

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXV

30 DE ABRIL DE 1957

NUMERO 2

REVISIONES DE CONJUNTO

HIPOGONADISMO EN EL VARÓN Y BIOPSIA DE TESTICULO

J. A. SÁNCHEZ MARTÍN.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas. Sección
de Nutrición, Vitaminas y Hormonas.

En el año 1950, HOWARD y colaboradores¹ publicaron un trabajo, donde estudiaban paralelamente la anatomía patológica de la biopsia de testículo, la clínica y las determinaciones hormonales de un gran grupo de enfermos con deficiencia testicular. Clasificaron sus resultados en relación con la eliminación de gonadotropina FSH en tres apartados, según que las cifras fueran altas, bajas o normales. Esta publicación estaba apoyada en gran parte sobre los anteriores trabajos de HELLER y NELSON^{2, 3, 4} y⁵, que obtuvieron sus conclusiones gracias a la aplicación de tres procedimientos diagnósticos:

- 1) Determinación de las modificaciones histológicas por el examen de biopsias testiculares.
- 2) Respuesta terapéutica al tratamiento con gonadotropina coriónica; y
- 3) Determinaciones de los niveles de hormonas gonadotrópicas en la orina.

Tales estudios señalaron claramente que los estados hipogonadales se pueden clasificar en dos categorías principales, según la lesión testicular se deba a un defecto primario de los testículos o secundaria a la insuficiencia de las gonadotropinas hipofisarias.

A pesar del gran paso dado por los anteriores autores en el aclaramiento de la patología testicular, ALBERT⁶, de la Clínica Mayo, ha criticado sus conclusiones sobre la base de su rigidez, lo grosero de la terminología y el tiempo que requiere un ensayo terapéutico con gonadotropina coriónica. También se une con la opinión de otros autores sobre la amplitud con que HOWARD ha usado el término FSH, pues probablemente lo que se determina es la mezcla de FSH y LH.

Posteriormente, este mismo autor y colaboradores encuentran útil emplear una clasificación análoga a la usada por la American Heart Association para las

enfermedades cardíacas. Después de varios años de experiencia, creen haber demostrado las siguientes ventajas:

- a) La clasificación es flexible. Nuevos tipos de deficiencia testicular pueden ser rápidamente asimilados.
- b) El diagnóstico morfológico, basado sobre la biopsia testicular, ha dado la misma información, más rápida y quizás más crítica, que la que puede ser obtenida por la respuesta a la gonadotropina coriónica o determinaciones de gonadotropina.
- c) Dificultades en la terminología desaparecen completamente; y
- d) Los aspectos etiológicos son reducidos y no definitivos. La razón de esto es que la causa de ciertas insuficiencias testiculares es completamente desconocida en el momento presente, además de que lesiones similares pueden ser producidas por agentes causales distintos.

Ellos dividen los hipogonadismos en el varón, y es muy lógico hacerlo, en cuatro grupos:

- I. Ausencia o atrofia de células de Leydig diferenciadas.
- II. Presencia de células de Leydig diferenciadas.
- III. Lesiones en tejido tubular e intersticio.
- IV. Mezcla de dos o más enfermedades ocurriendo en el mismo testículo.

Creo, y por eso voy a detenerme antes de introducirme en la clasificación, que es muy importante conocer la histología normal del testículo y su evolución con las diversas edades, para juzgar bien una biopsia que es relativamente fácil efectuar siguiendo la técnica de CHARNY⁷.

HISTOLOGÍA NORMAL EN EL TESTÍCULO ADULTO.

Los componentes fundamentales son: *tubos e intersticio*.

En el tubo *adulto* de morfología normal encontramos: serie germinal, células de Sertoli y pared que últimamente está adquiriendo gran importancia. En el intersticio existe tejido conjuntivo y las célu-

las de Leydig o verdaderas fábricas de la secreción interna.

El epitelio germinal está formado por una hilera de gruesas células dentro de los tubos, dispuestas en capas en el sentido de su luz y con el siguiente orden: espermatogonias, espermatocitos, espermáticas y espermatoides.

La serie germinal " se caracteriza por experimentar un proceso complejo de maduración antes de estar en condiciones para la fecundación. Las células más jóvenes o espermatogonias son células germinativas relativamente indiferenciadas y dotadas de gran fertilidad. En la primera fase o periodo de multiplicación, las espermatogonias pasan por varias mitosis, hasta producir células cuyos núcleos presentan la cromatina en gruesos bloques o reticulada (las denominadas por PRENANT "espermatogonias de núcleo costoso"). Posteriormente, en la fase de crecimiento, las espermatogonias aumentan de tamaño transformándose en células que reciben el nombre de espermatocitos y que corresponden a la prolongada profase de la primera mitosis de maduración; más tarde, durante la fase de maduración, se producen dos divisiones mitóticas consecutivas (mitosis de maduración o meiosis), las cuales constituyen una especial modalidad del fenómeno cariokinético, en virtud del cual el número de cromosomas (2 n cromosomas) existente en las células inmaduras queda reducido a la mitad (n cromosomas). En la primera división o heterotípica se da lugar a los espermatocitos de segundo orden que tienen un número de cromosomas haploide, y que apenas generados, con su núcleo aún en telofase, precipitanse en la segunda mitosis de maduración, dando lugar a las espermáticas que conservan el número haploide y que por un proceso muy complejo que recibe el nombre de espermogénesis o espermioteleosis, terminan en el espermatoido o célula perfectamente diferenciada para efectuar la fecundación.

Las células de Sertoli¹⁰ son elementos grandes, alargados e irregularmente piramidales, cuya base ancha descansa sobre la membrana basal, situadas a cierta distancia unas de otras siguiendo la circunferencia de los túbulos y observándose entre ellas las diversas fases de maduración de las células germinales. Los contornos de estas células son poco claros; su citoplasma contiene una estructura laxa reticular y contiene fibrillas, gránulos basófilos, lípidos y pequeñas mitocondrias. En el hombre cada célula de Sertoli posee un cuerpo cristaloide fusiforme cerca del núcleo. El núcleo es oval, vesicular, contiene gran nucleolo y mide, aproximadamente, 9 × 12 micras, estando su eje mayor orientado radialmente con relación al túbulo.

Al parecer, estas células son fagocitarias, puesto que engloban espermatoides degenerados y las cabezas de los maduros están engastados con fines de protección y nutrición, hasta que son expulsados a la luz del tubo.

Es importante señalar que en el hombre adulto existe una regulación bien establecida entre la gonadotropina FSH hipofisaria y los tubos que, mediante hormonas, quizás la hipotética inhibina, cierran este circuito de autorregulación que conserva la espermatogénesis normal.

