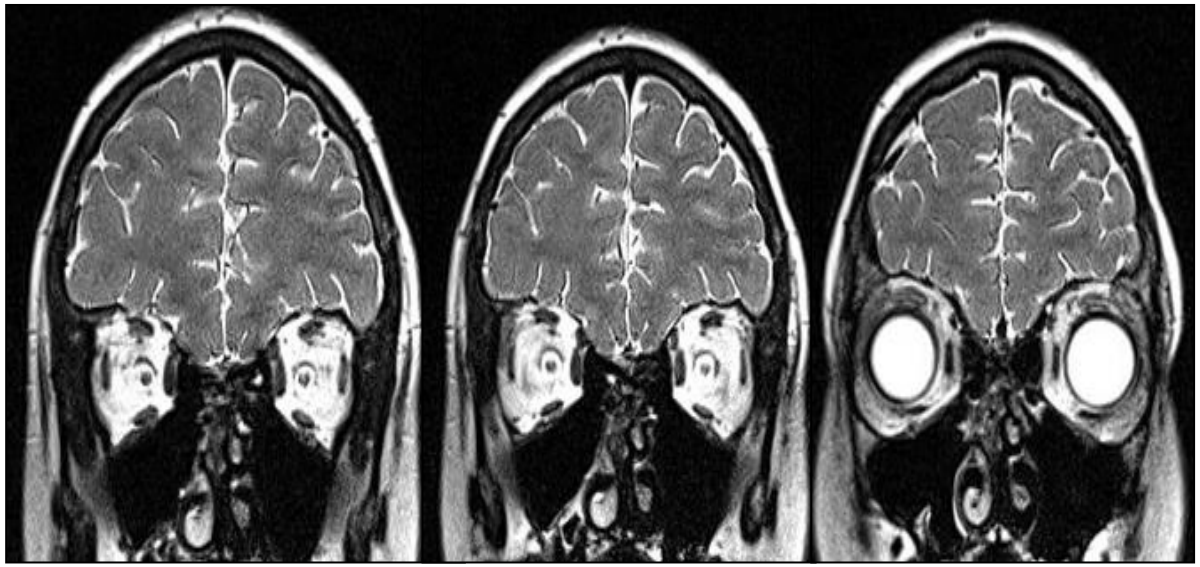


Aparato olfatorio normal

Síndrome de Kallmann

- **Cortes coronales anteriores**
  Surcos olfatorios por impronta de bulbos





Síndrome de Kallmann

Ausencia de bulbos olfatorios e hipoplasia de surcos olfatorios en imágenes coronales de alta resolución T1 (arriba) y CISS (abajo).

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO “RECUPERADO”

- 10-20% casos de hipogonadismo hipogonadotropo masculino (más descrito en hombres) con déficits tanto leves como graves
- Hipótesis: efecto de esteroides sexuales en expresión de genes implicados en secreción de GnRH
- Base genética: no común con retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (*GNRHR, FGFR1, PROKR2,TACR3,TAC3, menos frecuente CHD7 y ANOS1..)*
- Descrita recaída posterior en algunos hombres (“mayor susceptibilidad del eje HT-HF a estrés emocional, metabólico, psiquiátrico”?)

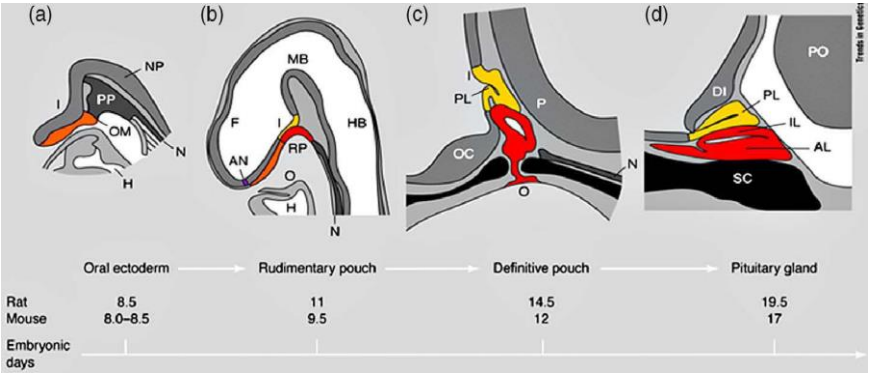
Sidhoum et al. JCEM 2014, 99: 861–870 **(n=308 HH->reversible 49 H y 5 M).**

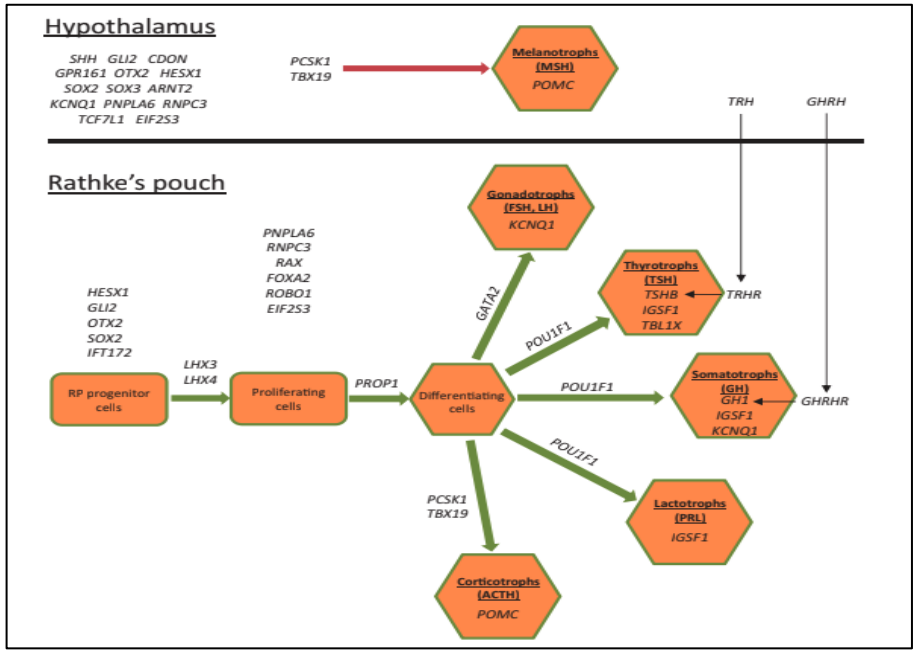
Dwyer A, Raivio T, Pitteloud N. ***Reversible hypogonadotropic hypogonadism.*** *European Journal of Endocrinology 2016; 174: R267–R274.*

ETIOLOGÍA DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO MASCULINO
PANHIPOPITUITARISMO

CONGÉNITO

- Malformaciones hipofisarias: displasia septo-óptica, holoprosencefalia, disgenesia Ht-Hf
- Genético (*PROP 1, HESX1, LHX3, LHX4, SOX2, SOX3, OTX2, GLI2, PAX9, FGF8, PROKR2, FGFR1 ..)*





