

## PROBLEMAS ENDOCRINOS EN CHARGE PARA MEDICOS

Jeremy Kirk, M.D., FRCPCH

Consultant Pediatric Endocrinologist, Diana Princess of Wales Children's Hospital,  
Birmingham, United Kingdom

☎ 044 121 333 9999      FAX 044 121 333 8191

✉ Jeremy.Kirk@BhamChildrens.WMids.NHS.UK

Aunque las anomalías genitales son comunes en CHARGE y componen parte del criterio diagnóstico (criterio menor), hay pocos datos sobre su asistencia y secuelas, especialmente a largo plazo. Como un resultado muchos de los datos son anecdóticos, y las recomendaciones están por lo tanto más basadas en la experiencia con grupos de niños con otras anomalías similares.

### TIPO Y FRECUENCIA DE LAS ANOMALIAS GENITALES EN EL SINDROME CHARGE

	Frecuencia
Varones:	
Micropene	85%
Testículos no descendentes	60%
Mujeres:	
Hipoplasia de labios vaginales	Muy común
Pubertad demorada (varones y mujeres)	Muy común
Infertilidad	Desconocida

### ESTUDIOS A CONSIDERAR

Se piensa que la mayoría de los niños con CHARGE tienen solo hipogonadismo hipogonadotrófico (es decir, deficiencia de gonadotropina pituitaria) para dar cuenta de sus anomalías genitales. Por ejemplo, aunque un número de diferentes factores está implicado en el descenso de los testículos y el desarrollo del pene, está claro que se requiere gonadotropina. La investigación entonces apunta a:

- Evaluación de la función gonadotrófica
- Evaluación de la disfunción gonádica surgiendo de
  - 1) insuficiencia de gonadotropina
  - 2) Testículos no descendentes en varones

## NIÑOS PEQUEÑOS

Los niños nacidos postnatalmente normales muestran un aumento en LH (Luteinizing Hormone), FSH (Follicle Stimulating Hormone) y la testosterona en los varones y estrógeno en las mujeres lo cual tiene su pico a las 8 semanas y baja en 6 meses. Esta “minipubertad” ofrece una ventana de oportunidades para investigar estos niños usando análisis de sangre solamente a los seis meses de vida. En los varones un pico de concentración de suero de testosterona sobre los 100ng/dl puede ser considerado normal.

## INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Entre las edades de 6 meses y la aparición de la pubertad los niveles de gonadotropina, testosterona y estrógeno permanecen bajos. A esa edad los exámenes son los siguientes:

1. Examen de estimulación LHRH(Luteinizing Hormone Releasing Hormone)(GnRH), para observar la gonadotropina pituitaria (LH y FSH)
2. Examen hCG (en varones solamente). Gonadotropina coriónica humana – equivalente a LH, evalúa solo la función de células Leydig. Debería haber un aumento en la testosterona seguidamente de las inyecciones; la respuesta refleja la cantidad de tejido testicular funcional.
3. Para las mujeres debería hacerse un ultrasonido pélvico para evaluar los genitales internos, y los resultados de una terapia.
4. Donde sea conveniente, deben hacerse los exámenes de otras hormonas pituitarias, tales como T4, T3, TSH, 9am cortisol, prolactina, insulina como factor-1 de crecimiento(IGF-1) y su proteína GH dependiente(IGF-BP3), electrolitos y osmolalidad de plasma/orina.
5. Función pituitaria formal anterior y/o posterior.

## TERAPIA

### Micropene

Si se piensa que la causa subyacente es el hipogonadismo hipogonadotrófico, entonces el tratamiento es el reemplazo de la testosterona. Esto puede ser dado mediante inyección intramuscular (testosterona anantate o propionate 12.5-25mg 3-4 semanalmente por 3-4 dosis). La testosterona crema tópica 2% está también disponible y es administrada una vez o dos diariamente por tres meses. La absorción puede ser errática y (especialmente en las mujeres) la persona que aplica la crema debe asegurarse que usa guantes. El crecimiento de algunos pelos púbicos puede ocurrir después de la administración. El más importante predictor del tamaño del pene adulto parece ser la longitud del pene inicial.