La pared de los tubos membrana basal y túnica propia es comparable a la de otros órganos y aparentemente de estructura homogénea. La túnica propia está formada de sustancia amorfa intercelular, fibras reticulares y pocas fibras elásticas; entre ellas se encuentran también algunos fibroblastos, de los

que, sobre todo los más cercanos a la membrana basal interna, disminuyen de tamaño y sufren una condensación de su contenido cromático, transformándose en típicos fibroblastos. Esta membrana está en continuo equilibrio, dependiendo de secreciones hormonales, inflamación y otros agentes que no ha sido posible hasta ahora discernir totalmente. Algunos autores, como BALZE¹¹, han estudiado las fibras elásticas en varias edades de vital importancia en el desarrollo testicular, demostrando la influencia endocrina al no encontrar en testículos prepúberes fibras elásticas y si hallarlas en biopsias efectuadas durante la pubertad, así como también ha demostrado SNIFFEN¹² en un alto porcentaje de hombres adultos normales de cincuenta años de edad, que sus fibras elásticas presentan un marcado incremento en número y engrosamiento.

Parece fuera de toda duda que factores hormonales, gonadotropinas hipofisarias, andrógenos testiculares y suprarrenales, determinan la aparición de fibras elásticas al comienzo de su actividad en la pubertad normal. No ha sido posible hasta ahora conocer cuál de los tres siguientes factores es el más importante para el desenvolvimiento y preservación de las fibras elásticas de la pared:

- 1) Adecuada función de las gonadotropinas hipofisarias.
- 2) Presencia de células de Leydig funcionales y secretoras.
- 3) La existencia en los tubos de células de Sertoli y germinales.

Los dos primeros puntos se basan en los detalles histológicos observados en la pubertad y el tercero en el síndrome de Klinefelter, en el cual sólo se encuentran fibras elásticas, en los tubos que conservan, células de Sertoli y algún elemento germinal.

Indudablemente podemos suponer que los factores endocrinos anteriormente expuestos pueden influenciar el tejido conjuntivo del resto de los órganos, y quizás sería una sugerencia puramente hipotética ahondar más en el posible papel de estos factores en enfermedades como la nefrosis, la misma cirrosis hepática, enfermedades del colágeno, etc.

Otro punto que debemos aclarar es que la sustancia fundamental y la colágena no responden a los mismos reguladores, como se demuestra en el hipogonadismo hipogonadotrópico en que no existen fibras elásticas y, sin embargo, las basales están engrosadas, a partir de las fibras de colágeno y de la sustancia fundamental. Alteraciones en la pared pueden ser debidas también a tratamientos con estrógenos y a orquitis brucelósicas, virus de la parotiditis epidémica, etc.

TEJIDO CONECTIVO INTERTUBULAR.

Las células de Leydig son de dos tipos diferentes:

- a) Inmaduras, de pequeño tamaño, con núcleo de delgada membrana nuclear, nucleolo poco marcado y protoplasma basófilo débil con pocos gránulos perinucleares.
- b) Adultas, que son grandes poliedríticas, circundadas por una bien desarrollada red reticular y agrupadas en pequeños islotes que llenan los espacios angulares entre los tubos. Su citoplasma es acidófilo, contiene numerosas mitocondrias, lípidos, un pigmento conocido con el nombre de lipofucsina y cristaloides en forma de bastoncitos de extremos agudos o romos, los llamados "cristaloides de Reinke". El núcleo es grande, esférico o arrugado y contiene gránulos groseros de cromatina y uno o dos nucleo-

los. Las células de Leydig gigantes, con dos o tres núcleos, son bastante comunes en los testículos activos.

Es muy probable que tanto los fibroblastos como las células grasas que encontramos en el intersticio sean células de Leydig transformadas con actividad reversible. Los fibroblastos varían de tamaño y número en diferentes estadios de desenvolvimiento y se observan células con aspecto que sugieren transición de fibroblastos a células de Leydig maduras o

inmaduras, que suelen, a menudo, estar rodeadas por sustancia amorfía y una red fibrilar. Frecuentemente en varios sectores intertubulares una sustancia amorfía puede ser encontrada entre las células de tejido conectivo; esta sustancia es acidófila, de densidad variable y algunas veces es débilmente fibrilar.

Con métodos histoquímicos, se han localizado una serie de sustancias de importancia fisiológica en las diversas estructuras histológicas del testículo.

CUADRO I

CUADRO HISTOQUÍMICO

	Esteroides	Vit. C	Fosfatasa alcalina	Glucógeno	Glucoproteína	Lípidos
Células de Leydig	0	0
Células de Sertoli	0	0	..	0
Espermatogonias	0	0	..	Q
Espermatocitos	0	0
Membrana basal	0	0	0
Sustancia amorfía	0	0	0
Fibroblastos	0	0
Fibroцитos	0	0

.. = muy intensa.

.. = intensa.

.. = menos intensa.

.. = indicios 0 = nula.

Respecto a la localización intracelular, algunas de las sustancias estudiadas, especialmente glucógeno, ácido ascórbico y fosfatasa alcalina, fueron encontradas en lugares vecinos a donde debían estar. Estas sustancias son conocidas como fácilmente desplazables en distintos tejidos por los fijadores y otros agentes técnicos usados (MANCINI¹¹, SOSA¹², LEDUC y DEMPSEY¹³). Otros autores han demostrado que la especialidad de las técnicas usadas no es muy segura, sobre todo para los esteroides y lípidos (DEMPSEY y WISLOKI¹⁴), y para las mucoproteínas (LILLIE¹⁵, LEBLAND¹⁶, MANCINI¹⁷).

Terminado el estudio del testículo adulto normal, pasaremos a ocuparnos de los diferentes aspectos histológicos que varían con la edad en que se efectúe la observación.

TESTÍCULO FETAL, TESTÍCULO POSTNATAL, DE NIÑO, PUBERAL Y SENIL (NELSON¹⁸, ALBERT¹⁹, CHARNY²⁰, SNIFFEN²¹).

Testículo fetal.—El tubo seminífero es un cordón pequeño, sólido, con un diámetro de 50 a 70 micras. Su pared es casi invisible y las luces están ocupadas por muchas células con núcleos muy tingibles, que forman un sincitio y probablemente representan un estadio indiferenciado del epitelio germinal futuro. En el intersticio existen abundantes células de Leydig, que dan el aspecto de estar bajo un intenso estímulo por parte de las gonadotropinas coriônicas o alguna hormona estimulante de las células intersticiales. Son similares en apariencia a las células de Leydig inducidas en "el eunucoidismo hipogonadotrópico" por la administración de gonadotropina coriônica, y también a las de la pubertad y a las observadas en algunos corioepitelomas testiculares.

