

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**ALTERACIONES ENDOCRINAS TESTICULARES
DURANTE LA PUBERTAD Y ADOLESCENCIA ***

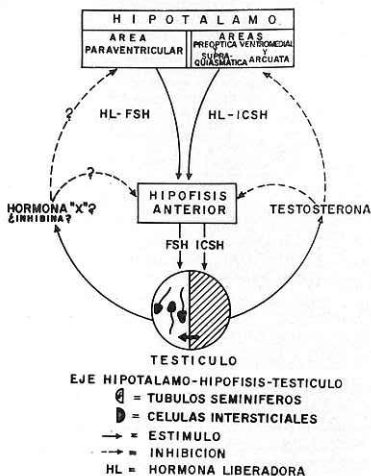
EZEQUIEL LÓPEZ-AMOR ‡

Se describen los factores que regulan el desarrollo testicular durante el crecimiento. Se hace relación de sus principales trastornos, y de las bases del diagnóstico diferencial. Se hace hincapié en los errores de concepto diagnósticos y terapéuticos que con mayor frecuencia ocurren en este campo.

Desde los estudios de Jost,¹ se sabe que la diferenciación fenotípica del feto en sentido masculino requiere de la presencia de tejido testicular, puesto que la castración del feto macho durante las primeras semanas de la vida intrauterina va seguida del desarrollo de los conductos de Müller con la consiguiente aparición de útero y trompas. Existen signos que sugieren que el testículo fetal inhibe local y no humoralmente a dichos conductos, pues sólo en el lado castrado ocurre la diferenciación en sentido femenino, con o sin la presencia de ovarios. Por otra parte, es

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 20 de octubre de 1971.

‡ Instituto Nacional de la Nutrición.



1 Esquema del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisis-testículo. (FSH = *hormona estimulante del folículo*. ICSH = *hormona estimulante de células intersticiales*.)

probable que el testículo muestre alguna actividad hormonal durante la gestación, ya que bajo la influencia de la gonadotropina coriónica placentaria que actúa como hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH) y especialmente entre el tercero y cuarto meses del embarazo,² aparecen células de Leydig bien diferenciadas, que vuelven a convertirse en elementos mesenquimatosos después del primer mes de la vida neonatal.

Durante los primeros 10 años de la vida, la imagen histológica del testículo prácticamente no se modifica. Sin embargo, a los 6 años de edad ya es posible observar espermatogonias sobre la membrana basal y una luz tubular bien definida, pero no es sino hasta los 10 años, cuando ya se advierten datos evidentes de

maduración:³ aumento en el tamaño de los túbulos, presencia de mitosis, aparición de espermátocitos de segundo orden y células de Leydig en el intersticio. Quizá estos cambios puedan estar en relación con la mínima secreción hipofisaria de gonadotropinas que se ha demostrado existe en la época prepuberal⁴ utilizando determinaciones de ICSH por radioinmunoensayo. Sin embargo, la secreción efectiva de gonadotropinas y, como consecuencia, la maduración testicular completa no ocurre sino hasta la pubertad.

En el adulto, los testículos cumplen dos funciones primordiales: hormonal y reproductiva. Ambas están bajo el control de la hipófisis anterior, que a su vez está regulada por las hormonas o factores liberadores de ICSH y FSH procedentes del hipotálamo (fig. 1). Así, se ha podido demostrar un mecanismo de retroalimentación en el eje hipotálamo-hipofisis-testículo, tal y como sucede en otras glándulas blanco e incluso se han llegado a precisar las áreas hipotalámicas donde se producen los factores liberadores de las hormonas estimulantes de células intersticiales (ICSH) y del folículo (FSH).⁵ Si bien la relación ICSH-testosterona es inversamente proporcional, es decir, cuando los niveles de testosterona disminuyen la ICSH aumenta, hasta ahora no se sabe si el túbulo seminífero produce alguna hormona que pudiera regular a través de un mecanismo de retroalimentación la descarga de FSH. Algunos autores han postulado la existencia de sustancias tales como la "inhibina" supuestamente producida por el epitelio germinal, o la hormona "X" de las células de Sertoli, pero ninguna de ellas ha sido demostrada. Sin embargo, recientemente Johnsen⁶ ha informado que las células de Sertoli pro-

ducen una sustancia estrógena a partir de un precursor proveniente de las células de Leydig, siempre y cuando existiese una espermatogénesis adecuada, que al parecer sería el inhibidor hipotalámico de la descarga del factor liberador de FSH.

