

6. Grinspon RP, Rey RA. Anti-mullerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:81-92.
7. Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80:324-9.
8. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol*. 2006;208: 518-27.
9. Nichols JL, Bieber EJ, Gell JS. Case of sisters with complete androgen insensitivity syndrome and discordant Mullerian remnants. *Fertil Steril*. 2009;91:932e15-8.
10. Corbetta S, Muzza M, Avagliano L, Bulfamante G, Gaetti L, Eller-Vainicher C, et al. Gonadal structures in a fetus with complete androgen insensitivity syndrome and persistent Mullerian derivatives: comparison with normal fetal development. *Fertil Steril*. 2011;95:1119e9-00000014e.

Francisca Grob^a, Mario Varela^b, José Domingo Arce^c, Virginia Martínez^d y Hernán García Bruce^{a,*}

^a *División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*

^b *Departamento de Cirugía Pediátrica, Clínica Santa María Santiago, Chile*

^c *Departamento de Radiología Pediátrica, Clínica Santa María, Santiago, Chile*

^d *Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Santa María, Santiago, Chile*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hgarciab@gmail.com (H. García Bruce).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.03.011>

Síndrome de Boucher-Neuhäuser

Boucher-Neuhäuser syndrome

El síndrome de Boucher-Neuhäuser (SBN) es una condición clínica caracterizada por la tríada de hipogonadismo hipogonadotrópico, ataxia cerebelosa y degeneración retinocoroidal^{1,2}. En etapas tempranas, esta patología resulta de difícil diagnóstico ya que los componentes de la tríada se desarrollan en diferentes momentos de la vida de los pacientes con una amplia variabilidad entre los pocos sujetos descritos hasta la fecha³.

Presentamos el caso de un paciente varón de 26 años de edad, natural y procedente del Estado Mérida (Venezuela) sin antecedentes familiares de consanguinidad ni enfermedades importantes en sus padres y hermanos, quien fue referido a la Unidad de Endocrinología por ausencia de caracteres sexuales secundarios, refiriendo además disminución de agudeza visual bilateral a partir de los 16 años y marcha inestable desde los 20 años.

El examen físico reveló peso corporal de 57 kg, talla 160,0 cm, brazada 165,7 cm, índice de masa corporal de 22,2 kg/m², hábito eunucoide, voz de tonalidad aguda, ginecomastia bilateral, nistagmus horizontal bilateral con fase rápida a la derecha, agudeza visual corregida de ojo derecho que contaba dedos a 50 cm, y ojo izquierdo 20/80, presión intraocular de 12 mmHg en ambos ojos, vello púbico Tanner II, pene de 4 cm de longitud, testículo derecho de 2 mL e izquierdo de 3 mL (orquidómetro de Prader) ambos en bolsas escrotales hipoplásicas. El examen neurológico reveló marcha atáxica, ataxia troncal a predominio derecho, postura distónica, disdiadococinesia, disimetría, hipotonía e hiporeflexia global. No se encontraron alteraciones en la sensibilidad superficial ni profunda, tampoco anosmia ni alteraciones cardiovasculares.

El examen del fondo ocular evidenció en ambos ojos un disco óptico pálido, vasos retinianos con leve tortuosidad y distrofia retinocoroidal caracterizada por atrofia difusa del epitelio pigmentario de la retina, con depósito de pigmento hacia la periferia y visualización de vasos coroideos.

La angiografía con fluoresceína demostró en ambos ojos un árbol vascular conservado con atrofia difusa del epitelio pigmentario de la retina y zonas hiperfluorescentes con acúmulo de colorante. Se realizó tomografía de coherencia óptica, apreciándose adelgazamiento retiniano con alteraciones de las capas externas y un epitelio pigmentario engrosado e irregular de predominio foveal que afectaba la coriocapilaris (fig. 1).