Testículo postnatal.—Después del nacimiento, las células de Leydig desaparecen. La impresión de ALBERT es que generalmente la disolución y desapari-

ción de las células ocurre en una semana o dos. Esto ha conducido a algunos autores a pensar que el ritmo de desaparición de las células de Leydig parecería corresponder al ritmo de la desaparición de hormonas placentarias, tanto de la madre como del hijo, siguiendo a la expulsión de la placenta.

Testículo del niño.—Cuando se estudian en el estadio postnatal las estructuras histológicas del testículo, se ve que éstas permanecen en un estado de quietud o semiquietud hasta la pubertad. Esto es enteramente verdad para las células de Leydig, las cuales, habiendo desaparecido, están representadas por fibroblastos, pero no para los túbulos, que cambian gradual y progresivamente en dirección a la maduración.

Después de los seis años, los cordones germinales adquieren una luz y el sincitio germinal se adapta a las paredes. El tiempo exacto de estos cambios es variable y la edad de seis años viene a ser la media. Este desenvolvimiento de los testículos del niño en dos estadios es importante, para darnos cuenta de si una lesión puede haber ocurrido antes o después de la edad de seis años (fig. 1).

Desde un punto de vista fisiológico, podemos pensar que la hipófisis segregá pequeña cantidades de FSH que estimulan hasta ese grado los tubos y que, sin embargo, la secreción de LH está completamente parada.

Testículos en la pubertad.—Los centros hipotalámicos, por causas ignoradas todavía, producen un aumento de gonadotropinas hipofisarias, aumento de la secreción de FSH y aparición de la LH. Algunos autores piensan que la estimulación tubular ocurre primero, y así debe ser, puesto que existe un terreno abonado en la edad anterior. Esto se manifiesta por un gran incremento en tamaño y tortuosidad de los túbulos, la diferenciación de un epitelio seminífero maduro con intensa actividad mitótica y con espermatogénesis normal, la aparición de esperato-

zoides sueltos dentro de los tubos y la maduración de la pared, que en esta época presenta fibras elásticas. Estos cambios ocurren antes de la aparición de células de Leydig, que aparecen gradualmente a partir de las células fibroblásticas y son muy parecidas en esta época a las del feto.

Testículo senil.—No ocurren grandes cambios en las estructuras testiculares, salvo la escasez de elementos germinales y células de Leydig y el engrosamiento de las basales.



Fig. 1.

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES TESTICULARES DESDE UN PUNTO DE VISTA ANATÓMICO.

Basándome en los cuadros de ALBERT, de los que existe una perfecta reproducción y traducción literal del trabajo en castellano²⁴, presento el siguiente cuadro, muy esquemático quizás y acompañado de pocos detalles, pero que me parece más útil que el de los autores anteriores, ya que aquí los jeroglíficos están vertidos en sus síndromes respectivos (Cuadro II).

Cuando en el estudio de una biopsia de testículo no encontramos células de Leydig o las que existen son atróficas, debemos pensar que el síntoma común es una disminución de la actividad hipofisaria afectando a múltiples funciones de la hipófisis anterior, como en el panhipopituitarismo, o bien reduciéndose sólo a la producción de gonadotropinas. Indudablemente se presentan síndromes en los que la última insuficiencia afecta solamente a una u otra de las dos gonadotropinas que se consideran necesarias para las funciones testiculares, es decir, la denominada hormona folículoestimulante (FSH) y el llamado factor estimulante de las células intersticiales (LH).

La falta de células de Leydig corresponde a los

casos que responden a la terapéutica con gonadotropina coriónica y que eliminan cantidades bajas o nulas de gonadotropinas por la orina.

Si la ausencia de células de Leydig está unida a la existencia de tubos inmaduros, debemos pensar en dos síndromes fundamentales; infantilismo y eunucoidismo hipogonadotrópico, que se diferencian el uno del otro por un aspecto clínico totalmente distinto, debido a que en el primero existe un trastorno global de todas las funciones hipofisarias y, sin embargo, en el segundo, la deficiencia es únicamente gonadal y la hormona de crecimiento se fabrica en cantidades normales.

Infantilismo hipofisario.—Estos pacientes suelen tener al nacer un tamaño y aspecto normal, pero luego presentan una inhibición del desarrollo que es inversamente proporcional a la edad en que el lóbulo anterior se hizo insuficiente. El diagnóstico raramente plantea dificultades si se tiene en cuenta las manifestaciones características de insuficiencia hormonal global y quizás, aunque no son siempre demostrables, alteraciones radiográficas de la silla turca.

El término infantilismo se usa para designar estados en que persisten durante la vida adulta los caracteres somáticos y psíquicos de la infancia. Es importante recordar que no existe ninguna enfermedad que determine la persistencia de caracteres somáticos y psíquicos infantiles, perfectamente normales.

Eunucoidismo hipogonadotrópico.—Se caracteriza por ser pacientes cuyos testículos han permanecido en un estado infantil a causa del estímulo insuficiente por las gonadotropinas hipofisarias. Estos individuos son apropiados para el tratamiento con gonadotropinas y es posible, mediante una terapéutica adecuada, estimular la actividad tubular, así como también la diferenciación y función de las células de Leydig.

Alteraciones hipofisarias después de la pubertad pueden dar lugar a dos cuadros fundamentales:

- a) Panhipopituitarismo en el adulto; y
- b) Hipogonadismo hipogonadotrópico.

El *panhipopituitarismo* se suele deber a lesiones orgánicas dentro o cerca de la hipófisis, tales como tumores, infartos, hemorragias y atrofia. Los tubos han madurado en la pubertad y secundariamente a la lesión hipofisaria se han atrofiado, conservando células de Sertoli, que presentan su protoplasma con material sudanófilo, cuya existencia no es bien comprendida, aunque probablemente debe ser material no usado para la nutrición de la serie germinal, que la célula de Sertoli atrófica no es capaz de transformar en hormona. La función androgénica está disminuida y estos pacientes son estériles, pero no eunucoides, pues ya han desarrollado su hábito maduro normal.

El hipogonadismo hipogonadotrópico.—En estos pacientes el defecto hipofisario es únicamente en el aspecto gonadal y representa una lesión hipofisaria reducida a los elementos formadores de gonadotropinas. Este cuadro puede resultar de la administración de testosterona o estrógenos en hombres con hipófisis normal.

