

The supremacy of prednisone over steroids hitherto used is based at least on two facts: increased activity and absence of side-effects on electrolyte balance. The importance of the latter cannot be overemphasised. Prednisone, therefore, possesses evident advantages and no disadvantages other than those found in natural steroids.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund der gegenwärtigen Erfahrungen mit Frednison kann ohne weiteres behauptet werden, dass dieses Produkt einen Fortschritt in der hormonalen Behandlung des Pemphigus bedeutet, ja sozusagen die Therapie darstellt die allen anderen vorzuziehen ist. Äusserst wertvoll erweist sich das Prednison auch in gewissen Momenten des Krankheitsverlaufes bei schweren Fällen von Duhring'scher Dermatitis.

Das Prednison ist den bisher angewandten Steroiden zumindest durch zwei Tatsachen überlegen: erhöhte Wirksamkeit und Ausbleiben jeglicher Rückwirkung auf die elektrolytische Bilanz. Es erübriggt sich wohl auf die Bedeutung dieser letzteren Eigenschaft besonders hinzu-

weisen. Das Prednison besitzt sonach offensichtliche Vorteile, ohne dass anscheinend ein Nachteil zu erwähnen ist der nicht schon den natürlichen Steroiden eigen wäre.

RÉSUMÉ

L'expérience actuelle nous permet d'affirmer que la prednisone représente une avance dans le traitement hormonal du pemphigus, que nous considérons comme la thérapeutique de choix dans cette maladie. La prednisone est aussi extraordinairement utile dans certains moments évolutifs de cas graves de dermatites de Duhring.

La supériorité de la prednisone sur les stéroïdes employés, jusqu'ici siège, au moins, sur deux faits: son activité augmentée et son manque de répercussion sur le bilan électrolytique.

Il n'est pas nécessaire de souligner l'importance de cette dernière qualité. La prednisone possède donc d'évidents avantages auxquels il ne semble pas s'ajouter d'autres inconvénients que ceux que possèdent déjà les stéroïdes naturels.

NOTAS CLINICAS

CONSIDERACIONES SOBRE LOS PROBLEMAS DE LAS ATROFIAS MUSCULARES

Relaciones entre el síndrome de Klinefelter y la distrofia miotónica.

W. HADORN.

De la Clínica Médica de la Universidad de Berna.
Director: Profesor W. HADORN.

En virtud de los hallazgos anatomo-patológicos y de los estudios genealógicos se llega siempre claramente a la idea de que existen relaciones íntimas entre las diferentes formas de atrofias musculares tipo espinales, neurales y musculares. También puede encontrarse un paralelismo entre cuadros clínicos en apariencia lejanamente, como son la neurofibromatosis de Recklinghausen y la heredoataxia de Friedreich, así como también entre las formas familiares de hemiplejia, parálisis espinal espástica y la esclerosis lateral amiotrófica.

El presente trabajo trata de demostrar las relaciones existentes entre la atrofia muscular del tipo de Curschmann-Steinert, la "myotonia atro-

phicans" y el síndrome de Klinefelter. Las investigaciones realizadas por nosotros en este sentido datan del año 1952.

Un paciente eunucoid de aquel tiempo, de cuarenta y siete años de edad (Sch. Ernst), vino a vernos a la policlínica de Berna por cansancio y dolores de espalda. En la exploración encontramos una sorprendente cifosis de columna dorsal, una excesiva debilidad de la musculatura dorsal y abdominal con vientre de batracio, ginecomastia sin participación esencial del cuerpo glandular y atrofia testicular. Los caracteres sexuales secundarios estaban moderadamente desarrollados. El vello pubiano tenía un tipo feminoide; la barba era escasa. Pecho y abdomen sin vello (figs. 1 y 2). El enfermo indicó que tenía erección y polución, pero nunca hizo vida sexual normal; sin embargo, confiesa sodomía. Desde hace varios años ya no tenía polución. Tampoco podía conseguirse un eyaculado. La exploración de órganos y los análisis corrientes de sangre y orina no dieron nada extraordinario. La silla turca era de tamaño normal. No se encontraron síntomas de panhipopituitarismo; las exploraciones de funciones tiroideas y suprarrenales eran normales.