ADQUIRIDO

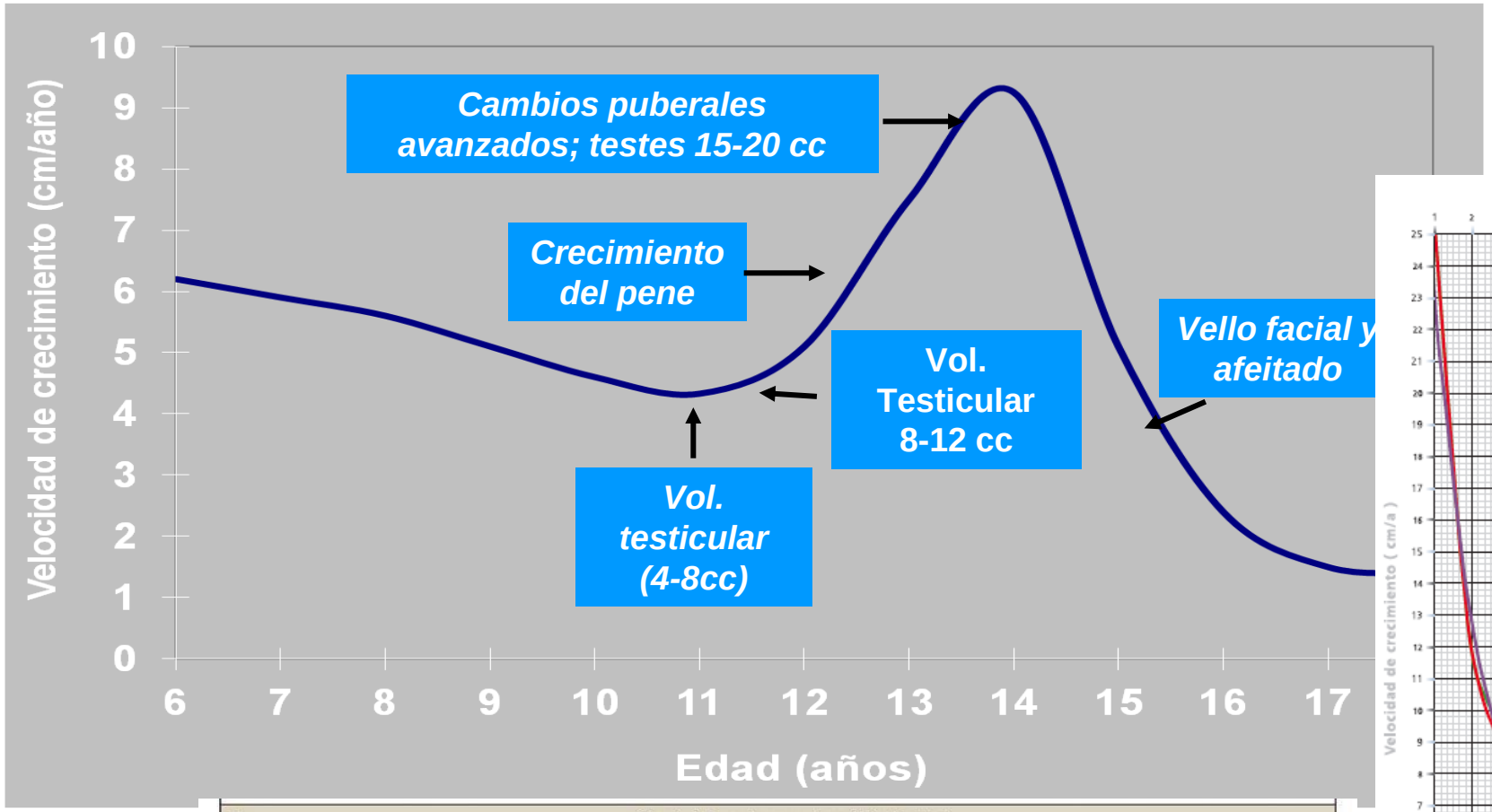
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO: TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO: OBJETIVO

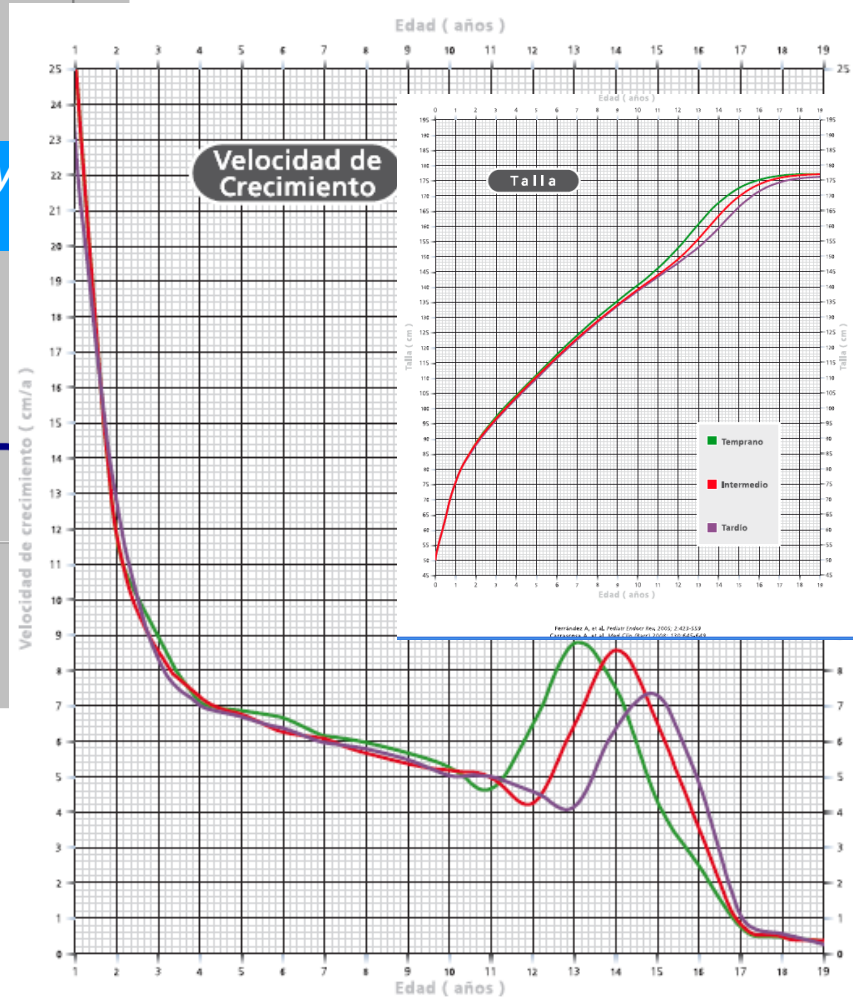
PUBERTAD

- Inducir/mantener secuencia de cambios puberales: brote de crecimiento, caracteres sexuales secundarios, masa ósea, maduración psicosexual → TESTOSTERONA

- Maduración testicular->Inicio espermatogénesis → GONADOTROFINAS


Velocidad de crecimiento (cm/año)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
Edad (años)
Cambios puberales avanzados; testes 15-20 cc
Crecimiento del pene
Vol. Testicular 8-12 cc
Vello facial y afeitado
Vol. testicular (4-8cc)

B
Genital Development and Pubic Hair
Stage 1
Stage 2
Stage 3
Stage 4
Stage 5


Edad (años)
Velocidad de Crecimiento
Talla
Temprano
Intermedio
Tardío
Velocidad de crecimiento (cm/a)
Edad (años)

TRATAMIENTO HIPOGONADISMO
PARA INDUCIR LA PUBERTAD

RETRASO PUBERAL

- Cipionato de testosterona 50 mg/21 días , 3 dosis

(Para estimular neuronas GnRH)

HIPOGONADISMO

- Cipionato de testosterona 25 mg/21 días IM , 6-12 meses
- Cipionato de testosterona 50 mg/21 días IM el 2° año
- Cipionato de testosterona 100-200 mg/21 días… (200-250 cada 2-3 sem)

NO AUMENTA VOLUMEN TESTICULAR→ si aumenta revalorar diagnóstico

Inicio:

- Edad cronológica > 14 años
- Si diagnóstico PREVIO a los 14 años: EO 11-12 años ó cuando ↓ vc

Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency. An Endo-ERN clinical practice guideline.

Table 4 Testosterone preparations (refer: (189, 190)).

	Starting dose for pubertal induction	Adult dose	Advantages	Disadvantages
Intramuscular				
Testosterone enanthate, cypionate or mixture of T esters	25–50 mg monthly. Increase of 50 mg every 6–12 months	150–250 mg every 2–4 weeks	Good adherence; most data and clinical experience to support use in adolescents	Not physiological; painful
Testosterone undecanoate, i.m. injection	No data available	750–1000 mg every 10–14 weeks	Stable serum T concentrations; less frequent injections	Painful injections; expensive; lack of data in adolescents
Transdermal				
Testosterone gel	2%: 0.5 g 10 mgT/day	2%: 2–4 g 40–80 mgT/day	Mimics normal physiology; pain free	Potential transfer to another individual
Testosterone patch (Scrotal)	No data available	4–6 mg/day	Mimics normal physiology	Skin irritation; patch is too large for prepubertal boys; lack of data in adolescents
Testosterone patch (non-scrotal)	2.5 mg × 12–24 h/day or 5 mg × 8 h/day	2.5–5 mg/day	Mimics normal physiology	Skin irritation; lack of data in adolescents
Oral				
Testosterone undecanoate (Restandol)	40 mg alternate day or daily	40–80 mg 2–3 times daily	Oral; pain free	Multiple doses needed per day; variable absorption
Testosterone undecanoate (Jatenzo)	No data available	158–396 mg twice daily	Oral; pain free	Multiple dose; GI side effects; concerns rehypertension
Buccal testosterone	No data available	30 mg twice daily	Mimics normal physiology	Altered taste; gum irritation
Subcutaneous				
Testosterone cypionate	25 mg subcut every alternate week	50–70 mg subcut every week	Less painful than i.m.; can be administered at home	Lack of data in hypogonadal boys
Testosterone pellets	8–10 mg/kg once	3–4 pellets (75 mg each) every 4–6 months	Adherence	Risk of extrusion of pellet, fibrosis, infection Cost
Intranasal				
Intranasal testosterone	No data available	11 mg tid	Non-invasive; easy to administer; no transference	Altered taste

PREPARADOS DE TESTOSTERONA

- **Esteres de testosterona (IM)**
  - CIPIONATO- Testex prolongatum ® 100/ 250 mg (2cc)*
  - PROPIONATO-Testex ® 25 mg/1 cc (CADA 2-3 DÍAS)
  - Undeconato-Reandron ® 1g/4mL (IM cada 2-3 meses)

*posibilidad sc semanal: dividir dosis mensual

- **Testosterona transdérmica en piel no escrotal (diario)**
  - Testogel (sobres gel ® 50 mg/5 g)
  - Testogel 16,2 mg/g gel: 1 pulsación administra 1,25 g de gel, que contienen 20,25 mg de testosterona: 2 pulsaciones/día
  - Itnogen 20 mg/g (2%) gel cutáneo: 1 pulsación suministra 0,5 g de gel, que contienen 10 mg de testosterona
  - Testavan 20 mg/g (2%) gel transdérmico: 1 pulsación suministra 1,15 g de gel, que equivale a 23 mg de testosterona.