Síndrome de McCullagh.—Fué descrito por este autor²⁵ como un síndrome eunucoid, con espermatogénesis, eliminación normal de FSH urinaria y

CUADRO II

BIOPSIA DE TESTICULO

I. Ausencia de células de LEYDIG.	II. Presencia de células de LEYDIG.	III. Lesiones en tubo e intersticio.	IV. Combinaciones anteriores y nuevas posibilidades.
1. Tubo inmaduro. a) Infantilismo. b) Eunucoidismo hipogonadotrópico.	2. Tubo maduro con atrofia relativa. Síndrome de MCCULLAGH. a) Panhipopituitarismo en el adulto. b) Hipogonadismo hipogonadotrópico.	3. Tubo normal. Síndrome de KLINEFELTER. (Pre y postpubertad.)	1. Células de LEYDIG anormales en grandes islotes y adenomas. Tubos atróficos. 2. Células de LEYDIG. Normales. 1. Falta serie germinal. C. de SERTOLI normal. 2. Serie germinal desorganizada, hipoespermato-génesis e hipoplásia.
			1. Presencia de restos conducto de Wolf y ausencia de testículo. (Prepubertad)
			2. Esclerosis total de los testículos. (Después de la pubertad)
			Hiporquia y anorquia.
TRASTORNO HIPOFISARIO	ETIOLOGÍA TESTICULAR PRIMARIA		CONGÉNITA-INFECTIOSA, ETC.

baja o normal de LH en pacientes que denominó "eunucos fértiles".

Anteriormente, PASCUALINI y BURT²⁰, ante cuadros semejantes pensaron que estas alteraciones clínicas e histológicas correspondían a falta de secreción por la hipófisis de LH, que es la hormona encargada de madurar a los elementos precursores de la célula de Leydig, y que a esto se debería la existencia de biopsias con tubos normales y, sin embargo, sin células de Leydig.

A pesar de esto siempre sería necesario explicarse por qué en dos de los casos descritos por McCULLAGH, la cifra de LH era normal, cosa que podemos interpretar de dos formas, bien como falta de precursores de las células de Leydig, o destrucción de ellos antes de la pubertad, o bien tratarse de otro cuadro distinto.

* * *

En casos de biopsias con presencia de células de Leydig debemos describir una serie de síndromes primariamente testiculares, de gran importancia.

Síndrome de Klinefelter. — Fué descrito en 1942 por KLINEFELTER, REIFENSTEIN y ALBRIGHT²¹ en un grupo de 9 enfermos, cuyo denominador común consistió en hialinización de los tubos e hiperplasia de las células de Leydig, azoospermia, ginecomastia y eliminación aumentada de gonadotropinas folículo-estimulantes de la hipófisis. Este concepto es después ampliado por HELLER y NELSON, al incorporar al hipogonadismo puberal primario con pubertad normal la insuficiencia prepupal de las células de Leydig con eucunoidismo junto con ausencia de ginecomastia.

En el estudio de las biopsias testiculares se demuestran los siguientes rasgos esenciales:

1. Abundancia de células de Leydig agrupadas en grandes masas ("clumps" o adenomas) y en diferentes estados funcionales.

2. Aplasia de las células germinales de la mayor parte de los tubos.

3. Persistencia de células de Sertoli en diversos grados de atrofia que se pueden clasificar en tres tipos fundamentales, según el grado de afectación (BALZE).

4. Engrosamiento mínimo de la túnica propia y membrana basal con hialinización de la mayor parte de los tubos.

5. Existencia de algunos tubos muy escasos, con engrosamiento de las fibras elásticas de la pared, en los que se conservan células de Sertoli y algún elemento germinal; suelen estar localizados en áreas cercanas a células de Leydig o dentro de la masa de ellas.

BALZE²², en un estudio histoquímico hecho sobre cinco casos de este síndrome, llega a las siguientes conclusiones:

1.^a La primera alteración se efectúa en las células de Leydig y los cambios histológicos e histoquímicos, tanto de estas mismas células como del tejido conectivo de la pared tubular y de los espacios intertubulares, son muy importantes.

2.^a Es muy interesante señalar la precocidad y constancia de los disturbios funcionales en los fibroblastos de la pared del tubo y del intersticio.

3.^a Existe una alteración definida por la pérdida morfológica e histoquímica del conectivo de la pared del tubo.

4.^a La destrucción del epitelio germinal y la persistencia de las células de Sertoli se deben probablemente a alteraciones de permeabilidad en la pa-

red, que impide el paso de sustancias nutritivas suficientes para el mantenimiento y sostenimiento de las células de Sertoli y del epitelio germinal.

En estudios sobre el tejido conectivo se ha demostrado que la morfogénesis de sustancia fundamental, fibras elásticas y fibras de colágeno están relacionadas con la actividad de los fibroblastos (YERSH y CATCHPOLE²³, MANCINI y BACARINI²⁴). Por otro lado, estos tejidos parecen responder a ciertas hormonas en el mantenimiento de su morfología y características histoquímicas (TABENHAUS y AMROMIN²⁵, LUDWIG y BOAS²⁶, DURÁN-REYNOLDS y colaboradores²⁷, MANCINI y LUSTY²⁸, MANCINI, GARBERI y DE LA BALZE²⁹).

Un estudio previo, como ya cité en la historia normal de los testículos del recién nacido, prepupal y sujetos adultos normales (MANCINI, NOLASCO y DE LA BALZE²⁹), ha conducido a suponer que los fibroblastos son el órgano terminal de una acción hormonal.

Sobre la base anterior, BALZE propone la siguiente hipótesis para la interpretación patogénica del síndrome de Klinefelter. En la pubertad puede ocurrir un disturbio en el normal desenvolvimiento y diferenciación de las células de Leydig, presumiblemente debido a algún cambio cualitativo de la hormona LH, o a algún trastorno en la capacidad de respuesta de las células de Leydig a la LH normal, lo que hace que sólo algunas de ellas se transformen en células secretoras adultas y, sin embargo, que proliferen las células inmaduras. El resultado es una disminución del soporte androgénico necesario para mantener la normal función de los fibroblastos de la pared del tubo y del tejido conectivo intertubular. Estas causas producen una desordenada proliferación de estas células, con abundante producción de fibrillas reticulares y fibras colágenas, particularmente en la pared de los tubos, pero también en el tejido conectivo intertubular. De esta forma la pared sufre cambios que impiden la nutrición normal necesaria para el desenvolvimiento y mantenimiento del epitelio germinal y de las células de Sertoli.

Por otro lado, existen algunos túbulos que son capaces de llegar a la madurez y mantenerse en ella; estos autores lo explican en función de dos factores: acción de la FSH y conservación cerca de estos túbulos de células de Leydig, funcionales, que actuarían sobre ellos de una forma local.

Esta teoría de BALZE, de la que se desprende que el tubo es un carácter sexual secundario de la secreción de la célula de Leydig, no está, ni mucho menos, clara, pues, últimamente, el síndrome de McCullagh, falto de células de Leydig con tubos normales, indican que estos últimos no necesitan para un normal desarrollo la acción de los andrógenos.