La biopsia de testículo que se hizo en el enfermo nos dió el siguiente resultado (fig. 3) (*):

Los trozos de escisión de testículo muestran restos de túnica albugínea a los cuales están adheridos extensos

(*) Debo el estudio de las preparaciones histológicas al docente Ch. HEDINGER, asistente en el Instituto Patológico de la Universidad de Zurich (director, profesor E. UEHlinger), quien me proporcionó también las preparaciones.

en 24 horas (normal hasta 50 UME (*). 17-cetoesteroídes, 28,1, es decir, 20,3 mg. por 24 horas (normalmente, 10-20 mg. por 24 horas).

distrofia miotónica, conocidos desde hace tiempo por nosotros, una biopsia de testículo y una determinación de hormonas en la orina. Se tra-

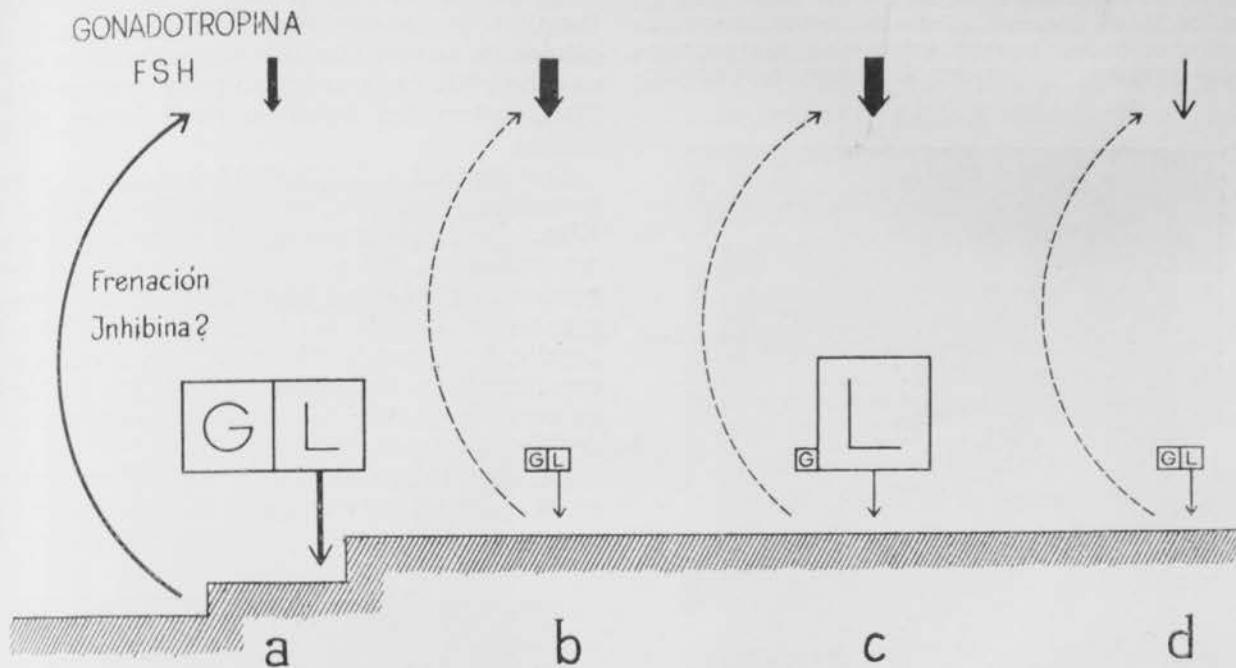


Fig. 4.—Representación esquemática del hipogonadismo primario y secundario.

A. Condiciones normales.—B. Hipogonadismo primario (fibrosis de testículo, anorquia congénita).—C. Síndrome de KLINEFELTER.—D. Hipogonadismo secundario.—FSH. Hormona folículo estimulante.—G. Tejido germinativo.—L. Células intersticiales de Leydig.

Además se encontró una eliminación excesivamente elevada de estrógenos en la orina, caso poco corriente en el cuadro del síndrome descrito por KLINEFELTER. Secrección de estrógenos (fracción estrona - estradiol), 1.140 gammas en 24 horas (valores máximos de la mujer en el 22-28 día del ciclo menstrual, 250 gammas por 24 horas).

Posteriormente volveremos a discutir algunas peculiaridades de las relaciones hormonales.