Transdérmico niveles más estables. Monitorizar antes de dosis

Evitar baño 6 h tras aplicación, evitar contacto de zona tratada con otras personas.

Dosis inicial 20-50 mg, ajustes en 25 mg, max 75-100 mg/día

INDUCCIÓN DE PUBERTAD CON GONADOTROFINAS

OBJETIVOS

- Maduración testicular->Inicio espermatogénesis->mejorar probabilidad de fertilidad:
    - Reducir el tiempo necesario para la reinducción de la espermatogénesis en tratamientos futuros con gonadotrofinas
        - En adultos factores que condicionan respuesta: volumen testicular inicial, inhibina B e inicio espontáneo de pubertad
    - Posibilidad de criopreservación de esperma si el tratamiento es eficaz
        - Los peores respondedores en adolescencia probablemente serán peores respondedores conforme aumenta su edad
- Secundario: efecto psicológico del aumento del volumen testicular

INCONVENIENTES:

- Precio rhFSH
- Múltiples inyecciones

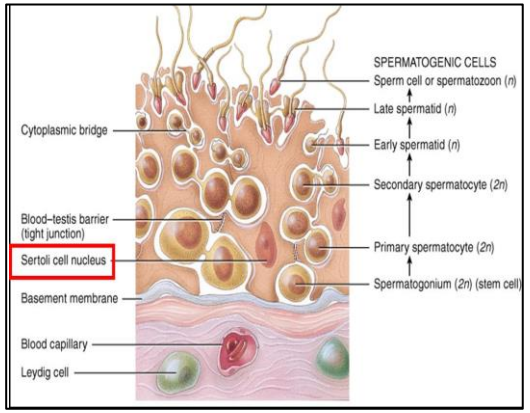
INDUCCIÓN DE PUBERTAD CON GONADOTROFINAS

FUNDAMENTO

- **FSH:** proliferación de células de Sertoli inmaduras previo a maduración inducida por los andrógenos (CRITICO para optimizar la capacidad de espermatogénesis)
  - Estímulo/expansión de población células de Sertoli-> producción de enzimas (aromatasa), glicoproteinas (inhibinasa A y B) y factores de crecimiento necesarias para espermatogénesis

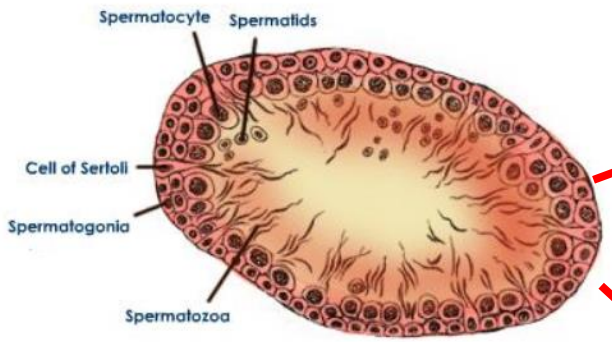
La capacidad de espermatogenesis está directamente relacionada con el nº de células de Sertoli, ya que cada célula de Sertoli puede nutrir solo un número limitado de células espermatogénicas en desarrollo

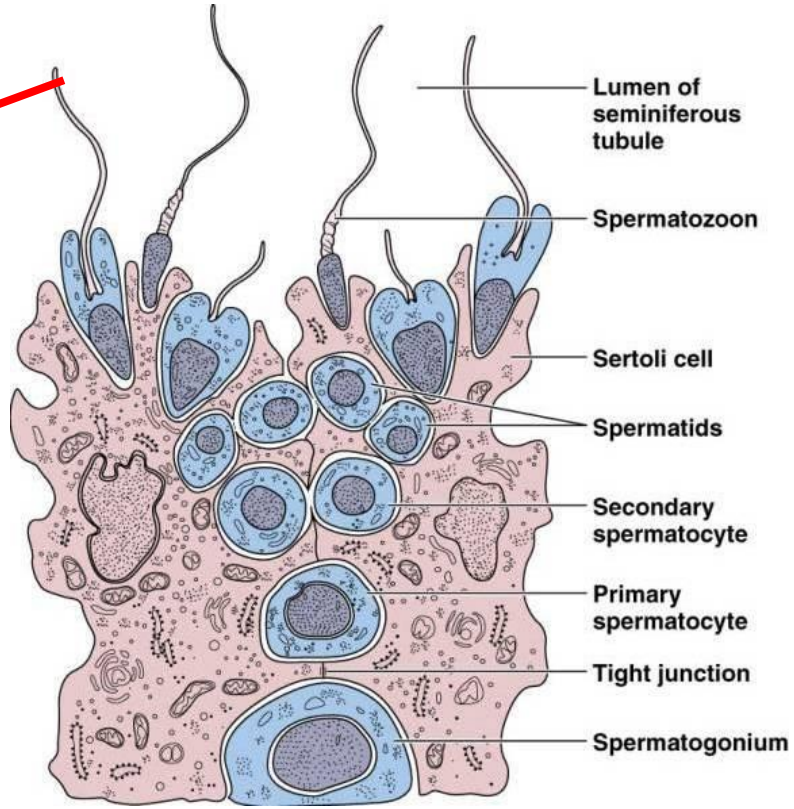
  - Proliferación de células germinales



- **LH/ HCG:** efecto de testosterona intratesticular en maduración de células de Sertoli y espermatogonias