La patogenia es muy difícil de explicar y probablemente está ligada al nuevo campo de exploración abierto por BARR y colaboradores³⁰, al descubrir diferencias nucleares entre las células masculinas y femeninas. La cromatina sexual de las células femeninas representa porciones heteropiconómicas, de los cromosomas X que se adhieren el uno al otro (BARR), y es posible que existan uniones que no sean puramente XX, sino XXY o de algún otro tipo que no correspondan al tipo femenino puro.

Después de los trabajos de JORT³¹, de casos de disgenesia gonadal con sexo nuclear masculino, y de los estudios de GRUMBACH y colaboradores³², se tiene de aceptar que la forma humana neutra es la femenina.

HOFFENBERG y JACKSON³³, sin embargo, piensan que en el Klinefelter se trataría de hembras cromo-

masculina del efecto proliferativo de los andrógenos. Pero en nuestro caso el enfermo no tenía ginecomastia y, sin embargo, la disposición del vello y su tipología son típicamente femeninos, lo que parecería corresponderse más con un aumento de secreción de estrógenos por las células de Leydig. En el futuro, para aclarar estos cuadros será importante determinar estas hormonas por métodos que ahora existen y que merecen garantía.

2. ¿Por qué están aumentadas las gonadotropinas?

La mayor parte de las teorías se basan en la producción de inhibina.

Según HOWARD, la primera lesión es una incapacidad de las células de Leydig para producir hormonas. Esta disminución de andrógenos produciría una



Fig. 4.

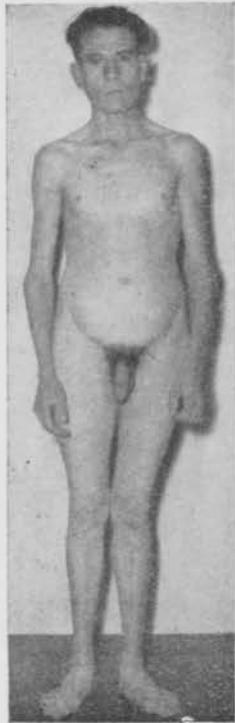


Fig. 5.

esclerosis de las basales de los tubos, que probablemente impediría el paso de sustancias nutritivas suficientes para el mantenimiento y sostenimiento del epitelio germinal y de las células de Sertoli. Al faltar las células de Sertoli no se produciría inhibina y aumentaría la secreción hipofisaria de FSH y LH, de la que esta última estimularía la reproducción de las células de Leydig y de esta forma se explicaría el aumento de ellas en nuestro caso.

Todo esto no nos parece tan claro, sobre todo el mecanismo de producción de inhibina por la célula de Sertoli, pues aunque algunos autores se basan en las siguientes razones, no parece ninguna de valor absoluto.

Según HOWARD:

1. La hormona "X" o inhibina, es análoga en el testículo, a los estrógenos en el ovario; y éstos son producidos por la granulosa y la teca y no por los óvulos. Por eso aquí la hormona X, pensando paralelamente, debe ser producida por la célula de Sertoli y no por la serie germinal.

2. La cercanía con las basales permite un más amplio contacto con la red vascular, parecido al de otras células de secreción interna.

3. HUGGINS y MOULDER¹² han señalado que las células de Sertoli, como muchas células productoras de esteroides, contienen lipoides. Los mismos autores también demuestran secreción hormonal en tumores de células de Sertoli en perros.

4. En ciertos pacientes, cuyos testículos tienen lesión en la serie germinal, la secreción de gonadotropinas es normal o ligeramente elevada.

La explicación que se me ocurre para este apartado, es que la célula de Sertoli, al perder el consumo que las células germinales hacen de las sustancias acumuladas en su protoplasma, pierde también alguna acción del tipo de un sistema fermentativo o similar para la creación de la hormona frenadora gonadotropa, o bien de otra forma, la sustancia no utilizada actúa estimulando la secreción hipofisaria.

Al hablar del síndrome de Castillo ampliaremos alguno de estos conceptos.

Otro aspecto interesante es conocer si una alta excreción de FSH indica un aumento de producción de gonadotropina por la hipófisis o una disminución de utilización por las gonadas. HELLER y SEVRINGHAUS, sugieren la hipótesis de que el aumento de FSH en la orina de mujeres menopáusicas o castradas es debido a la falta de ovario para utilizar la FSH de la sangre. El mismo razonamiento ha sido hecho para los hombres, en cuyo caso el aumento en la excreción de FSH se debería a una falta de utilización por el tubo seminífero. Sin embargo, todo lo último cae por su base al encontrar histológicamente un aumento de la actividad de la hipófisis que se traduce en aparición, en gran proporción, de células anfófilas con gránulos Schiff positivos, que han sido propuestas como equivalentes de producción de gonadotropinas y que, por contener glicoproteínas en su molécula, darian positiva dicha reacción.

La relación del Klinefelter con la distrofia miotónica¹³ es un aspecto nuevo que merece la pena de una revisión amplia en otro lugar.

SÍNDROME DE CASTILLO.

Se caracteriza por aplasia del epitelio germinal (fig. 6). Aparte de esto, las células de Sertoli y las células intersticiales de Leydig permanecen completamente normales. Estos casos fueron descritos por Castillo con gonadotropinas normales, pero posteriormente muchos casos han demostrado que existe un aumento de gonadotropinas que en este caso nuestro, del que presento una microfotografía, es de más de 4 U. R. y menor de 20 U. R. Lo que nos hace pensar que las células germinales deben tener alguna importancia en la formación de inhibina.

Algunos autores suponen que la ausencia de células germinales en estos casos, es debida a su desaparición o a que las células germinales primitivas no lograron emigrar a las zonas gonadales durante la vida embrionaria.

En el apartado Esterilidad de nuestro cuadro, la serie germinal está desorganizada y la hipoespermatozogénesis y la hipoplasia son habituales.

Con ella observamos hombres estériles, cuyos recuentos son bajos (menos de 60 millones por cm³), en casos cuyos túbulos testiculares muestran defectos graves, tales como desorganización, desprendimiento de las células germinales inmaduras, estasis de las células germinales en uno u otro de los períodos de desarrollo y fibrosis peritubular. La última, interfiriendo, como hace la nutrición tubular, origina, frecuentemente, la obliteración completa de todas

sómicas en las que ocurre un error muy precoz, a través del cual el evocador sexual masculino, al producirse, logra el desarrollo de los testículos, que son lo suficientemente activos para provocar el desarrollo de los órganos sexuales masculinos internos y externos, aunque en función de esta alteración no maduran y presentan el aspecto típico histológico.