Lo que es especialmente fascinante en el caso descrito era el aspecto exterior del paciente: calvicie frontal, vientre de batracio y atrofia testicular nos hicieron establecer una comparación con el cuadro de la distrofia miotónica, a pesar de que faltaban la reacción miotónica y la catarata. La distrofia miotónica, o la miotonia distrófica, es una enfermedad degenerativa, heredada por dominancia y de etiología desconocida, caracterizada, aparte de la atrofia muscular, por reacción miotónica, calvicie frontal, facies miopática, catarata y trastornos endocrinos, de los cuales es típico la atrofia de las glándulas sexuales, aunque se observan anomalías en las restantes glándulas endocrinas y se mencionan frecuentemente, pero no se señalan como signos cardinales.

Impresionados por el aspecto exterior de nuestro enfermo hemos hecho en tres casos de

ta de tres pacientes en la edad de 38, 46 y 50 años. Mostraban el cuadro total de miotonia distrófica. La atrofia de testículos era muy considerable, no existía ginecomastia y los caracteres sexuales secundarios eran normales. La exploración de los órganos internos y los análisis corrientes de sangre y orina no mostraban ninguna anormalidad. La silla turca y la radiografía de cráneo eran normales. A continuación exponemos los resultados de biopsia de testículo y determinación de gonadotrofinas y de los 17-cetoesteroídes en tres casos de miotonia distrófica:

Caso 1. U. Ernst, 1906. Biopsia de testículo (fig. 5).

El trozo de escisión consiste en un tejido testicular algo disociado y ligeramente edematoso. Los conductos seminales son anormalmente grandes y en parte hasta aparecen algo ensanchados. El epitelio germinativo está segmentariamente estrechado y se compone sólo de pocas capas de células de Sertoli, espermatogonias y escasos espermatocitos. Por sectores pueden verse espermatides y espermatozoos maduros. Sin embargo, en su mayor parte está fuertemente detenida la espermatogénesis. En secciones circunscritas, los conductos testiculares están fuertemente estrechados, su membrana basal tiene un ensanchamiento hialino y la túnica propia está ampliada por fibrillas de colágeno. En parte, no se puede distinguir ninguna luz, y en parte está solamente lleno de escasas células de Sertoli. El tejido intersticial contiene en algunos sectores focos ligeramente engrosados de células intersticiales, cuyo citoplasma aparece parcialmente con grandes vacuolas y con los núcleos bien conservados.

FSH, no investigada.

17-cetoesteroídes: 4,2 mg. en 24 horas (normalmente, 10 a 20 mg.).

(*) Las determinaciones se hicieron en la policlínica médica de la Universidad de Zurich y en las clínicas de mujeres de Zurich, Basilea y Ginebra.

Caso 2. St. Eduard, 1910. Biopsia de testículo (fig. 6). El tejido testicular está grandemente alterado. Los túbulos están, prácticamente, totalmente esclerosados. La túnica propia está ensanchada en un alto grado. La mayoría de los conductos están sin luz. En restos aislados de conductos se observan células de Sertoli. Muy raramente encontramos también estadios de la espermatogénesis, pero son muy escasos. Sin embargo, se encuen-

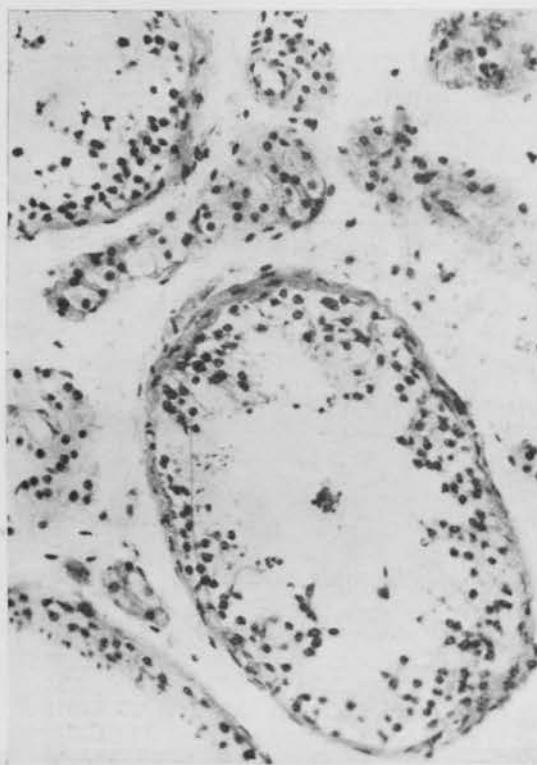


Fig. 5.—Enfermo U. Ernst, 1906. Distrofia miotónica. Cuadro de biopsia de testículo (ampliación 200 : 1). Comentarios en el texto.

tran excreencias focales de células de Leydig. Se trata de células más bien pequeñas y bastante homogéneas. Núcleos redondos. El tejido intersticial, discretamente edematoso y fofo. Faltan fibrosis digna de mención o infiltrados inflamatorios.