Al iniciarse la producción de testosterona por parte de las células de Leydig, aparecen los cambios puberales característicos del varón adulto: el pene y el escroto aumentan de tamaño y se pigmentan, el vello corporal adquiere la típica distribución androide tanto en el pubis como en la piel cabelluda, aparece la barba y el bigote, la estatura aumenta de 6 a 8 cm. por año, la próstata se hace palpable y la voz se torna grave por el desarrollo laríngeo y el engrosamiento de las cuerdas vocales. Además, la actitud agresiva, la potencia sexual y las eyaculaciones, no tardan en presentarse. La pregunta que aún nos hacemos es: ¿qué centros nerviosos superiores determinan la iniciación de la pubertad? Aunque aún no hay una respuesta satisfactoria, es posible que varios estímulos corticales influyan en ello; así mismo, Elwers y Critchlow⁷ obtuvieron evidencias experimentales de que el complejo amigdalóide situado en el lóbulo occipital, a través de la *estría terminalis*, produce una inhibición del hipotálamo, que no es liberado sino hasta la pubertad.

En nuestro medio, Fera y Ramos Galván,⁸ al estudiar 2 143 niños de la ciudad de México, encontraron que las primeras manifestaciones de la pubertad correspondían al crecimiento del pene y al desarrollo gradual del vello púbico, que aparecían a los 154 ± 10 meses de edad en los casos con estado de nutrición, talla y peso normales para su edad; dichos autores advirtieron un retraso estadística-

mente significativo en la aparición de esos cambios en niños desnutridos, que se prolongaba más a medida que la desnutrición y crecimiento previos eran más precarios. Curiosamente, el brote puberal en los niños bien nutridos en nuestro país ocurre a la misma edad que en el grupo estudiado por Schönfeld⁹ en los Estados Unidos de América y el mismo fenómeno ha podido comprobarse para la menarquía en niñas de México, Iowa y Hong Kong.¹⁰ Sin embargo, la velocidad en el desarrollo puberal de los bien nutridos mexicanos fue menor que en los norteamericanos, una vez que tal desarrollo se inició.

Cualquier trastorno, en este proceso normal de transición entre la niñez y la madurez sexual puede ser la consecuencia de alteraciones localizadas en cuatro niveles: a) hipotalámicas, con deficiencia en los factores liberadores de gonadotropinas; b) hipofisarias, con baja o nula producción de ICSH y FSH; c) tubulares, con lesión del epitelio germinal, y d) por disfunción de las células de Leydig. Los dos primeros casos corresponderían a los síndromes de hipogonadismo hipogonadotrópico de la clasificación de Heller y Nelson¹¹ y los dos últimos, cuando la lesión es testicular primaria, a los hipergonadotrópicos. Recientemente, hemos revisado la experiencia del Instituto Nacional de la Nutrición¹² y creemos que la clasificación consignada en el cuadro 1 resulta de mayor utilidad clínica, ya que guía al médico tratante hacia el sitio preciso de la lesión, dirigiendo de esta manera el tratamiento en forma específica. En esa revisión encontramos que en más de 50 por ciento de nuestros enfermos, los primeros síntomas del hipogonadismo fueron advertidos cerca de la pubertad.

Cuadro 1 Hipogonadismo masculino. Clasificación

- I. Síndromes hipogonadotrópicos
 - A. Por alteración hipotalámica
 - 1. Genético (Kallmann)
 - 2. Fisiológico (prepuberal)
 - 3. Adquirido (neoplasia, inflamación, etcétera)
 - B. Por alteración hipofisaria
 - 1. Panhipopituitarismo
 - a) Prepuberal
 - b) Postpuberal
 - 2. Por deficiencia selectiva de gonadotropinas
 - a) Pubertad retardada
 - b) Eunucoidismo clásico
 - c) Eunuco fértil
- II. Síndromes hipergonadotrópicos
 - A. Por alteración fundamentalmente tubular
 - 1. Síndrome de Klinefelter
 - 2. Síndrome de Reifenstein
 - 3. Aplasia celular germinal
 - 4. Deficiencia tubular postpuberal
 - B. Por alteración fundamentalmente de células de Leydig
 - 1. Fisiológico (climaterio masculino)
 - 2. Adquirido
 - C. Por alteración mixta (tubular y de células de Leydig)
 - 1. Síndrome de Turner masculino
 - 2. Castración funcional prepuberal
 - 3. Otros (varón con cariotipo XX, etc.)