Por otro lado, en la literatura han sido citados casos de Klinefelter con células sexuales positivas y otros con células sexuales negativas, lo que nos produce dudas e impide tener un concepto claro del problema.

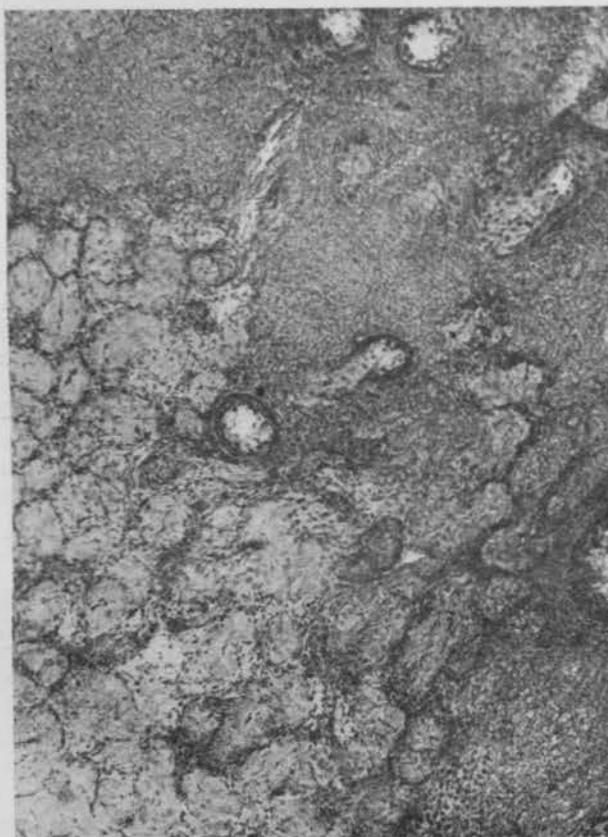


Fig. 2.

El siguiente caso presenta un gran parecido con la histología del Klinefelter.

Se trata de un hombre de treinta años, casado, que viene a la consulta a saber si tiene alguna enfermedad que le impida la procreación. Desde la edad de quince años es masturbador diario hasta los veinticuatro años, en que se casó. Conserva la potencia coeundi, aunque actualmente nota disminución de la libido y observa que el semen es muy diluido, casi como agua; el resto del interrogatorio no tiene interés. En la exploración encontramos un sujeto delgado, de aspecto claramente hipogonadal. Facies de color terroso, con ausencia de vello en la cara y escaso en axilas y pubis, donde la disposición es horizontal. Talla, 1,68; peso, 49 kg.; brazos y piernas largas. Vientre prominente, no ginecomastia, pero sí aspecto extraordinariamente feminizado. El examen del líquido de eyaculación accusa una absoluta ausencia de espermatozoides. Las gonadotropinas hipofisarias están bastante aumentadas, elimina más de 20 U. R., que para la colonia de ratas de nuestro Instituto son valores altos (VIVANCO). Los 17-cetoesteroídes fueron de 11 mg./24 h., cifra que podemos considerar como normal.

En el estudio histológico de la biopsia de testículo, hecha según técnica de CHARNY, no encontramos ningún tubulo normal; observándose, como se ve en la figura 2, amplias zonas de tubulos hialinizados sin ningún vestigio

celular por dentro de la membrana basal y grandes aglomerados de células de Leydig, que están enormemente aumentadas. Existen, además, otros túbulos más escasos (fig. 3, mayor aumento) en las cercanías de las células de Leydig o entre ellos, cuyas membranas basales están rodeadas por una vaina fibrosa y conservan células de Sertoli, que oscilan desde la normalidad hasta diversos grados de atrofia.

Este caso fué resumido por el Prof. JIMÉNEZ DÍAZ como un enfermo que presentaba:

- Atrofia del epitelio germinal.
- Aumento de células de Leydig.

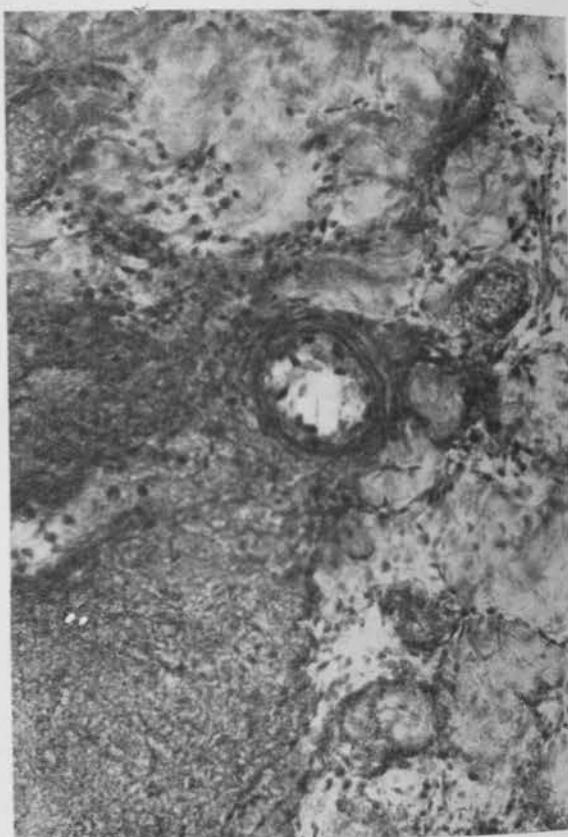


Fig. 3.

c) Aumento de las gonadoestimulinas con cetoesteroídes normales y, sin embargo, feminización.

Ante este enfermo nos debemos hacer las siguientes preguntas:

1.º ¿Por qué ante tan gran aumento de células de Leydig presenta un aspecto tan extraordinariamente feminizado? (figs. 4 y 5).

La respuesta que se me ocurre es que las células de Leydig, en este paciente, conservan la potencia de producir estrógenos; es decir, se conservan en un estado más desdiferenciado, similar a los casos de tumores de células de Leydig en perros, en los que existe una alta eliminación de estrógenos*, lo que confirma la producción bisexual de hormonas por estos elementos.

HELLER y NELSON, en enfermos con Klinefelter típico, observaron que los pacientes, habitualmente, tenían una cantidad de estrógenos urinarios normal o baja, pero la excreción de 17-cetoesteroídes era baja. Ellos sugerían que la ginecomastia podía deberse, bien a que algún miembro precursor de los 17-cetoesteroídes tuviera acción mamogénica, o bien a una insuficiencia de inhibina, que posiblemente se origina en los túbulos seminíferos y protege la mama

las células germinales dentro de los túbulos afectados. Puesto que el proceso es progresivo, el pronóstico es malo cuando se encuentra este cuadro. En casos en los que las muestras de semen revelan esperma con grandes cifras (por encima del 25 por 100) de esperma anormal, la biopsias revelan divisiones mióticas y mitóticas aberrantes de las células germinales y falsas metamorfosis de los espermatozoides.