En los análisis de laboratorio no se encontraron alteraciones hematológicas; sin embargo, se observó hipersegmentación de neutrófilos en frotis de sangre periférica. La bioquímica sanguínea demostró valores normales de glucemia, función renal, calcio y fósforo, hormona foliculo estimulante (FSH): 0,5 mUI/mL (valores normales [VN]: 0,7-11), hormona luteinizante (LH): 0,3 mUI/mL (VN: 0,8-7,6), testosterona total: 0,9 ng/mL (VN: 2,45-18), prolactina: 8,4 ng/mL (VN hombres: 0-15), tirotropina: 1,2 mUI/mL (VN: 0,3-4,2), tiroxina libre: 0,9 ng/dL (VN: 0,8-2). Las concentraciones plasmáticas de LH y FSH no aumentaron a los 30, 60 y 90 minutos después de la administración intravenosa de 100 µg de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

En 50 metafases analizadas el cariotipo fue 46, XY; la radiografía de mano y muñeca izquierda reveló una edad ósea de 16 años de acuerdo al atlas de Greulich y Pyle. En la resonancia magnética cerebral se evidenció un aumento en la amplitud y profundidad de ambos hemisferios cerebelosos compatible con atrofia cerebelosa (fig. 2). La densitometría ósea mostró una densidad mineral ósea de L1-L4 de 0,749 g/cm², que relacionado con la población de la misma edad cronológica (26 años) corresponde a un Z-score de -3,1 desviación estándar (DS), y respecto a la población de la misma edad ósea (16 años) el Z-score era de -2,5 DS. A nivel de cuello femoral total la masa ósea fue de 0,687 g/cm², lo cual corresponde a un Z-score de -2,1 DS y -1,9 DS relacionado con la población de 26 y 16 años, respectivamente. Asimismo, la densidad mineral ósea en cuerpo total fue de 1,047 g/cm² que corresponde a un Z-score de -1,7 DS (26 años) y -1,2 DS (16 años).

Con el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico, se indicó enantato de testosterona de depósito a dosis de