La mayor parte de los padecimientos señalados en el cuadro 1 tiene una forma clínica característica con la que el endocrinólogo está más o menos familiarizado. En rigor, el médico debe tener presentes, por su relativa mayor frecuencia, el eunucoidismo clásico y el síndrome de Klinefelter. El primero no es más que la prolongación indefinida y patológica de la etapa prepuberal por la falta de secreción de gonadotropinas; hay que señalar, sin embargo, que cuando este padecimiento se acompaña de anosmia se integra el síndrome de Kallmann, que Federman¹³ ha encontrado en las dos terceras partes

de los pacientes con proporciones eunucoides y gonadotropinas bajas, estudiados en el Massachusetts General Hospital. En cambio, el síndrome de Klinefelter, cuya frecuencia en la población general oscila alrededor de 0.2 por ciento,¹⁴ está caracterizado por eunucoidismo de grado variable, excreción elevada de gonadotropinas, cromatina sexual positiva por la presencia de dos o más cromosomas X, ginecomastia, testículos duros y pequeños, oligo o azoospermia y retardo mental de magnitud variable. El resto de las entidades que cursan con hipogonadismo masculino no serán abordados en detalle en esta ocasión.

Comentario especial merece la llamada "pubertad retardada". Con este término se conocen aquellos casos cuyo desarrollo sexual ocurre más lentamente que en la población general, pero que llegan a una madurez completa. Solamente en retrospectiva, después de los 19 ó 20 años de edad, se pueden diferenciar claramente del eunucoidismo hipogonadotrópico.¹⁵ Por ello no es necesario ningún tipo de tratamiento, a menos que existan problemas sociales o psicológicos relacionados con el escaso desarrollo sexual; en esos casos es recomendable administrar gonadotropina coriónica a la dosis de 4 000 U.I. por vía intramuscular, tres veces por semana, durante 6 semanas. Si no se obtiene una respuesta satisfactoria, el paciente debe ser considerado como un ejemplo de eunucoidismo hipogonadotrópico clásico.

Desde el punto de vista clínico, la pérdida de la función endocrina de las gónadas tiene diferentes consecuencias si se presenta antes o después de la pubertad. Si la falla ocurre en la etapa prepuberal, ya sea por falta de estímulo hipot-

fisario o por lesión testicular primaria, el paciente adquiere las características típicas del eunucoidismo, condición similar a la que resulta de la castración quirúrgica. Los datos más sobresalientes de dicho cuadro están consignados en el cuadro 2 y entre ellos destacan las proporciones esqueléticas anormales secundarias al retraso en el cierre de las epífisis; como consecuencia, el crecimiento en longitud de las extremidades es desproporcionado, la brazada es más larga que la estatura y la distancia que existe entre las plantas de los pies y la sínfisis del pubis es mayor que la que va desde dicha sínfisis hasta la parte más alta del cráneo. Sin embargo, este hábito eunucoide puede aparecer en individuos por lo demás normales, como en ciertas tribus africanas o como característica familiar heredada. Es importante aclarar que estas anormalidades esqueléticas no aparecen en pacientes con panhipopituitarismo prepuberal ni en casos de castración funcional prepuberal o en varones con fenotipo de Turner.

En cualquier trabajo dedicado a alteraciones endocrinológicas de la adolescencia, se debe mencionar el síndrome adiposo-genital o de Fröhlich; no obstante, se trata solamente de obesidad asociada a hipogonadismo por la presencia de alguna lesión hipotálamo-hipofisaria, especialmente de tipo tumoral, que afecta tanto el centro de la saciedad como la descarga de gonadotropinas. Sin embargo, la gran mayoría de adolescentes obesos con desarrollo sexual retardado que acuden a la consulta del endocrinólogo no tienen ninguna alteración orgánica hipotálamo-hipofisaria. Tal y como señala Reichlin,¹⁶ en buena parte de ellos el escaso crecimiento peneano sólo es aparente, ya que la grasa suprapúbica oculta el resto; en

