

HIPOGONADISMO MASCULINO

ESTUDIO DE CINCO CASOS

VÍCTOR LUCHO CERRUTTI

Es bien conocido el rol que desempeña la glándula genital masculina definiendo los rasgos del hombre y afirmando su personalidad como tal. El creciente interés clínico en el estudio de esta esfera y la escasa publicación que existe en nuestro medio es lo que ha motivado el presente trabajo realizado en el Hospital Obrero de Lima.

El estudio clínico y fisiológico se inicia en realidad a partir de los magníficos estudios del francés Berthold en el año 1849, que demuestra la acción hormonal de las glándulas genitales en experiencias realizadas en animales; luego, los cuadros clínicos derivados de la patología testicular quedaron reducidos solamente al estudio morfogénico y funcional, siendo sólo a partir del presente siglo que se ha logrado un avance insospechado gracias al descubrimiento de los andrógenos y al uso de las modernas técnicas de exploración. En 1953 Laquer y Butendant consiguen aislar la testosterona a partir del tejido testicular. Wettstein y Butendant aclaran su constitución y síntesis parcial. En 1937 Engle y Hotchkiss introdujeron la biopsia testicular, pero no fue mencionada en la literatura hasta el año 1940, cuando Charles W. Charny publicó la primera experiencia de éste método en un grupo de pacientes estériles.

En 1949 Barr y colaboradores iniciaron los trabajos de la determinación del sexo cromosómico, descubriendo la existencia de un cuerpo cromatinico de bordes netos en los núcleos de las células nerviosas de animales hembras. Mas tarde, Moore, Graham y Barr verificaron que

* Este es un resumen de la tesis presentada por el autor para graduarse como Bachiller, en noviembre de 1962, en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

también en el hombre se puede determinar el sexo cromosómico partiendo de la distribución de la cromatina en los núcleos celulares de los diversos órganos, empleando la biopsia cutánea y el frotis de mucosa bucal. Davidson y Smith en 1954 llegaron a la misma conclusión utilizando el frotis de sangre.

El hipogonadismo puede presentarse desde el nacimiento del hombre y en éste caso sería congénito o ingénito, o puede presentarse mas tarde y entonces se llama adquirido; en ambos casos puede ser mínimo, como sucede en algunas andropausias o graves, como en los casos que voy a presentar en éste trabajo y en cuyo estudio anátomo-clínico he abordado sucesivamente la anamnesis del enfermo, su examen clínico, la investigación de la cromatina sexual, las determinaciones hormonales, los datos radiológicos y la biopsia testicular.

MATERIAL Y METODO

Este trabajo ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología del Hospital Obrero de Lima, donde asistí regularmente durante mi internado en el lapso de 1961-1962. Este trabajo comprende dos partes: el primero consta de cinco casos en el cual se ha hecho el estudio clínico endocrino y anatomopatológico respectivo; la segunda parte corresponde a la presentación de la casuística de los casos ocurridos en el período comprendido desde el año 1941 a 1960.

Método.— El método de trabajo empleado en la primera parte de éste estudio consiste en: (a) estudio clínico endocrino; (b) exámenes auxiliares para determinar la función hipofisaria, tiroidea, suprarrenal y gonadal; (c) estudio histopatológico.

La función hipofisaria se estimó por medio del dosaje de gonadotrofinas urinarias. Para explorar la función tiroidea se determinó los lípidos en sangre, el metabolismo basal y el estudio del Iodo radioactivo (captación de Iodo radioactivo, determinación del Iodo proteico radioactivo, índice de saliva y coeficiente de reducción). Para el estudio de la función suprarrenal se efectuó la prueba del agua R. K. P., el test de Thorn y el dosaje de 17-cetosteroides antes y después de A.C.T.H. La función gonadal se investigó con el espermatograma, la determinación de la cromatina sexual en sangre periférica y la biopsia testicular. Se efectuó, además, el estudio radiográfico del cráneo en especial de silla turca, se determinó la edad ósea y las alteraciones de calcificación en columna vertebral y, rutinariamente, se solicitó hemograma, reacciones serológicas, velocidad de sedimentación y radiografía de pulmones. To-

dos éstos exámenes fueron realizados en los respectivos servicios del H.O.L. Fundamentalmente los exámenes auxiliares que estuvieron a mi cargo fueron:

a) Dosaje de gonadotrofinas urinarias utilizando el método de Klinefelter (23).

Espécimen: tres cuartos de orina fresca de 24 horas, representando el equivalente de 16 horas, mantenida sin preservar o con el agregado de 2 grs. de cristales de sulfanilamida.

Preparación del material y técnica.— Si la orina es alcalina, agregar ácido acético concentrado hasta obtener acidez. Agregar 1 gr. de cloruro de sodio por cada 100 cc. de orina. Agregar 4 volúmenes de alcohol etílico 95%. Dejarlo en la refrigeradora hasta que se forme el precipitado. Extraer por sifonaje el líquido sobrenadante y recoger el precipitado en un tubo de centrifuga. Lavar el precipitado con 50 cc. de éter y centrifugar. Secar el precipitado tres veces con 10 cc. de agua (el precipitado debe permanecer 30 minutos en el agua cada vez que se repite la operación). El líquido se coloca en una bolsa de celofán. Dializar por 4 horas a través del agua (de la canilla). Reprecipitar utilizando 0.1 gr. de cloruro de sodio y 4 volúmenes de alcohol. Centrifugar y lavar con 20 cc. de éter. Secar el precipitado en un desecador al vacío. Puede entonces conservarse. Dilución: el precipitado se disuelve en 11 cc. de agua destilada. Sin diluir equivale a 6.6 u.r. por prueba. Las sucesivas diluciones con iguales cantidades de agua destilada representan los títulos siguientes: 13.2; 26.4; 52.8 etc. Prueba: se utilizan ratones de 18 a 21 días de nacidos, dos animales por cada dilución. Se inyectan 2.5 cc. a razón de 0.5 cc. en cinco dosis durante tres días. Los ratones se sacrifican a las 24 horas de finalizada la última inyección. Interpretación: el test. se considera positivo cuando se observa agrandamiento uterino. El útero pesa normalmente menos de 7 mgrs. El agrandamiento de los ovarios y la apertura de la vagina son signos de positividad del test .

b) Determinación de la cromatina sexual en sangre periférica. Este procedimiento se basa en la demostración microscópica de las estructuras específicas del sexo en los núcleos de los leucocitos neutrófilos (8) (21). Es necesario obtener frotis de sangre ni muy gruesos ni muy delgados y que contengan un número suficiente de neutrófilos. La coloración se hace según el método de May-Gruwald-Giemsa. Los apéndices nucleares que interesan para la diferenciación del sexo se encuentran sobre todo en los neutrófilos de núcleo segmentado, a veces se observan también en los bastoncitos y en los eosinófilos pero, por ser poco