EL NÚMERO DE CELULAS DE SERTOLI DETERMINA LA EFICACIA DE LA ESPERMATOGÉNESIS





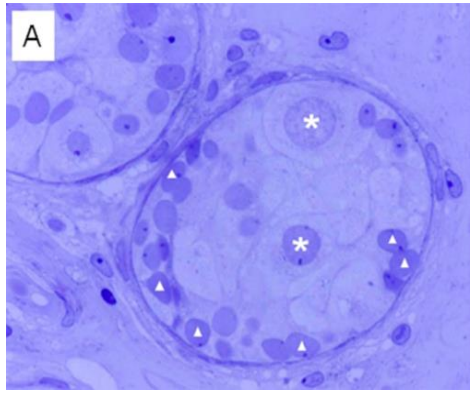
FUNCIONES CÉLULAS SERTOLI

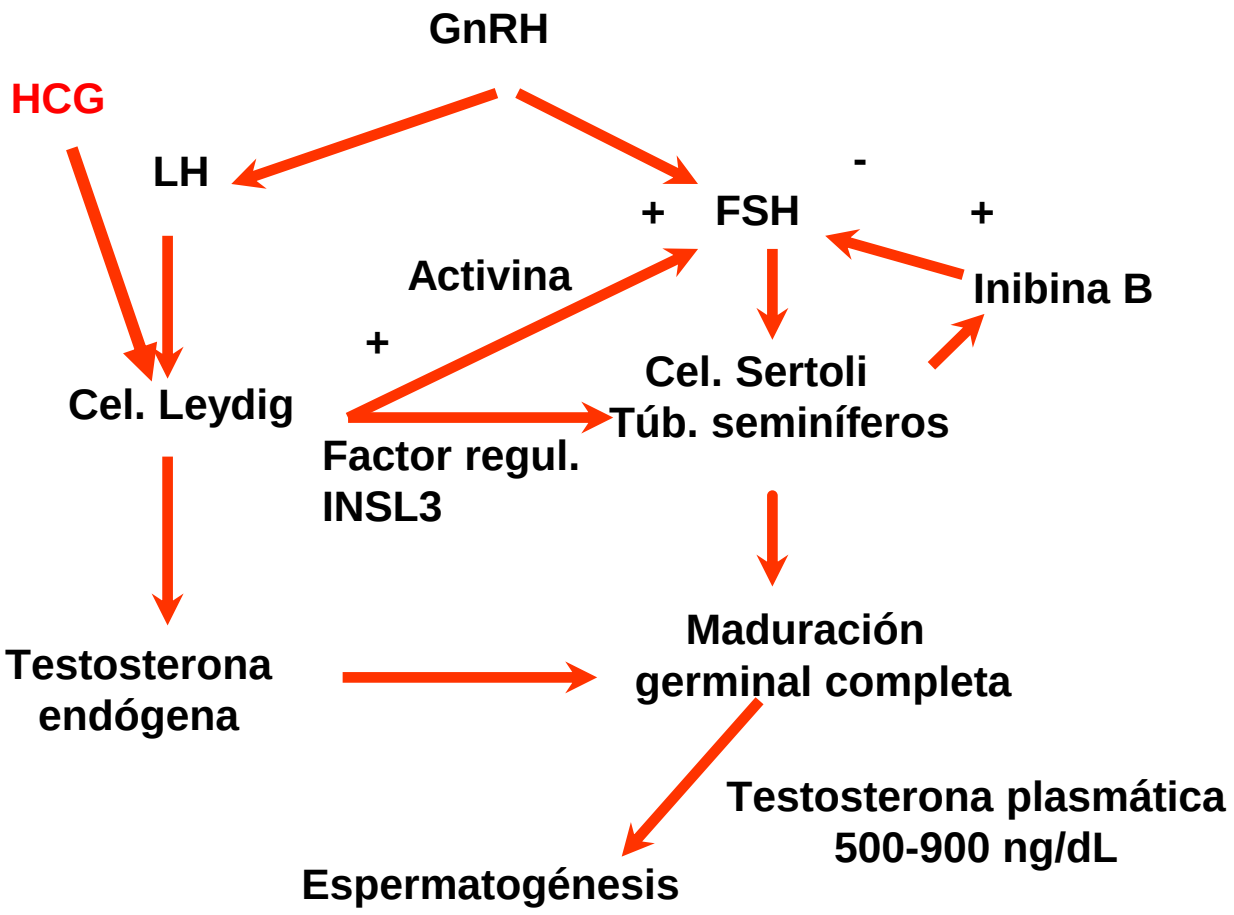
- *Mantenimiento microambiente tubular para la correcta proliferación y diferenciación espermatogonias primitivas*
- *Soporte físico del proceso diferenciación células germinales*

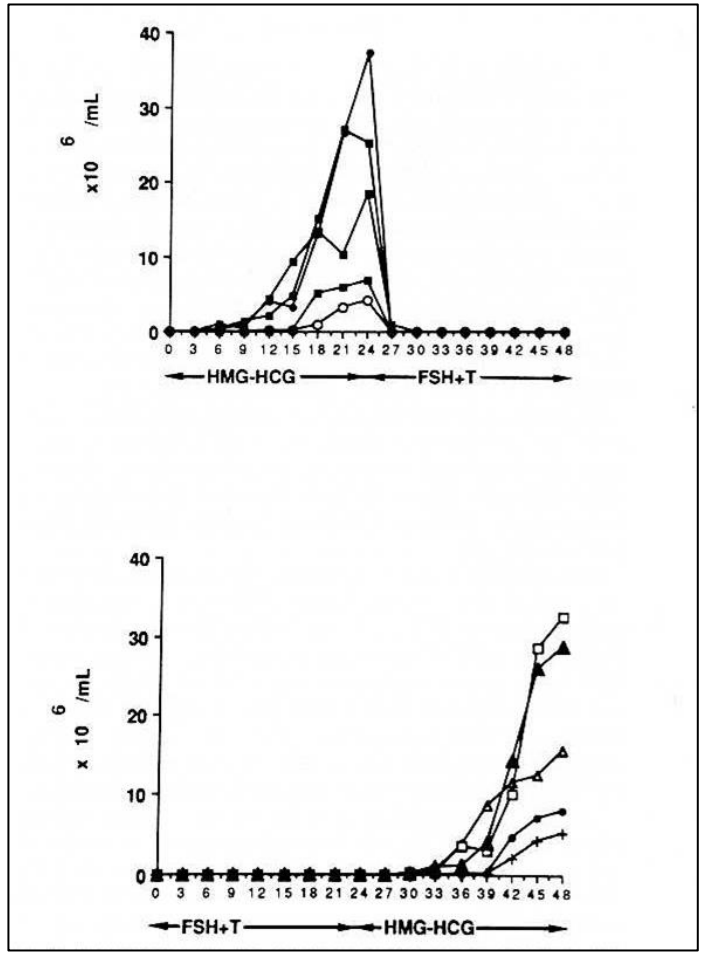
- *Fagocitosis restos celulares producidos en la diferenciación de las células germinales*
- *Formación barrera hematotesticular*

La proliferación de las células de Sertoli y la maduración de las células germinales en la infancia y en la prepubertad puede ser un FACTOR CRÍTICO para la ESPERMATOGÉNESIS en la Pubertad.

NECESIDAD DE TESTOSTERONA INTRATESTICULAR PARA EL INICIO Y MANTENIMIENTO DE LA ESPERMATOGENESIS







HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO:
PAUTAS DE TRATAMIENTO CON GONADOTROFINAS

- **TRATAMIENTO DE FERTILIDAD EN PACIENTES CON DESARROLLO PUBERAL COMPLETO Y TALLA FINAL**

  - hCG 1000-1500-2500 UI + FSH 75-150 UI sc 2-3 veces semana
  - Infusión pulsátil GnRH o LH+FSH (+ - FSH previa)

- **¿ PAUTAS DE INDUCCIÓN DE CAMBIOS PUBERALES?**

  POCOS DATOS EN LA LITERATURA

  - Trastorno muy poco frecuente
  - Pautas y pacientes muy heterogéneos

  No hay estudios prospectivos randomizados. No evidencia de que pauta mejor

TRATAMIENTO CON GONADOTROFINAS EN ADOLESCENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

Table 2. Outcomes of previous studies on gonadotropin replacement in adolescents with hypogonadotropic hypogonadism and outcomes of this study

Studies	Number of **adolescent** HH patients	Age (years)	Gonadotropin preparations and sequence of applications	Duration of replacement (months)	Adult T levels reached (%)	Mean±SD median (range) final single TV (ml) reached	Spermatogenesis achieved	Sperm concentration achieved (mill/ml) median (range) mean±SD	Time to sperm plateau (months)
Liu L *et al.* (1988)[6]	3 (subset of cohort)	16–17	hCG/HMG	n.a.	100	9 ± 1	n.a. total cohort: 80%	<5	n.a.
Schopohl*et al.* (1993)[7]	9 (subset of cohort)	18–24	hCG/MHM	20 ± 2	100	n.a. (8–30)	n.a. total cohort: 47%	n.a. (2–26)	20 ± 2
Barrio *et al.* (1999)[8]	14 IHH: 7 panhypopit: 7	13–21	hCG+rFSH	31	100	IHH: 10 ± 4 panhypopit: 15 ± 5	7/8 (87%) IHH: 4/5 panhypo: 3/3	n.a. (1·5–80)	n.a.
Raivio *et al.* (2007)[9]	14	10–18	rFSH→ rFSH+hCG	rFSH: 2–34 hCG+FSH: n.a	100	6 (2–37)	6/7 (86%)	8·5 (2·9–92)	n.a.
Sinsi *et al.* (2008)[10]	10 (subset of cohort)	11–25	hCG→ hCG+rFSH	hCG/rFSH: 12 (–24)	100	10 (7–15)	n.a. total cohort: 81%	29 (2·6–96)	n.a.
Zacharin*et al.* (2012)[11]	7 (subset of the cohort)	16–22	hCG→ hCG+rFSH	hCG/rFSH: 9	100	12 ± 7 10 (5–27)	7/7 (100%)	1·2 (0·2–15) 4·6 ± 6	n.a.
This study	60 A:34 B:26	14–22	A: hCG→ hCG+rFSH B: Testo→ hCG→ hCG+rFSH	A: hCG: 31 ± 6 hCG/FSH: 25 ± 9 B: hCG: 30 ± 7 hCG/FSH: 25 ± 9	A: 100 B: 100	A: 17 ± 3; 15 (8–40) B: 16 ± 3 17·5 (2–30)	A: 21/23 (91%) B: * 18/19 (95%)	A: 17 (0·2–337) 40 ± 73 B: 3·5 (0·1–158) 19 ± 38	A: 31 ± 6 B: 30 ± 7