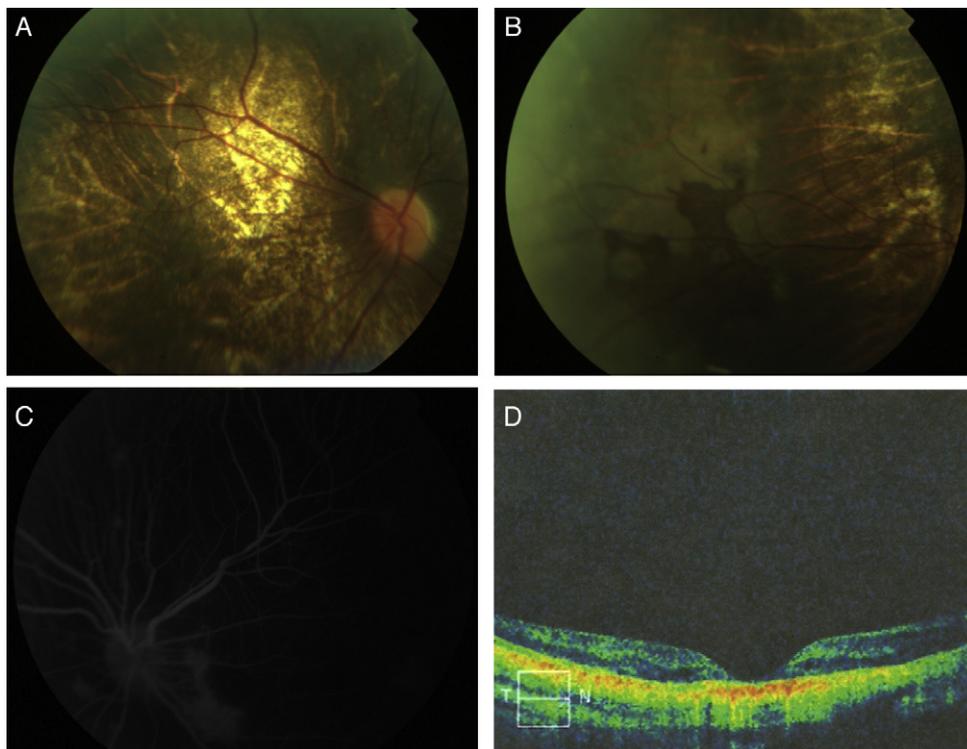


Figura 1 A) Fotografía del fondo ocular donde se evidencia un disco óptico pálido, vasos retinianos con leve tortuosidad y distrofia retinocoroidal caracterizada por atrofia difusa del epitelio pigmentario de la retina y visualización de vasos coroideos. B) Fotografía del fondo ocular en la que se demuestra el depósito de pigmento hacia la periferia. C) Angiografía con fluoresceína en la que se observa un árbol vascular conservado y zonas hiperfluorescentes de acúmulo de colorante. D) Tomografía de coherencia óptica en la que se evidencia adelgazamiento retiniano con alteración de las capas externas de la retina.

250 mg intramuscular cada 21 días, y para la osteoporosis teriparatide (hormona paratiroidea humana [1-34]) 20 µg subcutáneo al día, y suplementos de calcio y vitamina D.

Las características principales del paciente que presentamos son: distrofia retinocoroidal, hipogonadismo hipogonadotrópico y ataxia cerebelosa. Dicha tríada ha sido descrita previamente y es compatible con el SBN¹⁻³. La prevalencia de esta patología se desconoce, pero hasta el año 1997 solo se habían descrito 17 casos en todo el mundo, siendo afectados en proporciones iguales, varones y mujeres³.

El compromiso ocular puede ser la primera manifestación de la enfermedad, lo cual ocurre entre la primera y la sexta década de la vida. De igual forma, la expresión y progresión de la degeneración retinocoroidal varía ampliamente en los casos publicados, pero se ha descrito que la principal manifestación ocular viene dada por la atrofia difusa del epitelio pigmentario de la retina con depósito de pigmento en el polo posterior y la periferia⁴, tal como se encontró en nuestro paciente.

Los hallazgos neurológicos más frecuentemente encontrados en el SBN son marcha inestable, nistagmus, dismetría y disdiadococinesia, los cuales configuran un síndrome cerebeloso atribuido a la atrofia significativa de dicha estructura³. Al igual que en este paciente, se han descrito algunos casos que cursan con hiporeflexia global y un grado variable de hipotonía muscular sin compromiso de la sensibilidad³. La clínica neurológica es con frecuencia no

progresiva y se presenta de forma tardía, después de los 15 años de edad¹⁻³.

En cuanto a la esfera endocrinológica, la ausencia de caracteres sexuales secundarios constituye el principal



Figura 2 Resonancia magnética cerebral con contraste de gadolinio en la que se evidencia un aumento en la amplitud y profundidad del cerebelo compatible con atrofia cerebelosa.

motivo de consulta de estos pacientes, sugiriendo un estado hipogonadal, el cual en el SBN corresponde a un hipogonadismo hipogonadotrópico. En algunos casos como consecuencia de la deficiencia de GnRH⁵, mientras que en otros (como en el presente caso), la ausencia de respuesta al estímulo con GnRH ha sugerido disfunción de las células gonadotropas³. En todo caso, el déficit androgénico, además de comprometer la fertilidad de los afectados, también altera el metabolismo óseo, disminuyendo la masa ósea, creando un riesgo importante de fracturas vertebrales y no vertebrales. Recientemente, el Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) ha propuesto una serie de recomendaciones prácticas para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a diferentes enfermedades endocrinas, y en el caso de la osteoporosis secundaria a hipogonadismo masculino recomiendan restaurar los niveles de testosterona, mantener un nivel adecuado de calcio y vitamina D y realizar actividad física regular⁶. Además, en pacientes que cursan con masa ósea muy baja (<-3DS) recomiendan como opción terapéutica el uso de teriparatide⁶. Al respecto, Orwoll et al.⁷ han demostrado que la administración diaria subcutánea de 20 o 40 µg de teriparatide incrementa significativamente la densidad mineral ósea de columna y cuello femoral tanto en hombres hipogonadales como eugonadales con osteoporosis. De igual forma, el tratamiento sustitutivo con testosterona en adolescentes y adultos jóvenes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático se ha asociado con un incremento en la masa ósea tanto cortical como trabecular⁸.