Tabla Nº 1. Caracteres clínicos de cinco casos de Hipogonadismo Masculino

Edad y Casos	Motivo de Consulta	Medidas	Vellosidad	Genitales	Laringe	Piel
Número 1 26 años	Hallazgo clínico	Eunucoides	No tiene	Infantiles	Voz infantil	Aspecto alabastrino
Número 2 35 años	Hallazgo clínico	Eunucoides	Escasa	Infantiles	Voz algo atiplada	Aspecto alabastrino
Número 3 32 años	Esterilidad obesidad	N	Escasa	Pene normal T. D. pequeño	Voz normal	Úlceras varicosas
Número 4 29 años	Esterilidad	N	Escasa	Pene normal testes pequeños	Voz normal	Normal
Número 5 25 años	Ginecomastia	N	Escasa	Testes blandos	Voz normal	Normal

Tabla Nº 2. Datos de Laboratorio en cinco años de Hipogonadismo Masculino

Casos	Crom. Sexual	Hipofisis D.jc. Gonad.	FUNCION TIROIDEA					FUNCION SUPRARRENAL			Función Gonadal: Espermatogr.
			Colestr. mgr. %	MB	Captac. I 131	Íodo Pt. Radioact.	Índice Convers.	Índice Saliva	17-Cetos mgr. %	Test Thorn	
Núm. 1	(—)	6.6 u.r.	240	-10%	17 %	0.08%	21.5%	114	81%	N	No eyacula
Núm. 2	(—)	6.6 u.r.	175	-6%	26 %	0.08%	48 %	98	50%	N	Azoospermia
Núm. 3	(—)	52.8	200	-27%	34.1%	0.06%	10.1%	80.3	69%	N	Azoospermia
Núm. 4	(—)	12.6	220	-4%	43 %	0.03%	50 %	33	72%	N	Azoospermia
Núm. 5	(—)	52.8	220	+7%	37 %	0.05%	15.5%	172	89%	N	Azoospermia

Tabla Nº 3. Resultados de la biopsia testicular en cinco casos de Hipogonadismo Masculino

Casos	Tubulís		Epitelio germinal	Células de Sertoli	Células de Leydig
	Tamaño	Delgadez de las paredes			
Número 1	Menor diámetro que lo normal	Normal	Espermatogonios Algunos espermatoцитos de 1er. orden	Normal	Focos de C. de Leydig inmaduras
Número 2 (*)	Menor diámetro que lo normal	Ligera esclerosis tubular	Detención de la espermatogénesis — 20% con espermio — génesis	Normal	Inmaduras
Número 3	No se practicó la biopsia por negativa del paciente				
Número 4	Normal	Ligera esclerosis tubular	No hay	Normal	Normal
Número 5	Menor diámetro que lo normal	Esclerosis tubular	No hay	Algunas	No hay

(*) Después de tratamiento con coriogonadotrofinas.

numerosos, no desempeñan sino un papel accesorio para el diagnóstico. Para el diagnóstico, el apéndice mas distintivo es el tipo A "palillo de tambor" "drum sticks" o de gota suspendida "hanging-drop-form", estos apéndices de estructura generalmente homogénea y fuertemente coloreados están unidos a un segmento de núcleo por un delgado filamento de cromatina y son constantes en forma y tamaño. El tipo "B" en forma de nódulo sesil con iguales características a los anteriores, pero lo que les diferencia es que el tipo "B" no está unido al núcleo por un filamento de cromatina. El tipo "C" en forma de bastoncito, en gancho, en filamento, son mas pequeños y tienen de común que se pueden observar en una célula e incluso en la misma que tiene un tipo A o B. La interpretación se hace examinando 500 neutrófilos. Cuando la suma de los tipos A más B es igual a 6 se concluye cromatina positivo, si la suma es inferior cromatina negativo, en el primer caso corresponde a sexo genético femenino y en el segundo caso a sexo genético masculino.

c) La biopsia testicular: según la técnica de Charny (7) el escroto es preparado, rasurado y secado. Después de la aplicación de un antiséptico de la superficie anterior del testículo se infiltra con una solución al 1% ó 2% de procaína. Una incisión de 3 cms. es trazada justo lateral al rafe medio escrotal porque esa área tiene un mínimo de suplencia sanguínea. Cuando la capa parietal vaginal del escroto es abierta el testículo es expuesto a través de la superficie de incisión. Una suave expresión del testículo sirve para exponer una pequeña porción del tejido, el cual es cortado con el escalpelo. La herida testicular es entonces cerrada con sutura interrumpida de catgut 000 ó seda. La incisión escrotal es reparada con sutura interrumpida de catgut 000. Un apósito de colodión es aplicado. Se indica un suspensor que debe usar el paciente 1 ó 2 días.

La preparación de los cortes de la biopsia testicular incluyéndolo en parafina y luego tiñéndola con hematoxilinaeosina.

COMENTARIO

En todo paciente que presente síntomas y signos de hipogonadismo masculino se impone un protocolo de examen que comprende: a) un estudio clínico, b) un estudio de laboratorio y c) un estudio anatómico patológico.

El estudio clínico.— Se realiza mediante una anamnesis cuidadosa y el examen físico en especial de los caracteres sexuales.

En la anamnesis se tendrá presente si han habido alteraciones en la aparición de las diferentes etapas del desarrollo sexual. Es bien sabido que la pubertad en nuestro medio aparece a los 12 ó 13 años y que ésta se caracteriza por un aumento de las dimensiones del escroto que se pliega y pigmenta, aumento del volumen testicular, crecimiento del pene, aumento de la próstata, aparición del vello pubiano y axilar,

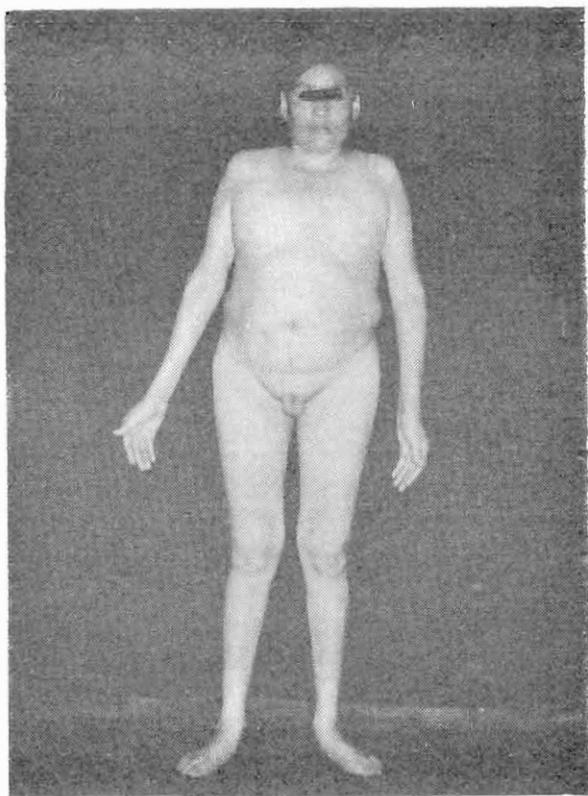


Fig. 1.— H. S. B. 26 años. Eunocoidismo idiopático. Caso típico. Obsérvese la longitud de las extremidades. Falta de ginecomastia. Falta de barba. Ausencia de vello pubiano. Genitales de aspecto infantil. Pies planos y genu valgus.

cambio de la voz, posteriormente nacen los pelos androgénicos en los miembros, cuerpo y luego en la cara.