Rohayem. Clinical Endocrinology (2017) 86, 75–87

*Muestra de 23/34 y 19/26

Clinical Endocrinology (2017) 86, 75–87 doi: 10.1111/cen.13164

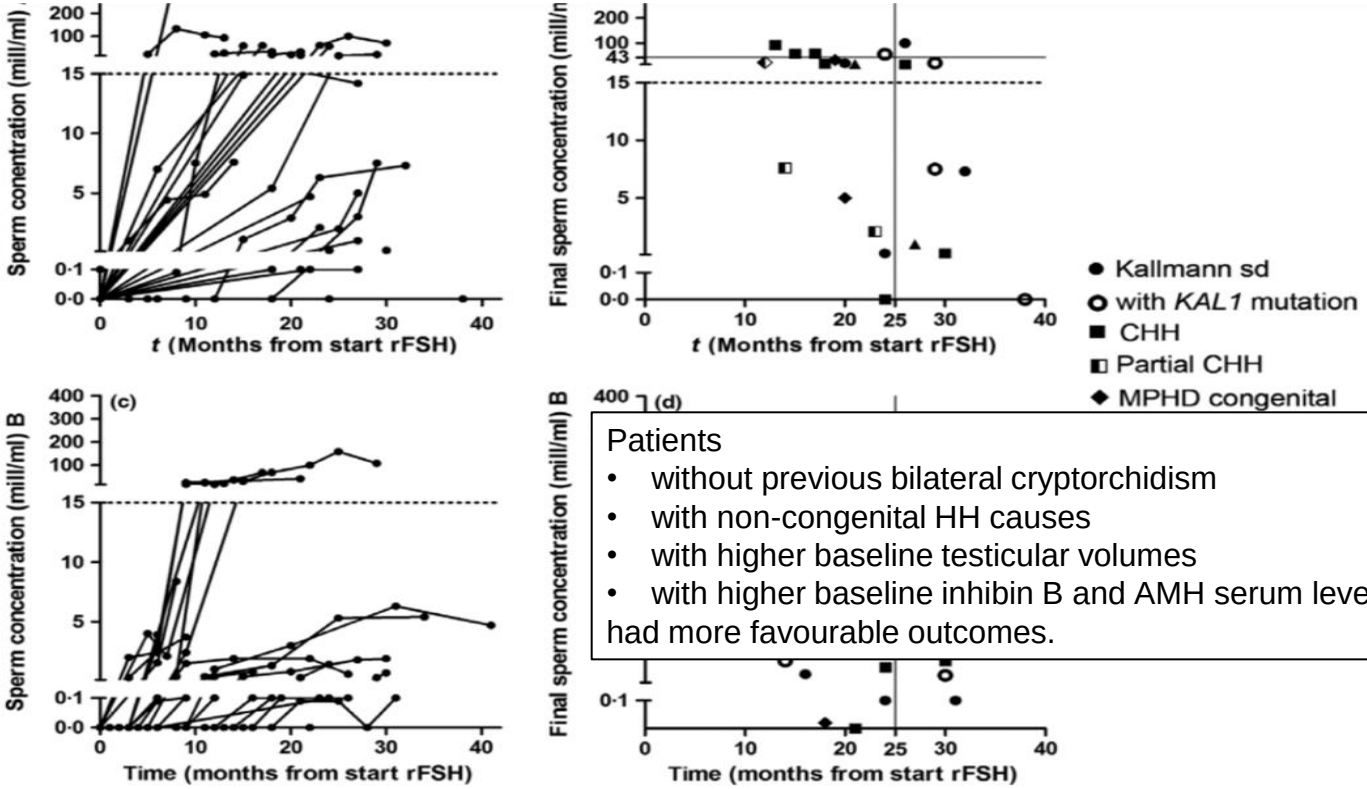
ORIGINAL ARTICLE

Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence-

Julia Rohayem*, Berthold P. Hauffa†, Margaret Zacharin‡, Sabine Kliesch*, Michael Zitzmann*, and the "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group"[a]

GRUPO A

GRUPO B
(tto previo testosterona)



Patients
- without previous bilateral cryptorchidism
- with non-congenital HH causes
- with higher baseline testicular volumes
- with higher baseline inhibin B and AMH serum levels

had more favourable outcomes.

Journal of Endocrinological Investigation (2021) 44:2445–2454
https://doi.org/10.1007/s40618-021-01556-x

ORIGINAL ARTICLE

Predictors of reproductive and non-reproductive outcomes of gonadotropin mediated pubertal induction in male patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH)

B. Cangiano[1,2] · G. Goggi[1,2] · S. Federici[1,2] · C. Bresesti[2] · L. Cotellessa[2] · F. Guizzardi[2] · V. Vezzoli[2] · P. Duminuco[2] · L. Persani[1,2] · M. Bonomi[1,2]

Received: 4 February 2021 / Accepted: 11 March 2021 / Published online: 18 March 2021
© The Author(s) 2021

Abstract
Purpose To investi tions) after gonadotropin-induc
Design A retrospec istration of combined gonadotr
Methods Clinical a genotyped by Targeted Next G dotropins.
Results A lesser in (I) cryptor-chidism; (II) a posi on with the cumulative dose of s, probably due to the low num and target height: deltaSDSth) of growth during the induction estosterone priming and to parti
Conclusions This s lete GnRH deficiency since int CHH. Body disproportion is as apparently inversely related to

Table 3 Reproductive outcomes of induction therapy

	18th month BTV (mL)	24th month BTV (mL)	SA Volume (mL)	SA Concentration (nx10^6/mL)	SA total count 10^6	SA motility (%)	SA normal forms (%)
1	9	10					
2	38	42	2.7	42	113	44	2
3	9	12	1	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
4	26	36	1	19	19	39	1
5	24	26	3.6	26.8	96.48	12	2
6	27	27	2	10	20	45	3
7	9	10	1.8	4.5	8.1	20	2
8	33	47					
9	22	35	1.5	0.3	0.45	1	1
10	30	33	1.2	0.3	0.36	11	1
11	11	11	0.6	0.0001	0.00006	0.001	0.0001
12	14	16	1.1	41	45	37	4
13	22	22	3	0.0001	0.0003	0.0001	0.0001
14	24	27	4.5	22	99	73	1
15	19	23	2.4	1.4	3	43	1
16	26	26					
17	12	17	2.1	0.0001	0.0001	0	0
18	11	18	1.5	4.2	6,3	15	8
19	10	11	3.5	0.01	0.035	0.0001	0.0001

BTV bi-testicular volume, *SA* semen analysis/seminal fluid examination at the end of the induction

- 19 pacientes
- urofollitropin (FSH, Fostimon) and hCG (Gonasi HP) 2-3 VECES/SEMANA sc.
  - **13 patients: preliminary FSH administration (75 IU three times per week) of 4 months before** the combination with hCG treatment.
  - 6 patients had already undergone a testosterone priming (intended as low-dose short-term treatments for diferential diagnosis) before coming to our attention.
- The majority of subjects began the treatment with FSH 75 IU 3 times/week and hCG 250 IU 2 or 3 times/week
- Respuesta en aumento volumen testicular correlacion inversa con:
  - Criptorquidia
  - Base genética positiva
  - Formas completes de HH
- 16 seminograma

PROTOCOLO TERAPEUTICO H. VALL D´HEBRON 2015

Primera fase

- **rFSH (Puregon®)**: 75 UI 2 veces /semana.
  - Inicio:
    - Edad cronológica > 14 años (cuando diagnóstico confirmado de HH)
    - Si diagnóstico PREVIO a los 14 años: EO 11-12 años ó cuando ↓ vc
  - Duración: 2-4 meses

Segunda Fase

- **rFSH:** 75-150 UI 2 veces /semana (en función de niveles de inhibina B)
- **HCG (Gonasi®):** 250 UI 2 veces/semana
  - Duración: 6-12 meses

Monitorización de :

- Desarrollo puberal
- Testosterona 3 horas post dosis y previo a la dosis HCG
- Inhibina B
- EO

PROTOCOLO TERAPEUTICO H. VALL D´HEBRON 2015

Tercera Fase:

- **rFSH:** 150 UI 3 veces a la semana.

- **HCG (Gonasi®):**
  - 6°-12° mes: 500 UI - 3 veces/semana
  - 12°-18° mes: 1000 UI - 3 veces/semana
  - 18°-24° mes: 1500 UI - 3 veces/semana
  - Continuar con 1500 a 2500 UI - 3 veces/semana

    - Inicio con EO 14 años

Otros controles

- Espermiograma en 3ª fase o cuando volumen testicular 6-8 cc
- Ecografía testicular basal y final
- DMO basal y final

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TRATAMIENTO CON GONADOTROFINAS EN ADOLESCENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO 2015-2022

María Clemente, Judith González*, Nuria González, Ariadna Campos, Eduard Mogas, Diego Yeste.