FSH, 96 UME en las 24 horas (límite superior, 50 UME).

17-cetoesteroides, 1,3 mg. por 24 horas (normalmente, 10-20 por 24 horas).

Caso 3. S. Walter, 1918 (figs. 7 y 8). Biopsia de testículo (fig. 9).—El trozo de escisión de testículo muestra túbulos contorneados que en gran parte están desiertos y tienen un aspecto homogéneo e hialinizado. Solamente algunos muestran una estrecha luz en forma de hendidura que está tapizada de células de Sertoli. En algunas escasas zonas se encuentran túbulos mejor conservados. Están rodeados de una membrana basal fina y llenos de células de Sertoli. Sin embargo, no se comprueba ninguna espermatogénesis. El tejido intersticial sobresale fuertemente y consiste en un parénquima fibrilar fino. En él se observan células intersticiales que están en parte ordenadas en nidos pequeños. Estas últimas son grandes, poligonales y encierran núcleos redondos mayormente en forma de vejiguitas.

FSH, 66 UME por 24 horas (según el método empleado, límite superior de 15 UME por 24 horas).

17-cetoesteroides, 4,8 mg. por 24 horas (normalmente, 10-20 mg. por 24 horas).

EPICRISIS.

El caso 1 muestra solamente una esclerosis focal de los túbulos. El tejido intersticial contiene, en varios sectores, focos agrandados de células de Leydig. La investigación de la secreción de FSH en la orina no pudo realizarse; los 17-cetoesteroides estaban fuertemente disminuidos.

Los casos 2 y 3 muestran histológicamente y hormonalmente el cuadro clásico del síndrome de Klinefelter: hialinización y esclerosis de los conductos seminíferos, desaparición del epitelio germinativo y de las células de Sertoli y excreencias focales de las células intersticiales de Leydig. La eliminación de FSH en la orina está considerablemente elevada, pero, sin embargo, es también grande la disminución de secreción de 17-cetoesteroides.

De esta forma encontramos frecuentemente en la distrofia miotónica el clásico cuadro histológico del testículo como en el síndrome de

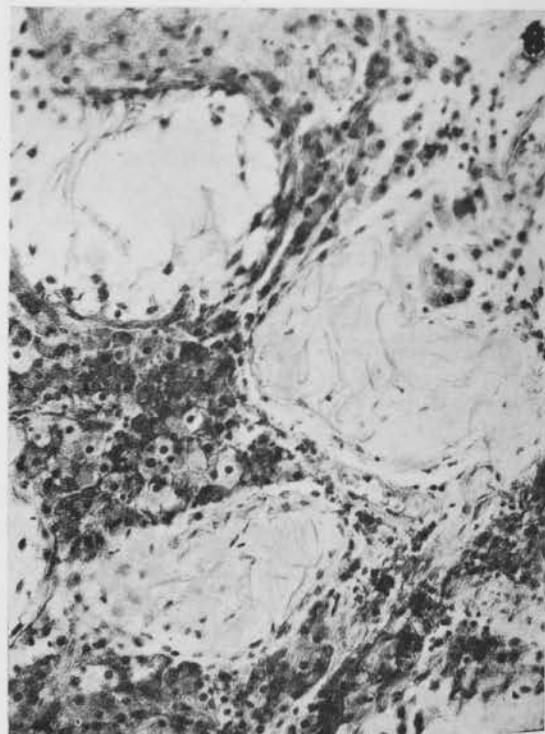


Fig. 6.—St. Eduard, 1910. Distrofia miotónica. Cuadro histológico de biopsia de testículo (ampliación 200 : 1). Comentarios en el texto.