Otras veces los individuos ya han completado su crecimiento y maduración sexual ,pero consultan por disminución de la libido, este-

rilidad, ginecomastia, obesidad. Los caracteres sexuales primarios permanecen normales a diferencia de los caracteres sexuales secundarios que se modifican ligeramente. Estos datos nos servirán para establecer si el comienzo de la afección fue pre-puberal o post-puberal.

Un hecho importante de remarcar en la anamnesis de los hipogonadales pre-puberales es que no sienten el fallo de su función sexual, descubriéndose su afección casualmente, tal como lo observamos en los casos clínicos N° 1 y N° 2.

Cuando el fallo androgénico se produce en el momento de la pubertad o posteriormente, el paciente consulta principalmente por los síntomas que hemos mencionado, como en los casos clínicos Nos. 3 y 4, que consultan por esterilidad y por ginecomastia el caso N° 5.

El examen clínico nos orienta a catalogar a veces en forma definitiva el inicio de la afección. Así, en los dos primeros casos la apariencia clínica externa que presentan es característica de eunucoidismo, más evidente en el primero, donde se aprecian además pie plano y genu valgus (Foto A). Esto concuerda con lo descrito por numerosos autores (2) (22) (42) (43) (45) (32). En cambio la apariencia clínica externa de los tres últimos casos muestra una regresión de los caracteres sexuales secundarios: infiltración de grasa mamaria, disminución de la vello­sidad androgénica y trastornos de la libido (Fotos C y D); debido probablemente al fallo androgénico luego de la pubertad.

Como ya hemos mencionado, la deficiencia pre-puberal de la testosterona conduce al eunucoidismo, como en nuestros dos primeros casos, siendo más manifiesta en el primero que podemos considerarlo como un caso típicamente puro. En el hipogonadismo masculino parece existir una debilidad del tejido de sostén, ello condicionaría la aparición del pie plano y del genu valgus que se observa en el primer paciente.

En el segundo paciente a la edad de 23 años observamos alteraciones del desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios, sin embargo, debido al efecto del tratamiento a base de gonadoestimulinas y testosterona que recibió, mejoraron sus alteraciones, verificamos así: cambio de la voz de tono agudo a tono grave, la aparición de bozo, luego de bigotes, vello pubiano, vello axilar, su carácter se tornó más agresivo.

El caso clínico N° 3, consulta por esterilidad y sobrepeso, tiene sus genitales con testículo derecho hipoplásico y un testículo izquierdo de volumen más o menos normal, blando, con un nódulo en cabeza del

epidídimo. La presencia de una sola glándula genital funcionante es suficiente para la aparición de los caracteres sexuales.

En los dos casos restantes se observa una regresión de los caracteres sexuales, pero sin ser manifiesta. Llama la atención en el último caso la presencia de ginecomastia que es un signo de hipogonadismo en los portadores de insuficiencia testicular primaria, su patogenia es muy amplia, en los hipogonadales Klinefelter y col. (20) la explican suponiendo la existencia de una hormona testicular segregada por las células de Sertoli, la inhibina, u hormona X que inhibiría la producción de gonadotrofinas hipofisarias que actúan sobre el desarrollo mamario, la falta de inhibina daría lugar a la formación de ginecomastia.

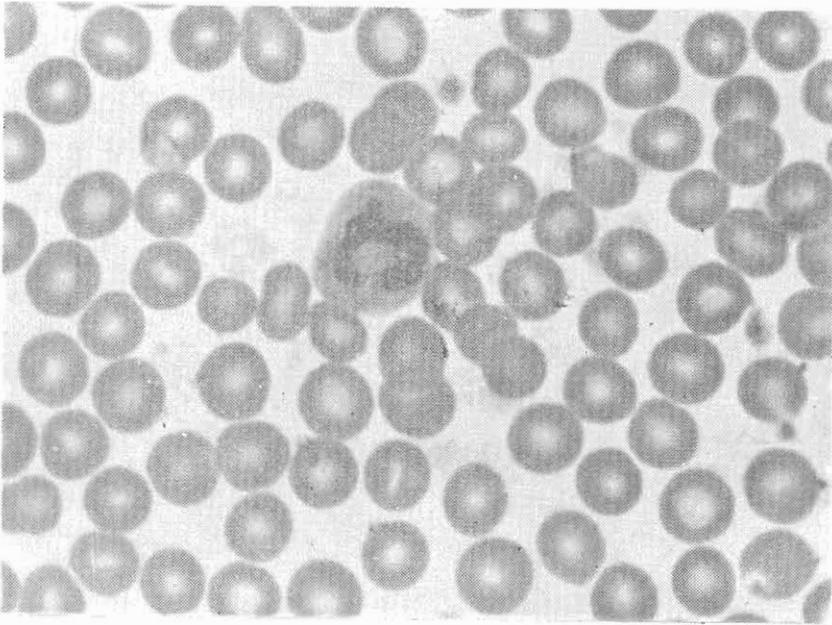


Fig. 2.— Examen microscópico. Frotis de sangre. Se aprecia un leucocito polimorfonuclear con cromatina sexual de tipo "B" y uno de tipo "C".

El estudio de laboratorio en estos pacientes lo realizamos mediante la determinación de: (a) sexo genético por medio de la cromatina sexual y (b) el estudio de la disfunción glandular.

La cromatina sexual positiva en un paciente con ginecomastia testículos pequeños, con valores de gonadotrofinas altos, que acusan esterilidad, apoyan el diagnóstico de Síndrome de Klinefelter (19) (20) (35),

Nosotros hemos practicado la determinación de la cromatina sexual en todos los pacientes, el resultado ha sido cromatina negativa, ello nos aleja la posibilidad de que exista una disgenesia gonadal.

El estudio de la disfunción glandular comprende el estudio sistemático de la hipófisis y de las glándulas reproductivas por la misma.

La hipófisis anterior inicia y mantiene la actividad de la gónada masculina, tanto en lo referente a la espermatogénesis, como a la función incretora, (15) a su vez la producción de esteroides gonadales regula la actividad hipofisiaria.

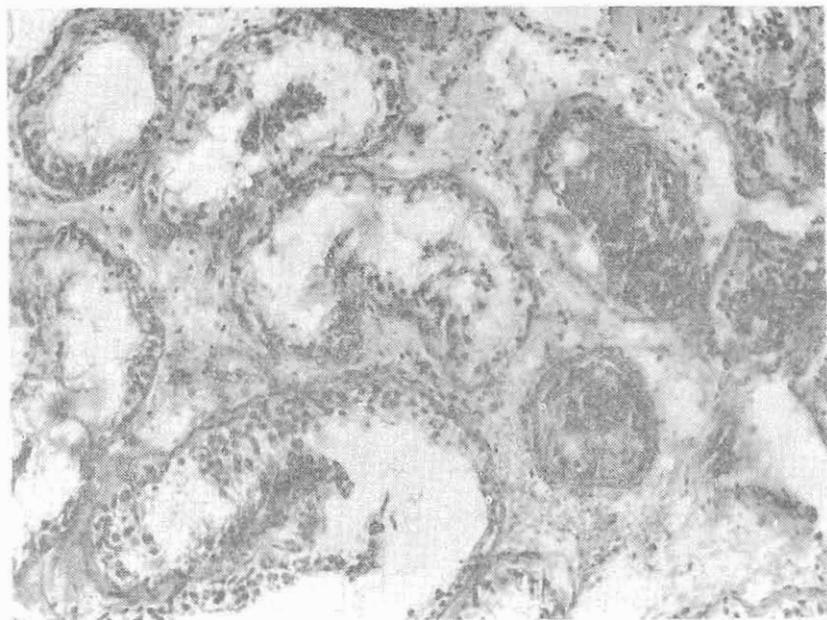


Fig. 3.— Biopsia testicular. H. O. L. N° Lab. 61-2475. Tubos seminíferos con detención de la espermatogénesis. Células de Sertoli normales. Tejido intersticial con células de Leydig inmaduras. Diagnóstico: Testículo pre-puberal.