Cuadro 2 Manifestaciones clínicas del eunucoidismo

1. Retardo en el cierre de las epífisis, con brazada 5 cm. mayor que la estatura
2. Voz de tono agudo
3. Infantilismo sexual
4. Falta de la típica distribución masculina del vello corporal
5. Precario desarrollo muscular
6. Ausencia de libido y potencia sexual

otros sólo se trata de pacientes obesos con pubertad retardada de tipo constitucional, que ha sido considerada como "funcional" y, por supuesto, de origen desconocido. El tratamiento consiste en dieta de reducción y en asegurar al enfermo que ello no tendrá ninguna repercusión en su futuro. En algunos casos puede ser recomendable el uso de testosterona o gonadotropinas coriónicas para acelerar la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

La ginecomastia o hipertrofia benigna de la glándula mamaria del varón, es otra de las alteraciones que afectan psicológicamente al paciente y a sus parientes. Sin embargo, se presenta aproximadamente en 70 por ciento de la población general en la época puberal y generalmente es transitoria y no requiere tratamiento alguno. El mismo fenómeno se observa durante las primeras fases del tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. Al parecer, tanto los andrógenos como los estrógenos de origen testicular son los responsables de esta estimulación parenquimatosa de la glándula mamaria, que histológicamente se traduce en hiperplasia ductal y acinar discretas. Por ello, cuando las dimensiones de la ginecomastia son más notorias, el clínico debe pensar en otras causas:

hipogonadismo hipergonadotrópico del tipo de los síndromes de Klinefelter o de Reifstein, administración de algunos fármacos (estrógenos, fenotiazinas, meprobamatos, reserpina, etc.) o tumores testiculares funcionantes. Rara vez la magnitud de la ginecomastia requiere extirpación quirúrgica.

Aunque la criptorquidia debe ser abordada terapéuticamente antes de la pubertad, con frecuencia resulta un problema de manejo durante la adolescencia. Quizá ningún otro tema de patología testicular ha sido tan discutido como el del descenso incompleto de la gónada masculina y todavía existen opiniones muy divergentes en cuanto a su etiología íntima, a su pronóstico y a su tratamiento. Recientemente, al revisar la literatura al respecto ¹⁷ encontramos que el consenso general se inclina por considerarla como una manifestación de una disgenesia gonadal más amplia. En efecto, independientemente de la edad en que se practique la orquipoexia, tanto la futura espermatogénesis como la imagen histológica del testículo descendido son anormales. Cuando la alteración es unilateral, el paciente puede producir un número normal de espermatozoides con un solo testículo, pero si la criptorquidia es bilateral, se ha encontrado oligo o azoospermia en cifras que van desde 70 a 90 por ciento de los casos. Además, el potencial carcinogénico no se modifica con el descenso artificial de las gónadas y la esteroidogénesis futura tampoco es normal. Lo anteriormente señalado, el hecho de que cada vez con mayor frecuencia se comunican casos de carcinoma testicular después del tratamiento quirúrgico y de que en sólo 2 casos ello ocurrió en pacientes operados antes de los 10 años de edad, ¹⁸ ha llevado a algu-

nos autores ¹⁹ a considerar la posibilidad de recomendar orquiectomía en pacientes con criptorquidia unilateral cuando han alcanzado la etapa puberal. Otros, dada la baja frecuencia de carcinoma testicular en la población general (1 en 50 000) no justifican la orquiectomía profiláctica; el autor se inclina por la primera de las posturas mencionadas.

En contraste con la relativamente alta frecuencia de hipogonadismo masculino diagnosticado en adolescentes, la pubertad temprana es más bien rara. A diferencia de lo que ocurre en el sexo femenino, en que el diagnóstico diferencial de esta anomalía debe establecerse entre la forma "idiopática", la enfermedad de Albright y alteraciones orgánicas del sistema nervioso central (en ese orden), en el varón debe descartarse siempre la existencia de un padecimiento neurológico serio, sobre todo de tipo tumoral (hamartomas, "pinealomas") que alteren directa o indirectamente al hipotálamo. La forma "idiopática" debe diagnosticarse sólo por exclusión y aún en ese caso debe recordarse que en la mayoría de esos casos, tanto en hombres como en mujeres, se han encontrado alteraciones electroencefalográficas diversas ²⁰ y otros datos que sugieren alteración neurológica difusa mucho más amplia. En el varón, esta situación debe distinguirse de la pseudopubertad temprana; así, en esta última la relación entre el tamaño de los testículos y las dimensiones del pene no es proporcional, debiéndose por ello buscar el sitio extragonadal de la producción de andrógenos, aun cuando puede ser consecuencia de la presencia de un tumor testicular. La determinación de gonadotropinas circulantes seguramente dará la pauta más precisa para el diagnóstico. El tratamiento y el pronóstico en

cada caso dependerán de la alteración causal, pero en cualquier caso se acompañarán de una terapéutica psicológica especializada.