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona
***Servicio de Pediatría. Hospital de Palamós**

PACIENTES Y MÉTODOS

Eficacia:

- Volumen testicular basal y final: media del volumen de ambos testículos (mL) valorado por orquidómetro de Prader y por ecografía.
- Niveles plasmáticos de testosterona y de inhibina B cada 3-6 meses.
- Espermiograma: en 3ª fase/ cuando volumen testicular 6-8 mL. Criterios OMS 2010.
- Valoración de Z-score de talla final y Δtalla final-talla media parental (Millennials Growth 2018).

Seguridad:

- Hemograma, bioquímica y analítica hormonal periódicas (LH, FSH, h tiroideas y PRL anuales).
- DMO basal y final.

ETIOLOGÍA. CLÍNICA Y BIOQUÍMICA INICIALES

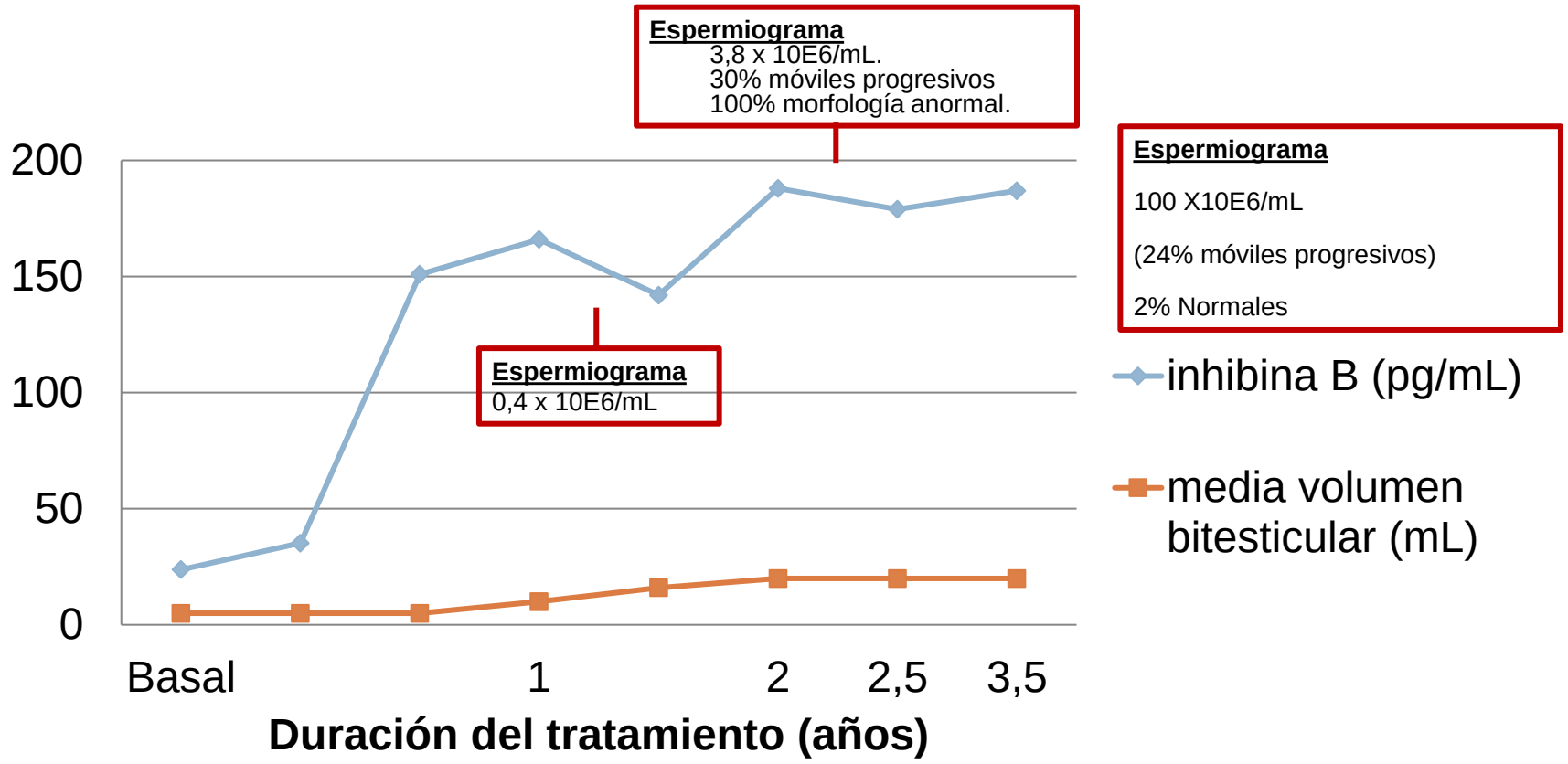
Caso	Etiología hipogonadismo	Edad al diagnóstico (años)	Edad inicio rhFSH (años)	Vol. Testicular* (mL)	Talla inicial (cm)	EO	Testosterona (ng/dL)	Inhibina B (pg/mL)
1	Hipogonadismo hipogonadotropo Adquirida	15	16.6	4.5	166.8	15.5	NA	23.8
2	Panhipopituitarismo congénito (pendiente exoma)	0.2	12.7	2 (canal inguinal)	142	11	<7	25
3	Kallmann	Neonatal	14.7	2	157.5	14	18	20
4	Panhipopituitarismo Craneofaringioma	14	17.3	3	177.5	15	NA	58
5	Panhipopituitarismo congénito (*GLI2*)	Neonatal	14.9	2	154	12.5	<7	31.2
6	Kallmann	Neonatal	12.1	1.5 (canal inguinal)	141	13.5	39	20.7

* Orquidómetro de Prader. Media de volumen de 2 testículos

CLÍNICA Y BIOQUÍMICA FINALES

Caso	Tratamiento (dosis en UI)	Duración de tratamiento (años)	Inhibina B (pg/mL) (max)	V. testicular Final O. Prader (mL)	Talla final (cm)	Z-score Tallla final-TMP	Espermiograma **Concentración** (vn>15 X10E6/mL) **Movilidad** (VN móviles >42%, progresiva 32%)
1 Adquirido	**rFSH**: 75*2 -> 150*2-> 150 UI *3/ sem **HCG** 1000*2-> 750*2-> 1000 UI *2/ sem	3.6	188	20	172	+0.12	1º : 0.4 x 10E6/mL 3º: 100 X10E6/mL (24% móviles progresivos) 2% Normales
2 Congenito Panhipo	**rFSH**: 75*2 ->125*2->150*2 ->150UI *3/sem **HCG** : 250*2-> (125*2)->250*2-> 500UI *2/s	4.4	105	7	167	-0.6	1º: Azoospermia
3 Kallmann	**rFSH:** 75*2->75*3->150 UI*3/sem **HCG** 500 UI*2/sem	3.4	79 (112)	7	176	+0.4	1º y 2º: Azoospermia
4 Adquirido	**rFSH**: 75*2 sem **HCG:** 1000*3->1000*2->750 *2/ sem	0.8	143	8	185	0	Sin resultado
5 Congénito Panhipo	**rFSH:** 75*3->150*2->150 UI*3/ sem **HCG** 250*2->500*3->750*3->750 UI*2/sem	4	77 (112)	7 (12)	175	+1.4	1º: azoospermia 2º: 0.34 X10E6/mL 17 % móviles, 0% normales
6 Kallmann	**rFSH:** 75*2->150*2->150 UI*3/sem **HCG** 250*2->500 UI*2/sem	5.5	104	9 (13.5) Eco 4.8/5.6 mL	161.6	-0.4	1º: 1.06 X10E6/mL 37% móviles, 14% móviles progresivos 63% inmóviles

Paciente 1


Espermiograma
3,8 x 10E6/mL.
30% móviles progresivos
100% morfología anormal.
Espermiograma
100 X10E6/mL
(24% móviles progresivos)
2% Normales
Espermiograma
0,4 x 10E6/mL
200
150
100
50
0
Basal
1
2
2,5
3,5
Duración del tratamiento (años)
inhibina B (pg/mL)
media volumen bitesticular (mL)

CONCLUSIONES

- El tratamiento con gonadotrofinas es seguro en la inducción de los cambios puberales (desarrollo genital, caracteres sexuales secundarios y brote de crecimiento puberal)
- En todos los pacientes se produjo un aumento de volumen testicular aunque limitado en formas más graves
- La respuesta espermatogénica fue escasa o nula en la mayoría de pacientes (3/4) con formas congénitas y con antecedente de criptorquidia
- Estudio limitado por lo que se hacen necesarios estudios adicionales con inclusión de un mayor número de pacientes.