Posteriormente debemos correlacionar las alteraciones gonadales que puedan presentar estos enfermos con el funcionamiento de las diversas glándulas endocrinas. En este campo la Bioquímica ha contribuido enormemente a la comprensión de las alteraciones responsables del desarrollo del hipogonadismo en el varón. La producción de las hormonas sexuales está regulada por la hipófisis; esta glándula es la que da lugar entre otras a la secreción de hormonas gonadotróficas (FSH,

u hormona estimulante folicular, LH, u hormona luteinizante) y a la hormona adrenocorticotropa (A C T H). La FSH en el varón actúa sobre las células espermatogénicas de los túbulos seminíferos, la LH sobre las células de Leydig produciendo hormonas androgénicas, principalmente la testosterona y la A C T H actúa principalmente sobre la zona fasciculada de la glándula suprarrenal y su acción, aunque menos intensa, sobre las células de la zona reticular, produciendo secreción de esteroides androgénicos que tienen un efecto masculinizante mucho menor que la testosterona.

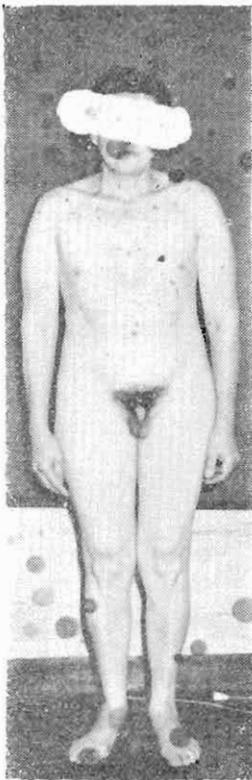


Fig. 4.— R. B. G. 35 años. Eunucoidismo idiopático. Ausencia de barba. Presenta bigotes. Vello pubiano de distribución feminoide. Genitales de aspecto infantil. Ha recibido tratamiento a base de gonadostimulinas y testosterona desde la edad de 23 años.

La determinación de las gonadotrofinas urinarias es prueba básica para la clasificación de los hipogonadismos, los valores altos se observan en los hipogonadismos primarios y los valores bajos o ausentes en los hipogonadismos secundarios (22) (45).

Con relación al resultado del dosaje de gonadotrofinas, en los dos primeros casos clínicos se halló valores por debajo de lo normal (menos de 6.6 u.r.), en el tercero y quinto caso clínico, valores por encima de lo normal (más de 52.6 u.r.), en el cuarto caso clínico resultado normal (más de 12.6 u.r.); estas cifras nos dan una pauta para clasificarlos dentro de la respectiva clasificación descrita.

Luego hemos estudiado las glándulas regidas por la Hipófisis. En primer término la glándula Tiroidea. LABMART dice que la influencia ejercida por la hormona tiroidea sobre la función testicular es de tipo inespecífico, ya que los trastornos metabólicos de la hipotireosis y de la hipertireosis pueden ocasionar trastornos de la espermatogénesis y, eventualmente, de la función incretora. Para un grupo de investigadores (10) que hicieron un estudio en seis pacientes hipotiroideos con hipogonadismo, basándose en los hallazgos clínicos, hormonales e histológicos, suponen que la insuficiencia gonadal es probablemente debida a una deficiencia de gonadotrofina pituitaria secundaria a una deficiencia tiroidea.

El estudio de la función tiroidea en nuestros casos clínicos evaluado mediante el dosaje de colesterol, la determinación del Metabolismo Basal y el estudio del Iodo radioactivo en cada uno de los pacientes nos muestra valores dentro de los límites normales. Sin embargo, es preciso anotar que en un solo caso se halló Metabolismo Basal disminuído (-26%); este hecho se observa en los hipogonadales debido a que la disminución del metabolismo de las proteínas provoca una disminución del MB. Se trata de un hipometabolismo sin hipotireosis. El estudio de la función suprarrenal se realizó con los dosajes de los 17 cetosteroides en orina antes y después de administrar A C T H, el test de Thorn y la prueba del agua de R.K.P. En los dos primeros pacientes los resultados de los 17 cetos se hallan en el límite mínimo normal.

En pacientes portadores de eunucoidismo Tillinger, Sniffen R. C. y col. (45) (40), han encontrado valores bajos de gonadotrofinas y de 17 cetosteroides, lo que está en concordancia con nuestros hallazgos en los dos primeros pacientes; en cambio en pacientes portadores de insuficiencia testicular primaria los valores de gonadotrofinas se hallan altos (22) (43) (45), como hemos verificado en dos de los tres últimos pacientes.

El estudio de la función gonadal se complementa mediante el espermatograma y la biopsia testicular. Se verificó que esta función estaba gravemente alterada, así, el primer caso no presentó eyaculación, teniendo el antecedente de que nunca había presentado emisión

de semen; en los demás casos el espermatograma reveló azoospermia. Con este resultado aislado se establece la hipótesis de que ello se podría atribuir a una obstrucción de las vías excretoras, a una ausencia congénita de las mismas, a una insuficiencia testicular secundaria por déficit de gonadostimulinas o a una alteración primaria testicular, es por eso que se solicita la biopsia testicular, la cual dilucida este problema como veremos mas adelante al discutir el estudio de la histología testicular.