En los últimos años se ha descrito el fenómeno de hipersegmentación de neutrófilos en sujetos con SBN, el cual se define como la presencia de al menos 5% de neutrófilos con 5 o más lóbulos⁹. Este hallazgo hematológico observado en este paciente refuerza la hipótesis de que la hipersegmentación de neutrófilos es una característica común en este síndrome, y que la misma no causa aparente disfunción inmunológica. Además, el paciente no presenta anemia megaloblástica, uremia, infecciones, fiebre o enfermedad renal crónica, las cuales son causas de hipersegmentación.

A pesar de que los tejidos implicados en la tríada son de origen neuroectodérmico, la relación exacta entre los 3 desórdenes no se conoce. Limber et al.¹⁰ en el año 1989 reevaluaron uno de los pacientes descritos inicialmente por Neuhäuser y Opitz, y sugirieron que el defecto subyace en un gen único con efectos pleiotrópicos, pero la naturaleza del gen y su papel en la fisiopatología de la enfermedad se desconoce. La ausencia de manifestaciones clínicas similares en los hermanos del paciente sugiere que el patrón de herencia es autosómico recesivo como ha sido descrito previamente². Actualmente no existe una prueba genética para identificar sujetos con SBN. Por lo tanto, su diagnóstico es clínico y debe realizarse con base en la tríada clásica.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los doctores Rafael Muci-Mendoza, Gustavo Paredes, Daniela Hernández y Luís

Betancourt por su asesoría en la evaluación integral del paciente, así como al Laboratorio Bioclínico Glorias Patrias por su colaboración en la realización de los estudios hormonales.

Bibliografía

1. Boucher BJ, Gibberd FB. Familial ataxia, hypogonadism and retinal degeneration. *Acta Neurol Scand.* 1969;45: 507–10.
2. Neuhäuser G, Opitz JM. Autosomal recessive syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Genet.* 1975;7:426–34.
3. Rump P, Hamel BCJ, Pinckers AJLG, Van Dop PA. Two sibs with chorioretinal dystrophy, hypogonadotropic hypogonadism, and cerebellar ataxia: Boucher-Neuhäuser syndrome. *J Med Genet.* 1997;34:767–71.
4. Yu SI, Kim JL, Lee SG, Kim HW, Kim SJ. Ophthalmologic findings of Boucher-Neuhäuser syndrome. *Korean J Ophthalmol.* 2008;22:263–7.
5. Berciano J, Amado JA, Freijanes J, Rebollo M, Vaquero A. Familial cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for hypothalamic LHRH deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45:747–51.
6. Reyes García R, Jódar Gimeno E, García Martín A, Romero Muñoz M, Gómez Sáez JM, Luque Fernández I, et al. Guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:174–96.
7. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9–17.
8. Finklestein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:776–83.
9. Umehara T, Yaguchi H, Suzuki M, Isozaki E, Mochio S. Are hypersegmented neutrophils a characteristic of Boucher-Neuhäuser syndrome? *J Neurol Sci.* 2010;295:128–30.
10. Limber ER, Bresnick GH, Lebovitz RM, Appen RE, Gilbert-Barness EF, Pauli RM. Spinocerebellar ataxia, hypogonadotropic hypogonadism, and choroidal dystrophy (Boucher-Neuhäuser syndrome). *Am J Med Genet.* 1989;33:409–19.

Marcos M. Lima-Martínez^{a,*}, Víctor Gil^a, José Zerpa^a, Pedro Rivas^b, Roald Gómez-Pérez^a y Jesús Osuna^a

^a *Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo, Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela*

^b *Unidad de Oftalmología, Instituto Autónomo, Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com (M.M. Lima-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.04.004>