Por último, no está por demás insistir en que la homosexualidad y el transvestismo no son padecimientos endocrinos, sino psiquiátricos; el tratamiento hormonal en ningún sentido modifica esos trastornos de conducta. Así mismo, la impotencia sexual que obedece a lesiones vasculares, a trastornos neurológicos o a alteraciones psicológicas nunca se beneficia con la administración de testosterona.

REFERENCIAS

1. Jost, A.: *Problems of fetal endocrinology: The gonadal and hypophyseal hormones*. Rec. Progr. Horm. Res. 8:379, 1953.
2. van Wagenen, G., y Simpson, M. E.: *Embryology of the ovary and testis in Homo sapiens and Macaca mulatta*. New Haven, Yale University Press, 1965, p. 47.
3. Wershub, L. P.: *The human testis*. Springfield, Charles C Thomas, Publisher, 1962, p. 103.
4. Odell, W. D.; Ross, G. T., y Rayford, P. L.: *Radioimmunoassay for luteinizing hormone in human plasma or serum: physiological studies*. J. Clin. Invest. 46:248, 1967.
5. Martini, L.: *Hypothalamic control of gonadotrophin secretion in the male*. En: *The human testis*. Rosenberg, E., y Paulsen, C. A. (Eds.). Nueva York, Plenum Press, 1970, p. 187.
6. Johnsen, S. G.: *Investigations into the feedback mechanism between spermatogenesis and gonadotrophin level in man*. En: *The Human Testis*. Rosenberg, E., y Paulsen, C. A. (Eds.). Nueva York, Plenum Press, 1970, p. 231.
7. Elwers, M., y Critchlow, B.: *Precocious ovarian stimulation following interruption of* stria terminalis. Amer. J. Physiol. 201:281, 1961.
8. Feria, A., y Ramos Galván, R.: *Influencia de la nutrición en el desarrollo puberal de adolescentes del sexo masculino, de la ciudad de México*. Bol. Méd. Hosp. infant. (Méx.). 23:97, 1966.
9. Schönfeld, W. A.: *Primary and secondary sexual characteristics. Study of their development in males from birth through maturity with biometric study of penis and testes*. Amer. J. Dis. Child. 65:535, 1943.
10. Díaz Bolio, J. R.: *Influencia de la nutrición en el desarrollo puberal de un grupo de adolescentes del sexo femenino en la ciudad de Mérida, Yucatán. Edad de la menarquia*. Bol. Méd. Hosp. infant. (Méx.). 21:119, 1964.
11. Heller, C. G., y Nelson, W. O.: *Classification of male hypogonadism and a discussion of the pathologic physiology, diagnosis and treatment*. J. Clin. Endocrinol. 8:345, 1948.
12. Caballero, R. E.: *Hipogonadismo masculino*. Tesis U.N.A.M., 1970.
13. Federman, D. D.: *Abnormal sexual development*. Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1967, p. 166.
14. Maclean, N.: *Sex chromosome abnormalities in newborn babies*. Lancet. 1:286, 1964.
15. Paulsen, C. A.: En: *Textbook of endocrinology*. Williams, R. H. (Ed.) Filadelfia, W. B. Saunders, Co. 1968, p. 435.
16. Reichlin, S.: En: *Textbook of endocrinology*. Williams, R. H. (Ed.) Filadelfia, W. B. Saunders, Co. 1968, p. 1006.
17. López Amor, E.: *Criptorquidia: conceptos etiopatogénicos actuales y sus implicaciones pronósticas y terapéuticas*. Rev. Inv. Clín. 12:397, 1970.
18. Altmann, B. L., y Malament, M.: *Carcinoma of the testis following orchiopexy*. J. Urol. 97: 498, 1967.
19. Johnson, E. J.; Woodhead, D. M.; Pohl, D. R., y Robinson, J. R.: *Cryptorchism and testicular tumorigenesis*. Surgery. 63:919, 1968.
20. Liu, N.; Grumbach, M. E.; de Napoli, R. A., y Morishima, A.: *Prevalence of electroencephalographic abnormalities in idiopathic precocious puberty and premature pubarche: bearing on pathogenesis and neuroendocrine regulation of puberty*. J. Clin. Endocrinol. 25: 1296, 1965.