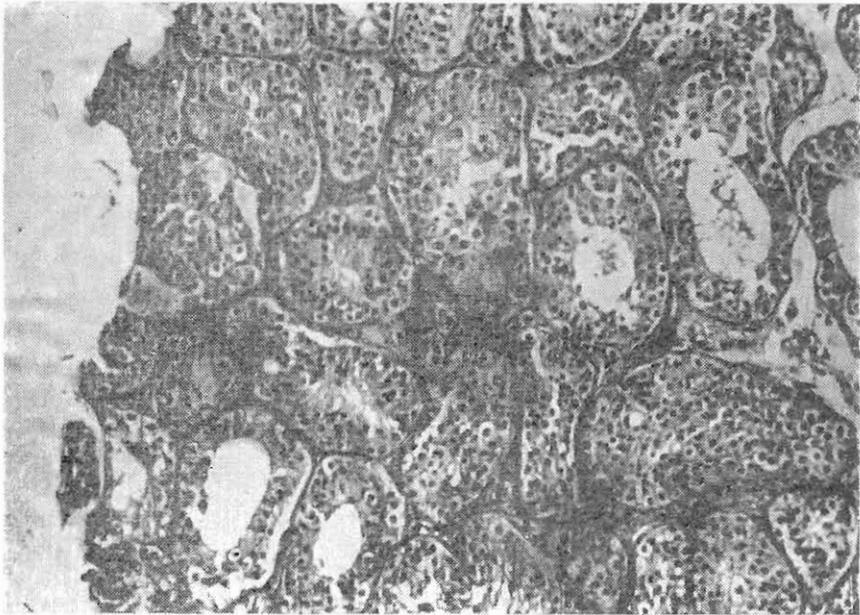


Fig. 5.— R. B. G. Biopsia testicular. H. O. L. N° Lab. 62-1896. Túbulos con disminución del diámetro tubular. Células de Sertoli normales. Detención de la espermatogenesis. Fibrosis peritubular. Tejido intersticial representado por escasas células de Leydig inmaduras. Diagnóstico: Testículo pre-puberal.

En los hipogonadales se realiza el estudio radiográfico de la hipófisis observándola a través de los caracteres de silla turca: caso de silla turca hipoplásica, o deformada en caso de tumores y ante sospecha de esto, lógicamente, se tendrá que concluir con los exámenes especializados para este fin con el E.E.G., estudio de líquido C.R., la arteriografía, la pneumoencefalografía, estudio de campo visual, etc. Diversos investigadores (39) (40) (45) han encontrado la causa del síndrome

hipogonadal en tumores hipofisarios y en nuestros pacientes no hemos encontrado alteración de la silla turca.

Asimismo, se han practicado radiografías de columna vertebral para detectar signos de osteoporosis. Es bien sabida la acción anabólica de la testosterona, su deficiencia provoca alteraciones a nivel óseo, así Nowakowski (citado por Labhart) encontró 10 veces la osteoporosis en 26 hipogonadales; nosotros lo hemos hallado en tres de los cinco casos estudiados.

Se han practicado radiografías de manos y pies para determinar edad ósea. En pacientes con eunuoidismo se aprecia que los cartílagos de conjunción no han soldado lo que da lugar a un mayor crecimiento en longitud, atribuyéndose como una de sus causas la insuficiencia incretora gonadal. En nuestros pacientes hemos verificado signos de madurez ósea.

Haciendo un balance de los resultados obtenidos con el examen clínico, las pruebas de laboratorio y el estudio radiográfico, podemos concluir que los dos primeros pacientes son portadores de una insuficiencia testicular secundaria (hipogonadismo hipogonadotrofo) y los tres últimos de una insuficiencia testicular primaria (hipogonadismo hipergonadotrofo).

A los del primer grupo se les ha catalogado como que padecen de un eunuoidismo idiopático por déficit selectivo de gonadotrofinas. La causa del fallo gonadotrofo pre-puberal es completamente desconocida, por lo que se han formulado numerosas hipótesis, desde luego no se han encontrado la falta de células basófilas que producen estas hormonas por lo que se ha supuesto existiría deficiencia de un sistema enzimático necesario para la formación de gonadotrofinas o alguna alteración en el mecanismo de secreción. Hasta que el tejido pituitario pueda ser obtenido y examinado citológicamente y fisiológicamente el fallo de la función pituitaria en estos casos permanecerá desconocido (2).

En los tres pacientes con insuficiencia testicular primaria la biopsia testicular permite encuadrarlos mejor dentro de la clasificación descrita.

Anatomía Patológica.— La biopsia testicular es una ayuda importante y frecuentemente de crucial información en pacientes con desórdenes hormonales masculinos y en problemas de esterilidad. Sin embargo, este examen se ve dificultado muchas veces porque los pacientes no aceptan este procedimiento por tener prejuicios, no obstante, desde que el daño que se ocasiona al testículo es mínimo, este proce-

dimiento ha sido usado ampliamente en varones para evaluar la función testicular.

En hipogonadismo hipofisiario las biopsias testiculares han sido reportadas por Nelson W. O. (1953), Sniffen R. C., R. P. Howard and Simmons (1954), Albert o Underdahl (1955), Karl Gunnar Tillinger (1957), (31)

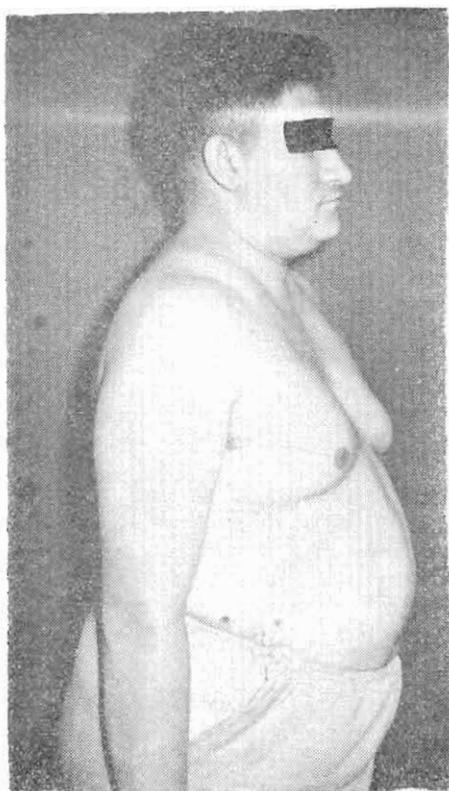


Fig. 6.— C. S. P. 32 años. Insuficiencia testicular primaria. Vista de perfil se aprecia pseudoginecomastia.

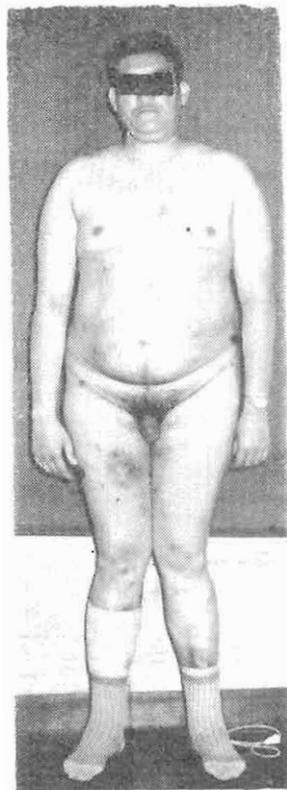


Fig. 7.— Toro C1. Visto de frente el mismo paciente. Ausencia de barba y bigotes. Genitales: pene normal. Testículo derecho pequeño. En miembros inferiores se aprecia úlceras varicosas.

(39) (40) (1) (45). El material mas grande corresponde a Nelson (1953), quien practicó la biopsia en 148 pacientes con eunucoïdismo. El cuadro testicular de este tipo de hipogonadismo muestra amplia variación. Es-

to puede depender, de un lado, en el tiempo de inicio con recuerdo a la pubertad y, de otro lado, en el tipo y grado de insuficiencia de la secreción de gonadotrofinas.