Fertility Outcomes in Male Patients With CHH: Summary of 44 Published Studies

Study No.	CHH (n)	nCHH (n)	KS (n)	CHH With Cryptor-chidism (n)	Median Basal TV (mL)	Median Max. TV (mL)	Sperm Count (10^6/mL)	Median TTS (mo)	(Persistent Azoospermia) (n)	Therapies Used	Pregnancies[a] (n)	Refs.
Combined gonadotropin therapy												
1	10	8	2	NA	NA	NA	NA	16	1	hMG + hCG	4	(368)
2	36	25	11	NA	NA	NA	5.1	5	9	hPG	12	(369)
3	15	7	8	7	NA	NA	8.5	10	5	hMG + hCG	8	(370)
4	13	7	6	4	2.4	6.9	1.3	11.5	1	hMG + hCG	2 (7)	(371)
5	13	13	0	0	1.2	3.1	3.0	NA	2	hMG + hCG	3	(372)
6	24	17	7	Excluded	6.8	13.9	16.7	7.6	Not included	hMG + hCG	22	(250)
7	8	NA	NA	NA	2.1	9	1.0	24	2	hMG + hCG	1 (8)	(373)+
8	18	9	9	5	2.5	8	4	12	9	hMG + hCG	1	(374)++
9	16	8	8	4	3.5	13.3	6.0	23.1	2	hMG + hCG	NA	(375)
10	18	NA	NA	Excluded	3.7	14.9	2.6	34.2	4	hCG + hMG	7 (10)	(376)
11	10	4	6	Excluded	4	12	18.5	24	NA	hMG + hCG	3 (4)	(377)
12	7	6	1	6	1.2	9	10.0	11.8	1	hMG + hCG	3	(378)
13	9	7	2	0	2.2	8	8.0	14	2	hMG + hCG	4	(379)
14	26	12	14	13	1.5	3.8	2.2	12.2	12	hMG + hCG	3	(380)
15	35	19	16	Excluded	4.3	11.1	14.0	5	12	uFSH + hCG	1 (4)	(381)
16	27	16	11	Excluded	3.6	10.5	16.5	9	3	uFSH + hCG	2 (10)	(382)
17	18	9	9	8	4.4	15.3	1.2	6	2	hMG + hCG	3	(383)+++
18	10	8	2	Excluded	3.5	9.6	5.0	6.6	2	rhFSH + hCG	2	(384)
19	26	17	9	Excluded	2	12	1.5	9	4	rhFSH + hCG	4 (7)	(385)
20	20	13	7	5	8	NA	5	5.5	NA	rhFSH /uFSH + hCG	NC	(386)
21	9	8	1	4	3	7.5	5.1	16.8	NA	hMG + hCG	NA	(387)
22	26	11	15	11	5.7	12	5.0	7	10	rhFSH + hCG	NA	(388)
23	23	18	5	9	1.6	4.85	1.0	52	7	hMG + hCG	NA	(389)
24	4	4	0	0	4.1	6.8	2.05	12	0	hMG + hCG	3	(390)
25	4	2	2	2	1	5.5	3.0	10	1	rhFSH + hCG	NA	(330)
26	25	16	9	Excluded	NA	14	5.2	5.1	1	rhFSH + hCG	5 (30)	(391)
27	77	48	29	Excluded	3.4	11.7	8.2	18	13	rhFSH + hCG	14 (51)	(392)
28	51	34	17	12	6.5	NA	8.0	23	NA	rhFSH/uFSH + hCG	38	(393)
29	10	9	1	0	NA	9	7.0	9.8	1	hMG/rhFSH + hCG	4	(394)
30	31	22	9	Excluded	3.8	9	22.8	12	NA	rhFSH/uFSH + hCG	10 (22)	(395)
31	19	8	11	9	4.5	10.2	7.1	11	1	hMG + hCG	5 (11)	(396)

Young et al. Endocrine Reviews 40: 669 – 710, 2019

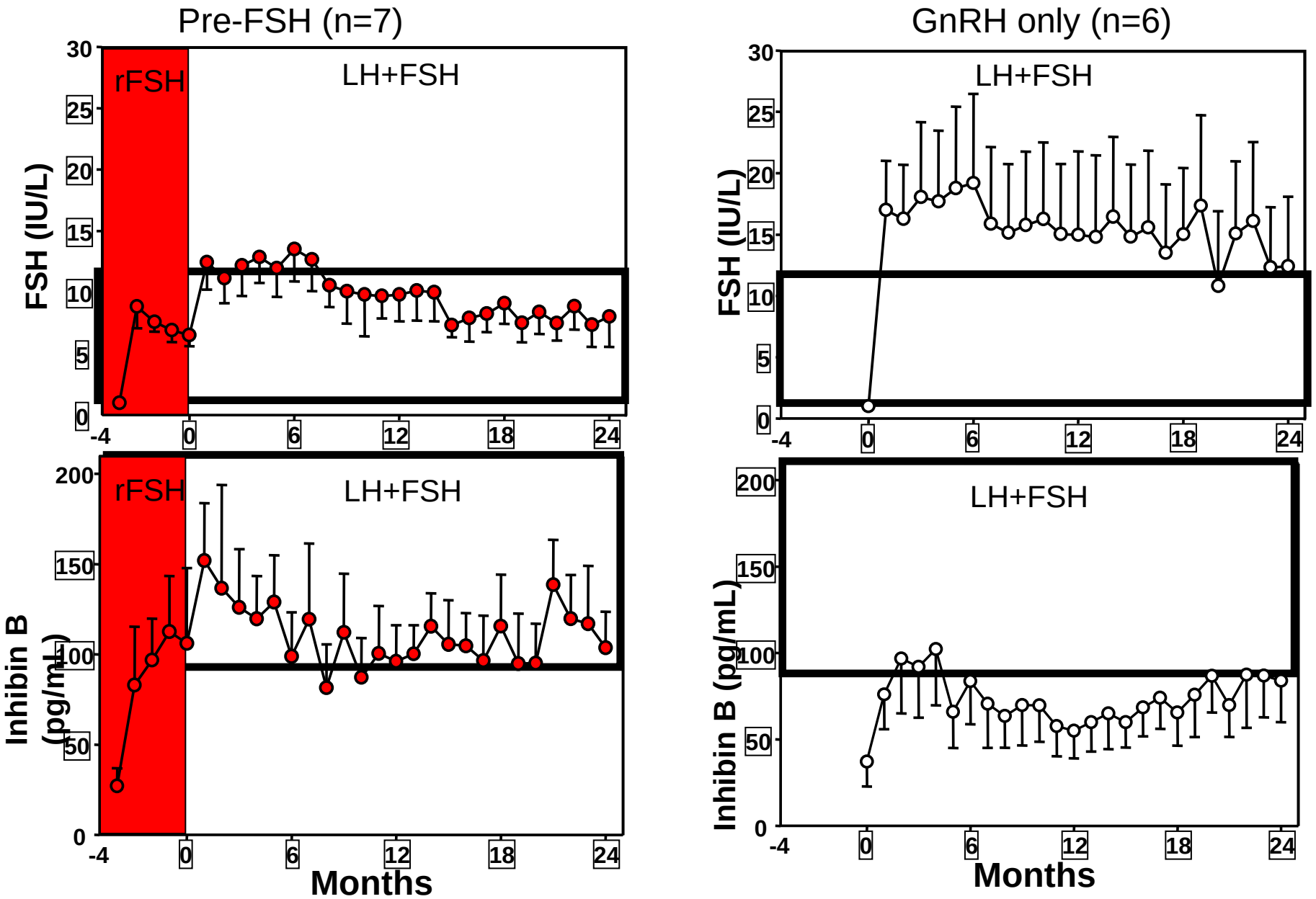
Table 6. *Continued*

Study No.	CHH (n)	nCHH (n)	KS (n)	CHH With Cryptor-chidism (n)	Median Basal TV (mL)	Median Max. TV (mL)	Median Max. Sperm Count (10^6/mL)	Median TTS (mo)	Therapy Failure (Persistent Azoospermia) (n)	Therapies Used	Pregnancies[a] (n)	Refs.
33	38	18	20	19	2.5	16.5	15.0	55	3	rhFSH + hCG	0	(325)
Subtotal	**899**	**515**	**358**	**158**					**190**		**181**[a]	
Pulsatile GnRH therapy												
34	5	3	2	NA	3	4.5	4.1	3	3	GnRH[b]	1	(364)
35	10	6	4	NA	NA	NA	4.2	12	1	GnRH	3	(398)
36	30	NA	NA	0	5	18	68	5	1	GnRH	18 (30)	(399)
37	5	NA	NA	NA	2.4	11.5	0.1	24	3	GnRH	2 (5)	(373)[+]
38	10	8	2	1	4	14	19.2	12	0	GnRH	NA	(366)
39	18	10	8	4	2	10	4.7	5	4	GnRH	1	(374)[++]
40	28	17	11	13	2	12	2	10.7	7	GnRH	3	(400)
41	6	4	2	3	6.8	14.9	1.6	4	1	GnRH	3	(383)[+++]
42	52	26	26	21	3.3	12	15.0	24	9	GnRH	NA	(66)
43	35	12	23	9	2.3	9	NA	12	9	GnRH	NA	(401)
44	20	9	11	4	2.9	10.8	14.2	15.6	NA	GnRH	5 (14)	(402)
Subtotal	**219**	**95**	**89**	**55**					**38**		**36**[a]	
Total, n	**1118**	**610**	**447**	**213**					**228**		**217**[a]	
Mean					**3.4**	**9.8**	**7.59**	**15.3**				
Weighted mean[c]					**3.51**	**10.8**	**9.83**	**15.2**				