Klinefelter, cosa que fué observada también por diversos autores (BENDA y BIXBY, JAKOBSEN y otros, NADLER y otros, STANBURY y otros, DREYFUS y otros, GAUGHEY y BROWN, MERTENS y NOWAROWSKI). La ginecomastia no forma parte de la sintomatología de la enfermedad de Steinert, si bien tampoco es obligatoria en el síndrome de Klinefelter, cosa que HELLER y NELSON ya indicaron en el año 1945.

Las alteraciones del testículo no se describen uniformemente en la enfermedad de Steinert.

Como signo constante se considera la mayor

o menor atrofia con esclerosis de los conductos seminales. Las células de Leydig presentan en algunos casos una excrecencia focal como en el síndrome de Klinefelter (BENDA y BIXBY, JAKOBSEN y otros, NADLER y otros); a veces se las describe como normales, como en nuestro caso 1, y otras veces atróficas (BENDA y BIXBY).

Klinefelter consiste solamente en una forma definida o estadio definido de la esclerosis tubular primaria. Lo esencial es la atrofia primaria con transformación esclerótica de los túbulos y con la desaparición del epitelio germinativo. Dependería del estado evolutivo de la enfermedad el que las células de Leydig estén normales, mul-

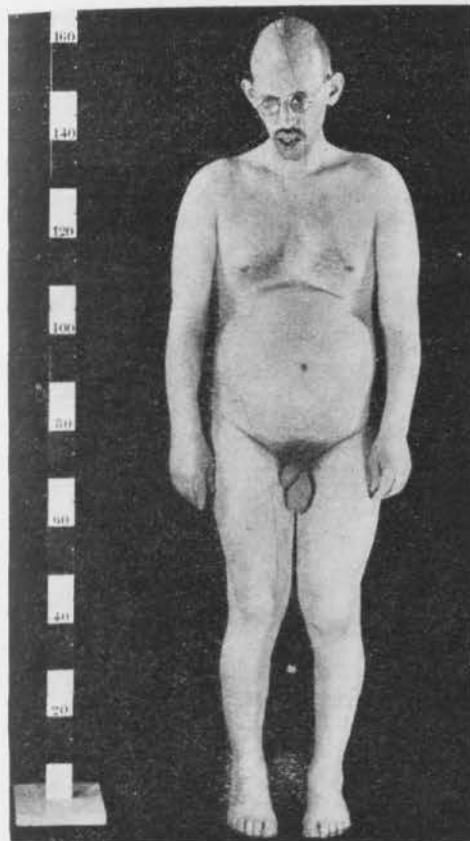


Fig. 7.—Enfermo S. Walter. 1918. Distrofia miotónica.

También en cuanto a la secreción de FSH en la orina se describieron en la miotonía atrófica no solamente valores elevados (NADLER y otros, STANEURY y otros, DREYFUS y otros, GAUGHEY y BROWN), sino a veces normales y hasta bajos (JAKOBSEN y otros, MERTENS y NOVAKOWSKI).

Corrientemente encontramos una disminución de los 17-cetoesteroideos en la orina en casos de distrofia muscular miotónica, cosa que permite suponer una disminución de la secreción de andrógenos. El que exista mayor número de células de Leydig no debe permitirnos suponer que también está elevada su función.

Wyss planteó el problema de si en aquellos casos de enfermedad de Steinert en los que se encontraban en el testículo células intersticiales normales o atróficas no mostrando por tanto una elevación de gonadotrofinas, se trataba de otra forma de atrofia testicular, es decir, de un hipogonadismo secundario (fig. 4). No obstante, Wyss rechaza esta opinión como improbable, porque difícilmente puede suponerse que una e idéntica enfermedad llevase a diferentes formas de hipogonadismo. El cree que el síndrome de