Normalmente la maduración de los testículos en la pubertad es iniciada por la estimulación gonadotrófica. Si esta estimulación está perdida o disminuída, la maduración del proceso no tendrá lugar o pro-

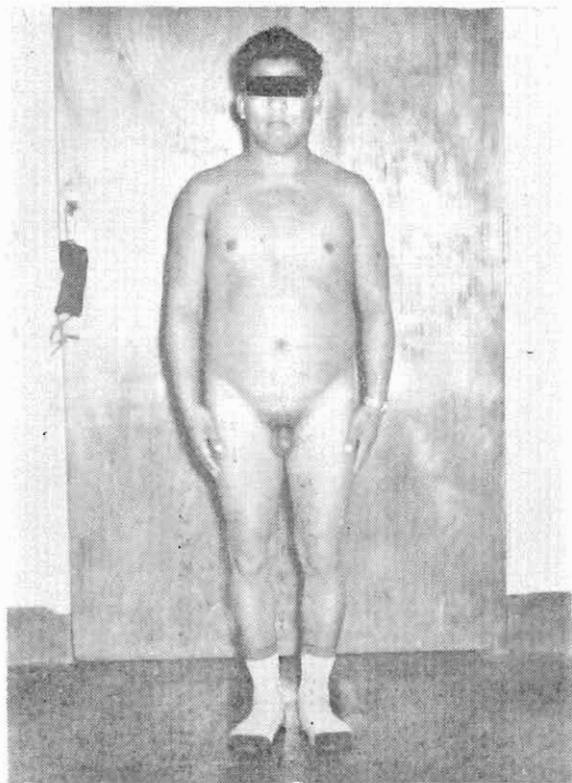


Fig. 8.— S. G. B. 29 años Insuficiencia testicular primaria. Visto de frente: normosómico. Ausencia de barba y bigotes. Vello pubiano de distribución feminoide. Genitales: pene normal. Testículos pequeños.

cederá solo lentamente, el resultado será un tejido testicular correspondiente al encontrado en pacientes jóvenes. Si de otro lado la estimulación gonadotrófica no está disminuída, hasta que la completa maduración testicular ha sido alcanzada, la biopsia exhibirá cambios regresivos. Finalmente, los hallazgos histológicos indicarán una posible dife-

renciación en dos tipos de falla gonadotrófica, una, causando un relativo daño a los tubulis y el otro al tejido intersticial .

Los cortes histológicos de los dos primeros casos presentan signos de inmadurez, tanto en la línea intersticial como en la línea seminal. Estas imágenes son características de los hipogonadismos hipofisarios pre y sub-puberales. El material de los dos primeros casos permite establecer una correlación entre los hallazgos histológicos y los datos clínicos: los testículos de menor tamaño, el hábito del paciente mostró eunucoidismo, el dosaje de gonadotrofinas ausentes, la excreción

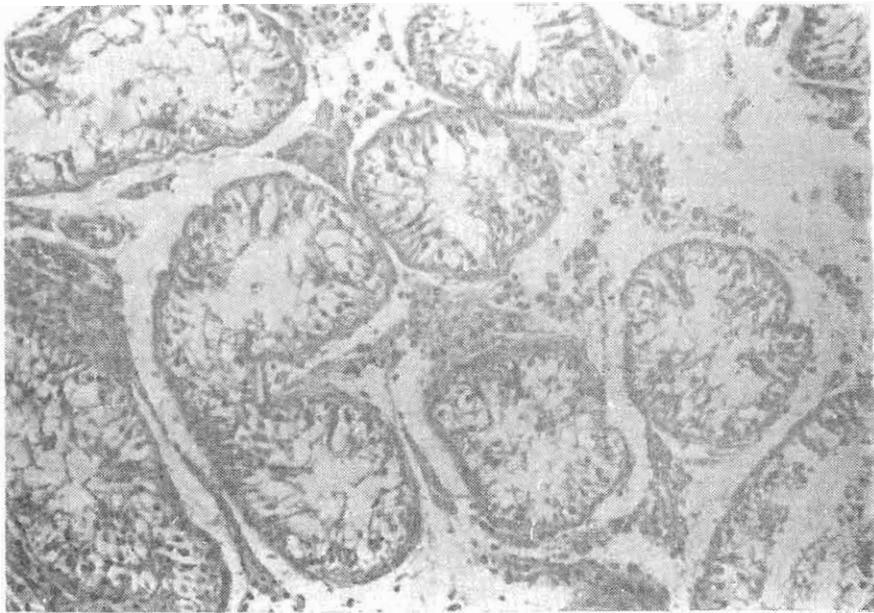


Fig. 9.— S. G. B. Biopsia de testículo. H. O. L. Nº Lab. 62-1782. Túbulos con diámetro más o menos normal. Células de Sertoli normales. Ausencia de serie germinal. Tejido intersticial normal. Diagnóstico: Aplasia Germinal (Síndrome Del Castillo).

de los 17 cetos en el límite inferior, el espermatograma reveló azoospermia; de otro lado la función tiroidea y corteza suprarrenal indican la presencia de las otras hormonas pituitarias.

Tillingner (45) practicó la biopsia testicular en 14 pacientes que tenían hipogonadismo sub-puberal, encontró que en la mayoría de las biopsias la inmadurez se manifestó totalmente, tanto en los túbulis, como en tejido intersticial. El epitelio germinal mostró espermato-genios

y las primeras fases de la espermatogénesis. Semejantes resultados hemos obtenido nosotros. En un caso se practicó la biopsia antes y después del tratamiento con coriogonadotrofinas, observándose después de la terapia una ligera hipoespermio génesis y células de Sertoli diferenciadas. En nuestro caso clínico N° 2, el paciente ha recibido tratamiento a base de coriogonadotrofinas y testosterona, se observó mejoría clínica inmediata y la biopsia testicular realizada después de varios años verifica una moderada hipoespermio génesis y además una fibrosis peritubular. Por otro lado Tillinger ha observado que los túbulis que nunca estuvieron sujetos a la estimulación gonadotrófica, tienen una me-



Fig. 10.— H. C. Z. Biopsia testicular. N° Lab. 62-2736. A menor aumento. Túbulos representados por sombras hialinas. Ausencia completa de espermatogénesis. Tejido intersticial representado por tejido fibroso. Ausencia de células de Leydig. Diagnóstico: Fibrosis total del Testículo.

nor tendencia a desarrollar esclerosis tubular que aquellos que están sujetos a tal estimulación, esto se observa en el primer caso.