Young et al. Endocrine Reviews 40: 669 – 710, 2019

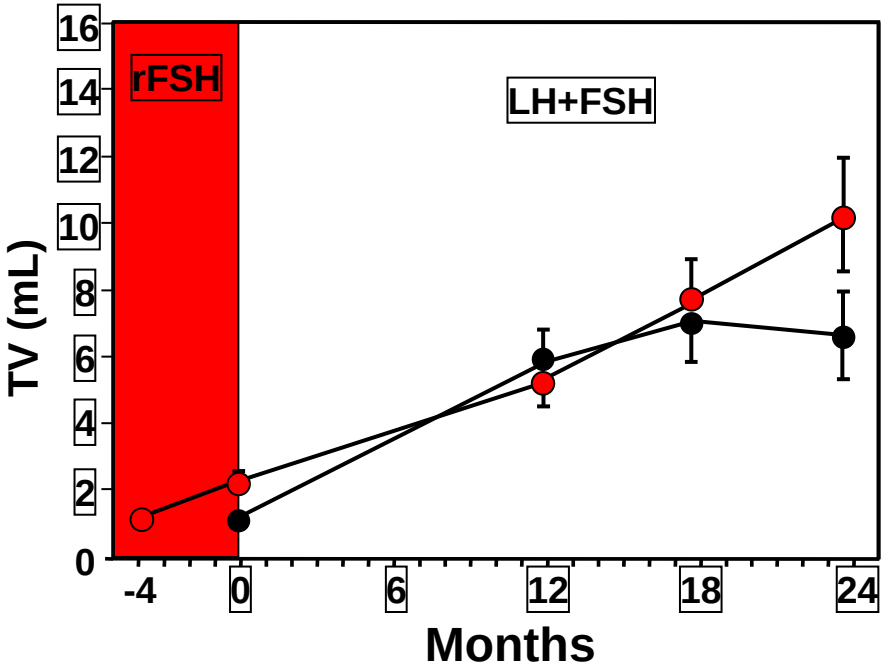
Dwyer JCEM 2013: INDUCCION FERTILIDAD EN ADULTOS CON HH CONGÉNITO

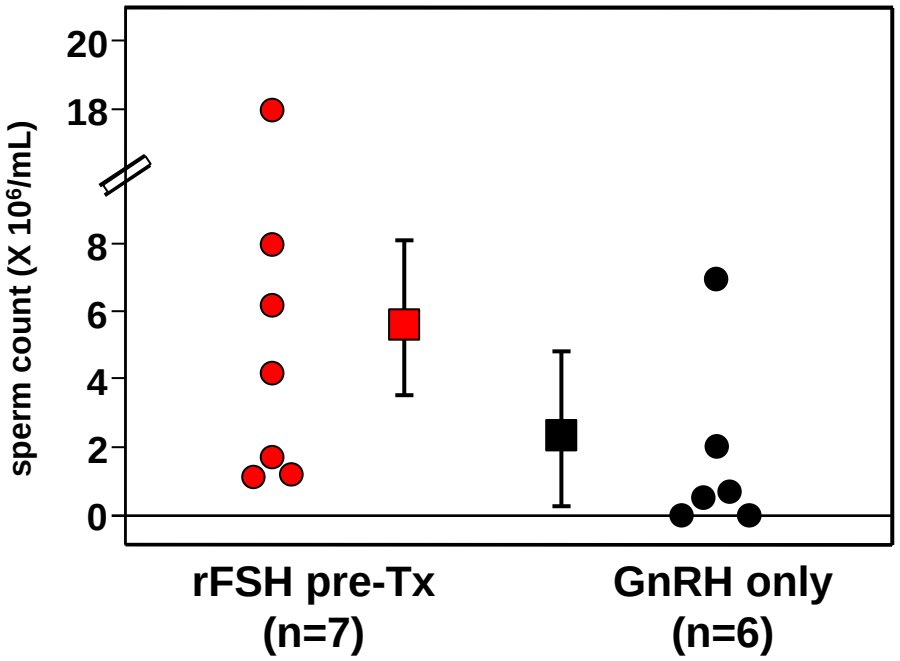
FSH and INB response to long-term treatment



TV & sperm count on long-term treatment

Dwyer 2013



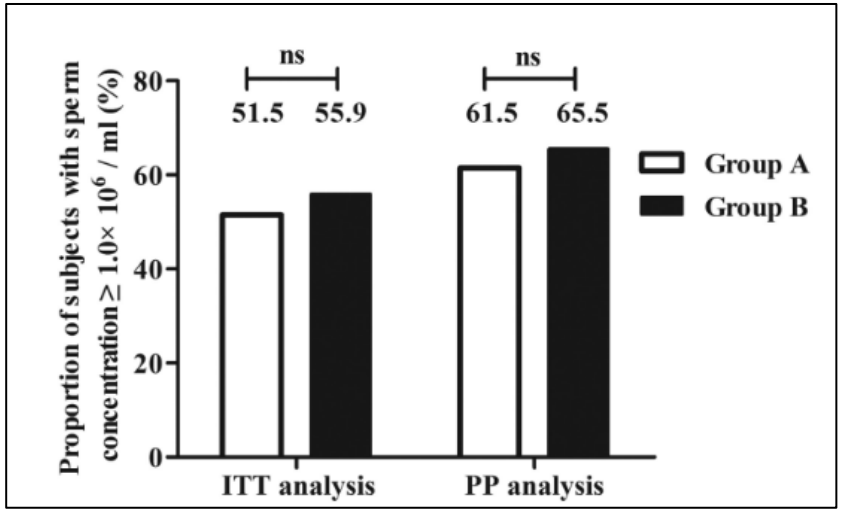


Neither final TV nor increase in TV (8.2±1.6 vs. 5.8±1.1 mL) differed significantly between groups.

7/7 ESPERMATOGENESIS VS 4/6

TRATAMIENTO CON GONADOTROFINAS EN ADULTOS ¿TRATAMIENTO INTERMITENTE CON FSH?

Zhang M. et al.; HHIS Study Group. **Sequential versus continual purified urinary FSH/hCG in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism.** JCEM 2015;100(6):2449-2455.



- N= 67 Chinese men with IHH SIN PUBERTAD ESPONTÁNEA:
  - Group A: continual uFSH (75 U, 3 times a week) and hCG (2000 U, twice a week)
  - Group B: sequential uFSH (75 U, 3 times a week **every other 3 months**) and hCG (2000 U, twice a week)
- **Main outcome measure:** the proportion of subjects with a sperm concentration of ≥ 1.0 × 10(6)/mL during the 18 months. The efficacy between groups A and B was compared for noninferiority.
- **Results:** 17/33 (51.5%) receiving continual uFSH/hCG and 19/34 (55.9%) receiving sequential uFSH/hCG achieved sperm concentrations of ≥ 1.0 × 10(6)/mL.

The efficacy in the sequential uFSH/hCG group was not inferior to that in the continual uFSH/hCG group (noninferiority, P = .008) by intention-to-treat analysis.

COMENTARIOS FINALES

- Genética compleja: multitud de genes, oligogenicidad…
- Heterogenicidad de manifestaciones clínicas. Fenotipos asociados a determinadas etiologías
- Tratamiento en pubertad con gonadotrofinas:
  - Consigue inducir secuencia de cambios puberales completa
  - Aumento volumen testicular significativo (parcial)
  - No existen pautas estandarizadas de tratamiento
  - Importancia del volumen testicular de partida
  - Variabilidad en respuesta
  - Largo, costoso y de difícil adherencia terapéutica
  - Espermatogénesis cuanti/cualitativamente subóptima?