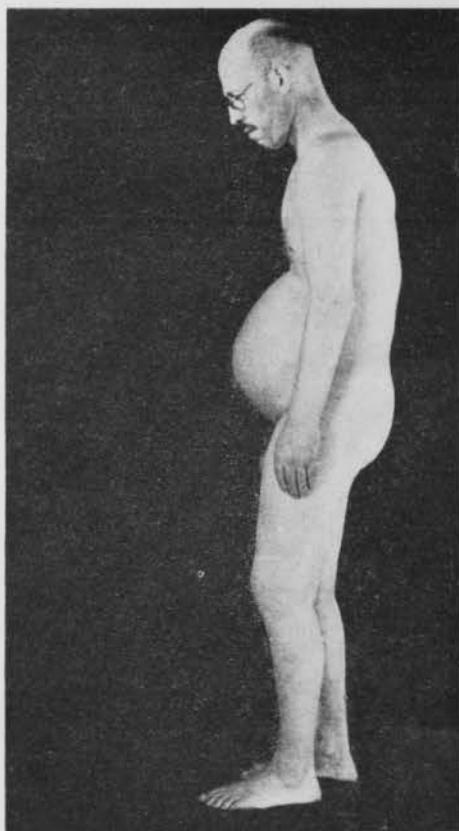


Fig. 8.—Enfermo S. Walter. 1918. Distrofia miotónica. Vientre en batracio.

tiplicadas, disminuidas o totalmente atróficas. En el criotorquismo artificial y en la irradiación roentgenológica de los testículos desaparecen los conductos testiculares mucho antes de que estén afectadas las células de Leydig (HELLER y NELSON). Las células intersticiales de Leydig muestran en estos estadios hasta excreencias focales como en el clásico síndrome de Klinefelter. Wyss mantiene el concepto de que los estadios con atrofia de células de Leydig sean cuadros avanzados de la enfermedad. En los individuos muertos por miotonía atrófica encontraron varios autores una amplia desaparición de células intersticiales (BENDY y BIXBY, STANEURY y otros). Si se encuentra un testículo con membranas basales y túnica propia ampliamente engrosadas, esto no hablaría en favor de una degeneración primaria del testículo ni tampoco por un fallo del estímulo superior; tales cambios histológicos faltan en el hipogonadismo secundario (HOWARD y otros). Al mismo tiempo es preciso insistir que en nuestros casos de miotonía distrófica faltan siempre los síntomas clínicos de un hipogonadismo secundario en el sen-

tido de un panhipopituitarismo, ya que las funciones tiroideas y suprarrenales eran normales.

Hemos citado anteriormente que en la atrofia tubular primaria la secreción de gonadotrofinas en la orina no está elevada sistemáticamente y que tampoco existe siempre ginecomastia.

KLINEFELTER ha supuesto que ha de existir el fallo de una segunda hormona testicular, la inhibina (hormona X), para la aparición de la ginecomastia en el síndrome que lleva su nombre, hormona segregada por las células de Sertoli. La inhibina no tiene solamente el papel de frenar la secreción de las gonadotrofinas, sino

caso citado de síndrome de Klinefelter podría concertarse muy bien la curiosa fórmula hormonal—17-cetoesteroides normales, FSH no aumentado y secreción masiva de sustancias estrógenas en la orina—with la hipersecreción de estrógenos en las excreciones de células de Leydig. En todo caso, no encontramos en nuestros enfermos ninguna sintomatología tumoral (tumor de la corteza suprarrenal) con secreción de estrógenos o una cirrosis hepática; esta última lleva, por fallo de la función metabolizante de estrógenos en hígado, a una ginecomastia. El encontrarse con 17-cetoesteroides aumentados en la orina de este caso, habría también en el sentido de una producción elevada de andrógenos por las excreciones de células de Leydig. También en este caso y en las mismas circunstancias hubiéramos encontrado una explicación de la no elevada secreción de gonadotrofinas en la orina.

Wyss considera, en consecuencia, el síndrome de Klinefelter como una forma especial de una atrofia tubular testicular primaria. Decisivo sería la atrofia primaria y la hialinización de los conductos seminales con azooespermia. Las células de Leydig pueden ser, según el estadio evolutivo de la enfermedad, hipertróficas, normales o atróficas; el estado funcional de las células de Leydig y su producción de andrógenos y estrógenos es decisivo para la cantidad de secreción de gonadotrofinas y de los 17-cetoesteroides en la orina.

Todos estos problemas no están todavía aclaramos; será un privilegio de ulteriores investigaciones, en el terreno de los estudios hormonales, de análisis histológicos e histioquímicos, llevar más luz a esta cuestión tan confusa.

Nuestro trabajo tiene el fin de mostrar cómo en patología se descubren siempre nuevas conexiones y relaciones más profundas. Los casos descritos permiten la conclusión de que en el síndrome de Klinefelter aparecen atrofias musculares y que la distrofia miotónica puede ser acompañada por el clásico síndrome de Klinefelter. De esta manera, un cuadro clínico de la neurología entra en relaciones más estrechas y profundas con uno de la endocrinología.