El corte histológico del caso clínico N° 4, muestra túbulis con ausencia del epitelio germinal y revestido de células de Sertoli, pared tubular normal y el tejido intersticial muestra en su totalidad apariencia normal. La célula de Sertoli del túbuli se reconoce primariamente por

su núcleo. El núcleo es ovoide y tiene un nucleolo brillante teñido. El citoplasma de la célula de Sertoli es brumoso en la periferie y es tenuemente acidófilo. Las membranas celulares pueden ser distinguidas solamente en la base de las células, el ápex de la célula aparentemente consiste de citoplasma difuso sin una membrana celular definida. La célula de Sertoli es estructuralmente característica entre las células espermato-genéticas del testículo. Este disturbio testicular en el cual hay aplasia de células germinales, fue descrito por Del Castillo y col, en 1947 (6) y llamado síndrome de Del Castillo, mas tarde Nelson introdujo el término de "Sertoli-cell-only" para describir la aplasia germinal



Fig. 11.— H. C. Z. Biopsia testicular. N° Lob. 62-27-36. La misma lámina vista a mayor aumento.

en un testículo maduro. Nelson (30) en una serie de 196 casos en que practicó la biopsia testicular encontró un 35% de aplasia de células germinales. En este síndrome los síntomas endocrinos están usualmente ausentes, las células de Leydig parecen funcionar normalmente. Los pacientes generalmente acuden a la consulta médica por esterilidad. Del Castillo y col. (6), así como R. Weyeneth (46) en la etiopatogenia sugieren la hipótesis de que este síndrome se debería a un transtorno

embrionario del desarrollo por falta de emigración de los gonocitos en la médula del blastoma mesonefrol. En contra de esta opinión está la observación que han hecho varios autores (16) (24) en las autopsias realizadas en Hiroshima y Nagasaki en que el epitelio de los testes estuvo afectado en la mayoría de los hombres que sufrieron suficiente radiación gamma para causar síntomas. Según Labhart el síndrome puede reproducirse en la experimentación animal, usando citostáticos como el milerán y sugiere que esta afección se debe mas a la acción de agentes perjudiciales que a una alteración embrionaria. Para Miller de Paiva (29), este síndrome podría tener un carácter hereditario. En el caso materia de nuestro estudio, el paciente no refiere ninguna causa aparente, que le ocasione el síndrome, pensando más bien, que, probablemente, se debe al transtorno embrionario del que nos habla Del Castillo.

Sniffen R. C.; Howard R. P. y Simmons F. A. (39) en una serie de 19 pacientes con aplasia germinal, no encontraron ninguna causa que pudiera explicar este síndrome.

Es bien conocido que las células germinales son altamente sensibles y que en el curso de muchas enfermedades la actividad espermatogénica pueda deprimirse. Es posible que varias condiciones son capaces de borrar las células germinales y si la espermatogenia es destruida, los testículos presumiblemente pierden su poder de regenerarse. Engle (11) usó el término de aplasia germinal en esta conexión y probó que el cuadro es similar al hallado después de la radiación Roentgen de los testes y en testes criptorquídeos de adolescentes.

El corte histológico del caso clínico N° 5, nos muestra túbulos con completa ausencia de espermatogenesis y el tejido intersticial representado por tejido fibroso con ausencia de células de Leydig. Nelson en 1953, encontró en 196 casos de azoospermia, un 18% de fibrosis testicular. Esta afección es rara y su patogenia es variada, puede ser la etapa final del estado inflamatorio de la orquitis, cualquiera que sea el agente etiológico, malnutrición o caquexia, arterioesclerosis progresiva por disminución de suplencia sanguínea en los viejos, administración prolongada de hormonas femeninas, tales como las usadas en el tratamiento de pacientes con carcinoma de la próstata (33) (36).

Tillinger describió casos similares en pacientes portadores de tumores pituitarios con parhipopituitarismo y en dos pacientes a quienes se les practicó la biopsia testicular después de 4 meses de Hipofisectomía. La atrofia por agotamiento puede seguir a la estimulación persistente producida por los altos niveles de hormona foliculo estimulante.

En nuestro último caso clínico, no encontramos ninguna causa aparente que le ocasione este trastorno, pensando que, tal vez, se debe al alto valor de gonadotrofinas hipofisarias o a factores desconocidos que no han sido estudiados hasta la fecha.

Incidencia en el Hospital Obrero de Lima.— Para conocer la incidencia de este trastorno hormonal en el medio obrero, hemos revisado los archivos correspondientes a la estadística de los pacientes varones hospitalizados en los servicios de Medicina y Cirugía del Hospital Obrero de Lima, desde su fundación hasta el año 1960. Sobre un total de 131,975 pacientes hemos obtenido los siguientes resultados: en el año 1952 un caso de criptorquidea bilateral, el año 1955 cinco casos que fueron catalogados con el término de hipogonadismo masculino desde el punto de vista clínico y en quienes no se llegó a realizar un estudio hormonal completo, ni se les practicó la biopsia testicular; en 1958 un paciente que presentaba un tumor de Hipófisis se le practicó la biopsia testicular, siendo el resultado atrofia de testículo.

El hipogonadismo masculino, consecuencia de alteraciones hormonales puras, es de presentación poco frecuente en la patología médica, así, Labhart en 1957 (22) en la Universidad Clínica de Zurich, de un total de 67,000 pacientes encontró 24 casos de hipogonadismo masculino con exclusión de casos de oligospermia y criptorquismo. Nosotros en el lapso de un año hemos controlado cinco pacientes portadores de hipogonadismo masculino, de los cuales, dos corresponden a insuficiencia testicular secundaria y tres a insuficiencia testicular primaria.

Hoy, con mejores métodos de investigación y el interés puesto por nosotros en continuar estos estudios, nos hace suponer que la incidencia de esta afección es más elevada no obstante su poca frecuencia en la clínica.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

1. Se hace el estudio clínico-endocrino, de laboratorio y de histología testicular, en cinco pacientes portadores de hipogonadismo masculino.
2. La biopsia testicular es un procedimiento fácil e inocuo, que debería incluirse rutinariamente en todo enfermo con síntomas o signos de hipogonadismo,

3. Esta biopsia testicular nos permite no solo confirmar el diagnóstico clínico hipogonadal, sino hace, al mismo tiempo, el diagnóstico histológico, evalúa el pronóstico y orienta la terapéutica racional.

4. Gracias a este temperamento la biopsia nos ha permitido individualizar dos pacientes con testículo pre-puberal, un síndrome de Del Castillo y un caso de atrofia testicular que probablemente en otras condiciones hubieran sido etiquetados con el término genérico de hipogonadismo.

5. Igualmente consideramos que el estudio de la cromatina sexual debe ser realizado sistemáticamente en todo enfermo con endocrinopatía testicular, teniendo en cuenta los nuevos conceptos genéticos.

6. En nuestros casos la determinación de la cromatina sexual mostró concordancia con el fenotipo.

7. La incidencia de esta afección es aparentemente poco frecuente, debido a que buen número de estos enfermos son incluidos en entidades clínicas diferentes (Psiquiatría, Neurocirugía, etc.), ya que las biopsias y los frotis no se hacen en esos servicios rutinariamente.