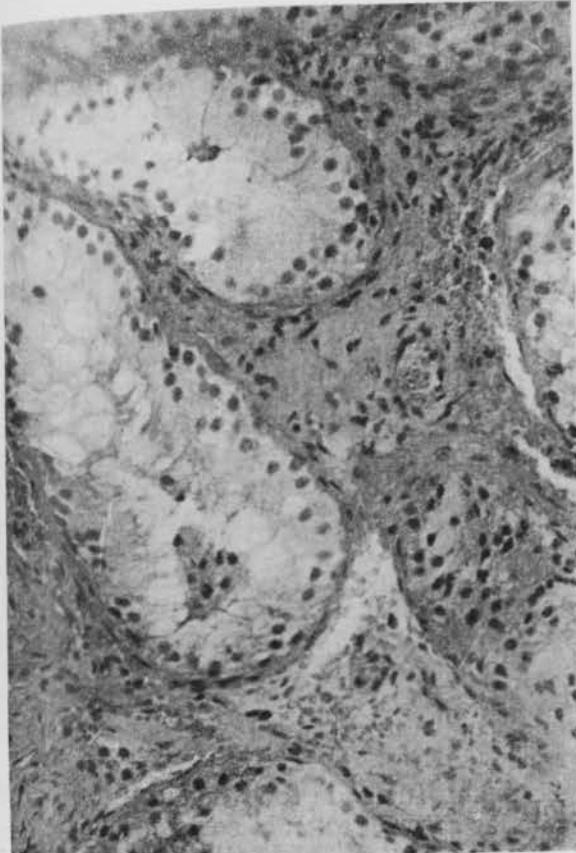


Fig. 6.

actúa en la infancia, pero especialmente para el síndrome de Turner, es mucho más importante el origen embrionario, como lo atestiguan las malformaciones congénitas que tan frecuentemente lo acompañan.

Lesiones, tanto en el tejido tubular como en el intersticial pueden ocurrir durante la vida, después de la pubertad, sobre testículos normales, como con-

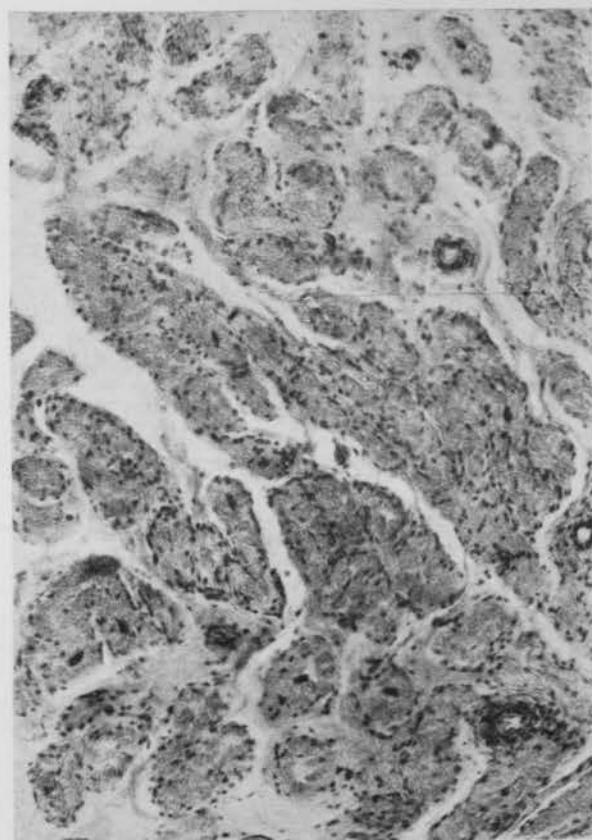


Fig. 7.

La mayoría de estos casos de espermatozoígenesis defectuosa, o son defectos constitucionales de las células germinales o son el resultado de alteraciones irreversibles en los tejidos conectivos peritubulares.

Anorquía^a. Su característica clínica de mayor relieve es la ausencia de testículos en el escroto, por lo que a primera vista simulan casos de criptorquidia abdominal bilateral. La primera diferencia con la criptorquidia consiste en la ausencia total de caracteres sexuales secundarios en la anorquía, al contrario de lo que suele verse en la criptorquidia verdadera, en que el desarrollo sexual secundario existe siempre, aunque más o menos atenuado o unido a signos heterosexuales que manifiestan un estado feminoide del que la criptorquidia es una manifestación más, y no la causa.

En la anorquía el escroto no contiene testículos, pero existen en él las demás formaciones de estirpe Wolfiana, que atestiguan que no se trata de ningún defecto de emigración, sino de una anomalía del desarrollo de la porción gonadal. Para los casos de etiología exógena que engloba HELLER en el grupo de los eunucos prepúberales, la destrucción total de la gona durante la niñez puede provocar un cuadro anatómico similar. Los síndromes de Heller y Turner, en los sexos masculinos y femeninos, respectivamente, deben considerarse absolutamente parangónables; en ambos puede la etiología ser exógena si

secuencia de criptorquidia, traumas o infecciones, como el caso de la figura 7.

De todo el trabajo anterior se deduce que todavía este aspecto de la patología está confuso e incompleto y que es obligación nuestra prestar atención a estos casos y tratar de investigar para comprenderlos mejor.

Quizá con el gran impulso que han sufrido las técnicas de determinaciones hormonales en estos últimos años y el estudio cada vez más fino de la biopsia del testículo podamos pronto ver un nuevo amanecer.

BIBLIOGRAFIA

- HOWARD y colaboradores.—Clin. Endocrinol., 10, 2, 121.
- HELLER, NELSON, ROTH.—J. Clin. Endocrinol., 3, 573, 1943.
- HELLER, NELSON.—J. Clin. Endocrinol., 5, 1, 1945.
- HELLER, NELSON.—J. Clin. Endocrinol., 5, 12, 1945.
- HELLER, NELSON.—J. Clin. Endocrinol., 5, 27, 1945.
- HELLER, NELSON.—J. Clin. Endocrinol., 8, 345, 1948.
- ALBERT.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 20, 257.
- CHARNY.—Jour. Am. Med. Ass., 115, 1429, 1940.
- ORTÍZ PICÓN.—Citoloxia.
- SELYE.—Endocrinología.
- BALZE.—J. Clin. Endocrinol., 12, 1426.
- SNIFFEN.—Arch. Path., 50, 259, 1950.
- MANCINI.—Anat. Rec., 101, 149, 1948.
- SOSA.—Exper. Cell Res., 3, 184, 1952.
- LEDUG y DEMPREEY.—J. Anat., 85, 305, 1951.
- DEMPREEY y WISLOCKI.—Physiol. Rev., 26, 1, 1946.
- LILLIE.—Anat. Rec., 108, 259, 1950.
- LEBLAND.—Am. J. Anat., 86, 1, 1950.
- MANCINI.—Rev. J. Soc. Argent. Biol., 26, 139, 1950.
- NELSON.—Jour. Am. Med. Ass., 151, 449, 1953.
- ALBERT.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 28, 409.