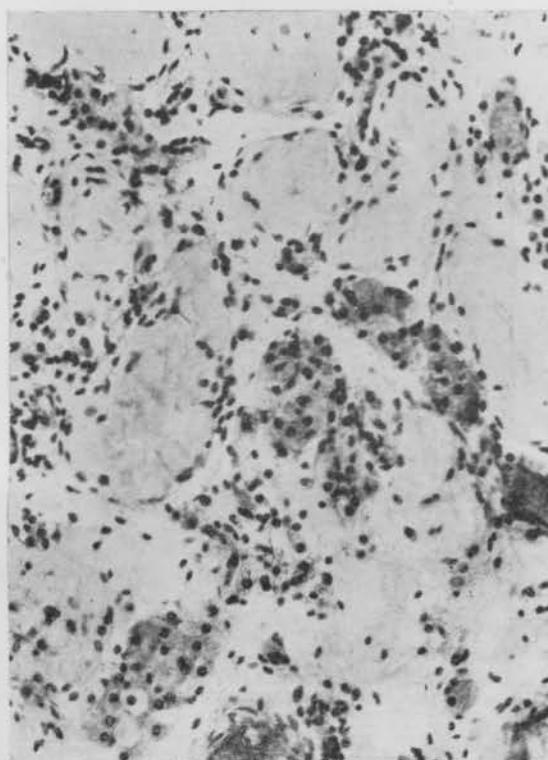


Fig. 9.—Enfermo S. Walter. 1918. Distrofia miotónica. Cuadro histológico de biopsia de testículo (ampliación 200 : 1). Comentarios en el texto.

también impedir la acción androgénica en la glándula mamaria. Cuando se suprime, aparece una elevación de excreción de gonadotrofinas en orina y una ginecomastia. Como la existencia de la inhibina no es segura (HELLER y NELSON, BURT y otros), la opinión de LABHART es que la causa de la ginecomastia en el síndrome de Klinefelter se debería a una producción aumentada de estrógenos en las excreciones de las células de Leydig. Sin embargo, de esta forma quedaría inexplicado el fallo simultáneo de acción inhibidora de las sustancias estrógenas sobre el lóbulo anterior de la hipófisis y con ello el hecho de una excreción aumentada de gonadotrofinas en la orina. LABHART piensa en la posibilidad de que puedan encontrarse sustancias con acción estrogénica, las cuales, sin embargo, no tendrían ninguna acción inhibidora sobre el lóbulo anterior de la hipófisis. En el primer

BIBLIOGRAFIA

- BENDA, E. CH. y E. M. BIXBY.—J. Clin. Endocrin., 7, 50, 1947.
- BURT, A. G., L. REINER, R. B. COHEN y R. C. SNIFER.—J. Clin. Endocrin., 14, 719, 1950.
- GAUGHEY, J. E. y J. BROWN.—Quart. J. Med., 19, 303, 1950.
- DREYFUS, G., M. ZARA, J. C. SAVOIE y P. LUMBROSO.—Annals of Endocrin., 15, 477, 1954.
- HELLER, C. G. y W. O. NELSON.—J. Clin. Endocrin., 5, 1, 1945.
- HOWARD, R. P., R. C. SNIFER, F. A. SIMMONS y F. ALBRIGHT.—J. Clin. Endocrin., 10, 121.
- JAKOBSON, E. W., A. L. SCHULTZ y J. ANDERSON.—J. Clin. Endocrin., 15, 80, 1955.
- KLINEFELTER, H. F., E. C. REINFENSTEIN y F. A. ALBRIGHT.—J. Clin. Endocrin., 2, 615, 1942.
- LABHART, A.—Schweiz. Med. Wschr., 85, 549, 1955.
- MADDOK, H. G. y H. NOVAKOWSKY.—Dtsch. Z. Nervenheilkde., 172, 128, 1954.
- NADLER, C. S., W. A. STEIGER, M. TRANCELETTI y TH. M. DURANT.—J. Clin. Endocrin., 14, 1437, 1950.
- STANBURY, J. B., R. B. GOLDSMITH y M. GILLIS.—J. Clin. Endocrin., 14, 1437, 1954.
- WYSS, F.—Helv. Med. Acta (en preparación).