8. Nosotros consideramos que esta infrecuencia de hipogonadismo en nuestro medio, deberá modificarse a medida que la exploración biopsica y genética sea un medio de rutina incorporado a la práctica hospitalaria y de consultorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Albert, A., L. O. Underdhal, L. F. Greene and N. Lorens: Male hypogonadism. VII The testis in partial gonadotrophic failure during puberty. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 30:31 (1955).
2. Alvarez Ceca, M.: Las insuficiencias gonadales en el hombre. Edit. Científico-Médica. Madrid, 1957.
3. Allan Frank, D.: Essentials of Human Embriology. New York. Oxford University Press. 1960.
4. Arey Leslie, B.: Developmental Anatomy. Fifth Edition. W. E. Saunders Co. Philadelphia and London, 1948.
5. Burgos, Mario H.: Contribución al estudio de la ultraestructura testicular. El Día Médico. Nº 81, Oct. 1961.
6. Castillo, E. B. del A.: Trabucco and F. de la Balze: Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cell. J. Clin. Endocrin. 7:493, 1947.
7. Chamy, Charles W.: Testicular biopsy. Its value in male sterility. J. Amer. Med. Assoc. 115:1429, 1940.
8. Davidson, W. M. and Smith, D. R.: A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes. Brit. M. J., 2:6, 1954.

9. De La Balze F. M. D., Mancini R. M. D., Arrillaga F., Andrade J., Vilar O., Gurtman A., and Davidson O.: Puberal maturation of the normal Human Testis. A histology study. *Jour. Endocrin.* 266-285, 1960.
10. De La Balze F. M. D., Arrillaga F., Mancini R., Janckes M., Davidson O., and Gurtman A.: Male hypogonadism in Hypothyroidism: a study of six cases. *J. clin. Endocrin. and Metab.* 22:212, Feb. 1962.
11. Engle Earl, T.: Testis biopsy in infertility. *J. of Urol.* 57:789, 1947.
12. Ford C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., de Almeida, J. C., and Brigg, J. H.: A sex chromosome anomaly in a case of General Dysgenesis. *Lancet*, 1:711, 1959.
13. Grumbach M. M., Blanc A. W., and Engle T. Earl: Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorders: relationship to true hermaphroditism and to Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 17:703, 1957.
14. Guard R. Hormez, M. D.: A new technic for differential staining of the sex chromatin and the determination of this incidence in exfoliated vaginal epithelial cells. *A. J. Clin. Pat.* 32:145, 1959.
15. Heller, C. G., and Nelson, W. O.: Evidence that chorionic gonadotrophic hormone stimulates human Leydig-cell function and maturation and that purified follicle-stimulating hormone stimulates spermatogenesis. *J. Clin. Investigation.* Vol. XXV, 25-915, 1946.
16. Hempelmann, L. H. Lisco and J. G. Hoffman: The acute radiation syndrome: a study of nine cases and review of the problem. *Ann Int. Med.* 36, 279, 1952.
17. Jacobs, P. A. and Strong, J. A.: A case of Human Intersexuality Having a possible XXV sex-determining mechanism-Nature. London. 183:302, 1959.
18. Jacobs, P. A., Baikie, A. G., Court Brown, W. M., and Strong, J. A.: The somatic chromosomes in Mongolism, *Lancet*, 1:710, 1959.
19. Jackson W. P. U., Shapiro B. G., Uys C. J., and Hoffenberg R.: Primary Male hypogonadism with female nuclear sex. *Lancet* Oct., 27, 1956.
20. Klinefelter, H. F., E. C. Reifenstein and F. Albright: Syndrome characterized by ginecomastia, aspermatogenesis, without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol.* 2, 615, 1942.
21. Kosencw W., Munster: Determinación del sexo por medio de los caracteres del núcleo de los leucocitos. *Triángulo.* Vol. II, 8 Marz. 1957.
22. Labhart Alexis: *Clínica de las Secreciones Internas.* Edit. Científico Médica. Barcelona, 1958.
23. Lawson Wilkins E.: *Transtornos endocrinos. Ensayo de la hormona foliculo estimulante.* 48, 50, 1956.
24. Le Roy, C. U.: Medical sequelae of atomic bomb explosion. *J.A.M.A.* 134, 1143, 1947.
25. Marberger, E., Bocadoella, R. A., and Nelson, W. D.: Oral smear as a method of chromosomal sex Detection. *Proc. Sec. Exper. Biol. & Med.*, 89:488, 1955.
26. Maximon Alexander A. and Bloom William: *Histology.* Seventh Edition. W. Saunders C. 1957.
27. Morros Rodríguez J., J. A. Sánchez Martín y F. Arrieto Alvarez: Sobre un caso de Síndrome de Klinefelter. Concepto actual y discusión de los factores patogénicos. *Notas Clínicas.* 343-347, 1960.

28. Moore, K. L., Graham, M. A., and Barr, M. L.: The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skip biopsy. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 96:641, 1953.
29. Miller, L. de Poiva: Caracter familiar da síndrome da Aplasia germinativa. Nova classificação dos hipogonadismos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Vol. 5, 131, 140, 1955.
30. Nelson W. O.: Interpretation of biopsy testicular. *J.A.M.A.* 151:449-454, 1953.
31. Nelson W. O.: Some problems of testicular function. *J. Urol.* 69, 325, 1953.
32. Pascualini R.: Los síndromes de insuficiencia testicular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia*. 4:77, 1954.
33. Pashkis, Rokoff, Cantarow: *Clínica Endocrinología*. Edit. Interamericano. 1955.
34. Patten, B. M.: *Embriología Humana*. Tercera edición. Edit. El Ateneo. 1960.
35. Plunkett Earl and Barr M. L.: Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally with chromatin positive nuclei. *Lancet* Oct. 27, 1956.
36. Robbins Stanley L.: *Textbook of Pathology with clinical Application* Saunderson Co. & London, 1962.
37. Ryan Robert J.: *Hipogonadismo masculino*. Monografía médica mensual. Chicago Illinois, E.U.A. May. 1961.
38. Sniffen R. C. and F. A. Simmons: The testis II The abnormalities of spermatogenesis. Atresia of the excretory ducts. *Arch. of Path.* 50, 258 (1950).
39. Sniffen R. C., Howard R. P. & Simman F. A.: The testis III Absence of germ cells: sclerosing tubular degeneration "Male climateric". *Arch. Path.* 51, 293, 1951.
40. Sniffen, R. C., R. P. Howard and F. A. Simmons: The testis IV Idiopathic eunuchoidism with low FSH testicular changes secondary to lesions in or near the pituitary and secondary to stragen therapy. *Arch. of Path* 57, 464 (1954).
41. Stewart, J.S.S.: Medullary Gonadal Dysgenesis (chromatin positive Klinefelter's Syndrome). A genetically Determined Condition with Eunuchoid Measurements but early Epiphyseal Clousure, *Lancet*, 1:1176, 1959.
42. Sánchez Martín J. A.: Hipogonadismo en el varón y biopsia de testículo. *Rev. Clínica Española* 65 (2) 30 abril 1957.
43. Svend G. Jchsen: The management of male hypogonadism. *Acta endocrinológica*. Supplementum 66. Copenhagen, 1962.
44. Tjio, J. H., and Puck, T. T.: Genetics of somatic Mammalian Cells *Exper. Med.*, 108:259, 1958.
45. Tillinger, Karl Gunnar: Testicular Morphology. *Acta endocrinológica*. Supplementum 30. Copenhagen, 1957.
46. Weyeneth Richard: O valor de biopsia do testículo no julgamento da esterilidade masculina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia*. Vol. IV-1954.
47. Zubiate M.: Ginecomastia. *Anales del Hospital Militar Central*. Año 1; Nº 1, 537, 1959.