Es improbable que la hipoplasia de labios vaginales necesite alguna terapia.

## Criotorquidismo

El momento óptimo y el modo de la terapia para bajar los testículos no descendentes son polémicos, aún en niños normales. Ocurren cambios en los testículos criptorquídicos en 1-2 años, aunque esto debe ser balanceado contra el incremento de las dificultades técnicas de la cirugía en los años juveniles. Aún si los testículos no se consideran que tengan mucha potencialidad funcional, mucho cirujanos aun operan para reducir las posibilidades de detección de cambios malignos.

La terapia hormonal con gonadotropina coriónica humana puede ser apropiada (especialmente en los testículos palpables), y es generalmente dado después de los 4 años (con un 50% de éxito). Tradicionalmente, 500-1000IU se dan intramuscularmente dos veces por semana por 5 semanas. Esto puede también crecimiento en el pene tanto como producir descenso de los testículos.

## Pubertad ausente o demorada

### VARONES

- ◆ Testosterona intramuscular enantato o propionato, 50-250mg mensualmente
- ◆ Testosterona oral undecanoato 20-120mg diariamente
- ◆ Parches subcutáneos de acción prolongada se han usado en muchachos con hipogonadismo con algún éxito.

### MUJERES

- ◆ Etiniloestradiol inicialmente de 2mcg por día aumentando en 2-3 años a 10mcg por día. Cuando sucede una progresión púbera completa o si ha habido pérdida de sangre entonces cambiar o disminuir la dosis oral de píldora contraceptiva o la terapia hormonal adulta.

## ADVERTENCIAS

- La testosterona puede causar retención de líquido y debería ser usada con cuidado en niños con problemas de corazón.
- Los exámenes de Gonadotropina corionica humana investigan la función de la célula Leydig de los testículos, una ausencia de respuesta por eso no necesariamente confirma que no hay función testicular.
- La gonadotropina corionica humana no debería ser usada con niñas porque puede causar estimulación ovárica.
- Aunque es relativamente raro, el hipopituitarismo puede también ocurrir en CHARGE, y lo siguiente puede indicar que se necesitan más estudios de las otras hormonas pituitarias:
  - otros defectos tales como fisuras
  - hiperbilirubinemia en el período neonatal
  - hipoglucemia en el período neonatal
  - ausencia de pituitaria o otras estructuras medias del cerebro.
- Estudios en animales han sugerido que la exposición temprana a la testosterona exógena puede disminuir la regulación en la recepción de andrógeno, llevando a un tamaño pequeño del pene en la adultez. Esto no ha sido demostrado en desordenes humanos donde hay exposición temprana a andrógenos.
- Hay preocupaciones en el largo plazo al considerar la terapia de testosterona porque se ha demostrado que causa disfunción del hígado en algunos pacientes.
- Si los testículos son retenidos intrabdominalmente es altamente improbable que la fertilidad pueda lograrse, y aun si los testículos bajan entonces la fertilidad es probable que este comprometida. Es reconocido además que el riesgo de malignidad es alto en aquellos con criptorquidia.

## REFERENCIAS

Burstein A, Grumbach MM, Kaplan SL. Early determination of androgen responsiveness is important in the management of micropallus. Lancet 1979; 2:983-986

Goldson E, Smith AC, Stewart JM. The CHARGE Association; how well can they do? AJDC 1986; 140:918-921

Blake KD, Russel-Eggitt IM, Morgan DW et. al. Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE Association. Arch Dis Child 1990; 65:217-223

Ragan DC, Casale Aj, Rink RC et. al. Genitourinary anomalies in the CHARGE association. J Urology 1999; 161:622-625