22. CHARNY.—Ann. New York Acad. Sci., 55, 597, 1952.
 23. SNIFFEN.—Arch. Pathol., 50, 259, 1950.
 24. ALVAREZ COCA.—Bol. Cons. Gen. Col. Méd., 20, 107, 1957.
 25. MC CULLAGH.—J. Clin. Endocrinol., 13, 489, 1953.
 26. PASQUALINI Y EUR.—Rev. Asoc. Argent., 64, 6, 1950.
 27. KLINEFELTER.—J. Clin. Endocrinol., 2, 615, 1942.
 28. YERSH Y CATCHPOLE.—Am. J. Anat., 85, 457, 1949.
 29. MANCINI Y BACARINI.—Rev. Soc. Argent. Biol., 27, 27, 1951.
 30. TABENHAUS Y AMROMIN.—Endocrinology, 44, 359, 1949.
 31. LUDWIG Y BOAS.—Endocrinology, 46, 291, 1950.
 32. DURÁN REYNOLDS.—Ann. New York Acad. Sci., 52, 1006, 1950.
 33. MANCINI Y LUSTY.—Rev. Soc. Argent. Biol., 1951.
 34. MANCINI, GARBERI Y DE LA BALZE.—Rev. Soc. Argent. Biol., 1951.
 35. MANCINI, NOLASCO Y DE LA BALZE.—Rev. Soc. Argent. Biol., 27, 156, 1951.
 36. BARR.—Lancet, 1, 47, 1956.
 37. JORT, A.—Rec. Progr. Hormone Rev., 8, 379, 1953.
 38. GRUMBACH.—J. Clin. Endocrinol., 15, 1161, 1955.
 39. JACKSON.—Lancet, 2, 857, 1956.
 40. LANFEE Y SULMAN.—J. Clin. Endocrinol., 16, 9, 1951.
 41. HUGGINS Y MOULDER.—Cancer Researc., 5, 510, 1945.
 42. CLARKE, SHAPIRO.—J. Clin. Endocrinol., 16, 9, 1951.
 43. ORTI.—Rev. Clin. Esp., 27, 1, 1950.

ORIGINALES

LA DOSIFICACION DE ESTEROIDES ADRENALES EN LA ORINA Y SU VALOR DIAGNOSTICO EN PATOLOGIA SUPRARRENAL

F. VIVANCO, M. MORANTE, R. PASCUAL, F. ARRIETA, F. TRIGUEROS Y F. RAMOS.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
 Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.
 Sección de Nutrición, Vitaminas y Hormonas.

I

INTRODUCCIÓN.

La aplicación clínica de los nuevos métodos de dosificación de esteroides urinarios ha constituido un enorme progreso no sólo en el diagnóstico de las enfermedades suprarrenales, sino también para conocer mejor el mecanismo patogénico de los procesos adrenales, tanto en su hipofunción (Addison, hipopituitarismos) como en su hiperfunción (Cushing, síndrome adrenogenital, tumores, hirsutismos, etc.).

Han sido sobre todo los recientes métodos de dosificación de 17-hidroxicorticosteroides en orina desarrollados por REDDY y cols.¹ y² y por SMITH, MELLINGER y PATTI³ a partir de la reacción de PORTER SILBER⁴, junto con los de cromatografía urinaria de 17-cetoesteroideos de DINGEMANSE y cols.⁵ y POND⁶ y⁷, los que más han contribuido a este avance. También es útil en determinadas circunstancias (por ejemplo, síndrome adrenogenital) la dosificación del pregnandiol y del pregnanetriol⁸ y⁹. Por último, la posibilidad de dosificar la aldosterona en la orina¹⁰ y¹¹ ha permitido la descripción del cuadro del aldosteronismo primario (CONN¹²) y ha abierto grandes posibilidades al diagnóstico de los trastornos de la regulación de electrolitos.

Para comprender bien el avance que representa la puesta en marcha de estos métodos, es

interesante repasar brevemente el estado actual de nuestros conocimientos sobre el metabolismo de los distintos esteroides corticales. Los recientes trabajos de MIGEON¹³ y DORFMAN¹⁴ son muy ilustrativos a este respecto. En la figura 1 exponemos un esquema personal inspirado en las ideas de DORFMAN sobre la probable secuencia de fenómenos, que incluye los precursores extra-adrenales, la síntesis efectuada en la corteza, los esteroides más importantes que han sido sucesivamente encontrados en la sangre de la vena adrenal y los productos resultantes que se eliminan por la orina, junto con las reacciones que los caracterizan.

Está hoy fuera de toda duda que la biosíntesis de los esteroides en la corteza comienza bajo el estímulo del ACTH hipofisario y a expensas de precursores muy sencillos como el acetato, la colesterina y quizás de otros aún desconocidos, por la formación de dos cuerpos precursores con 19 y 21 átomos de C, respectivamente, un grupo hidroxilo en posición β en el C₃ y un doble enlace entre los carbonos 5 y 6 del anillo B del pregnano o androstano, respectivamente: los que se denominan C₁₉ o C₂₁ Δ 5 - 3 β -hidroxiesteroides. Estos cuerpos constituyen el punto de partida inicial en la génesis de las dos vías metabólicas más importantes: la de los C₂₁⁰ cortiroides y la de los C₁₉⁰ esteroides androgénicos (17-cetoesteroides). Inmediatamente estos dos hipotéticos precursores (no comprobados) originan, respectivamente, la pregnenolona en la vía C₂₁ y la dehidroisoandrosterona en la de los C₁₉.

Hasta aquí la biosíntesis se realiza bajo el estímulo directo del ACTH. Posteriormente, parece demostrado que los distintos pasos oxidativos se realizan merced a la existencia en la corteza de una serie de fermentos cuya acción es independiente del ACTH hipofisario. De ellos, uno de los más importantes es la 3 β -dehidrogenasa, descubierta por SAMUELS y cols.¹⁵, aparte de en la corteza suprarrenal, en otros órganos como testículo, placenta y cuerpo lúteo y