

Hiperandrogenismo prepuberal por neoplasia funcionante de células intersticiales del testículo

REVISION DEL TEMA Y PRESENTACION DE UN CASO

DOCTORES JAIME CORTAZAR (*), EFRAIN OTERO-RUIZ (**)
y ANGEL A. ROMERO (***)

1.—Consideraciones generales

Las neoplasias funcionantes de órganos endocrinos, sean benignas o malignas, producen un síndrome de exceso de hormona actuante siempre que la parte efectora —única o múltiple, endocrina o no— esté en condiciones de responder al estímulo hormonal.

Por otra parte, si un conjunto de fenómenos fisiológicos de dependencia hormonal se presenta antes de la edad en que normalmente lo hace, aun habiendo eufunción, constituirá un síndrome especialmete llamativo por su precocidad.

En el hombre la aparición de los caracteres sexuales secundarios, genitales y extragenitales, en circunstancias normales depende de dos factores: un aumento en la producción de andrógenos testiculares, entre los cuales la testosterona es tan preponderante que se considera como único (****), y una mayor capacidad de reacción por parte de los órganos efectores de esta hormona.

Las células intersticiales del testículo o células de Leydig, descritas inicialmente por este investigador en 1850 (2), han sido suficientemente identificadas como el sitio de producción de la

(*) Miembro de Número de la Sociedad Colombiana de Endocrinología.

(**) Miembro de Número de la Sociedad Colombiana de Endocrinología.

(***) De la Sección de Pediatría del Instituto Nacional de Cancerología.

(****) Otros andrógenos testiculares: androstenediona, testalona, pregnenclona, alopregnano-3 (β) -ol-20-ona, Δ 16 androsteno-3 (α) -ol, Δ 16 androsteno-3 (β) -ol. (1).

Leído en la Sociedad el 10 de octubre de 1957.

testosterona. En su morfología y en su función secretora endocrina dependen del estímulo adenohipofisiario: una de las gonadotrofinas actúa muy principalmente sobre células intersticiales —a ello debe su nombre, ICSH— mientras que otra, con acción primordial sobre espermatozoides, probablemente tenga papel sensibilizador para que las células de Leydig reaccionen ante la primera. Este sinergismo entre ICSH y SGSH en el hombre puede ser igual en tiempo pero diferente en cantidades a lo observado en la mujer, en donde las dos gonadotrofinas denominadas entonces LH y FSH, respectivamente, son responsables de estímulo morfológico y de la capacidad secretora de estrógenos y de progesterona, de folículos y cuerpos lúteos ováricos.

Se desconocen exactamente los fenómenos que, aproximadamente entre los trece y los dieciséis años ponen en funcionamiento el circuito endocrino descrito, adenohipófisis (gonadotrofinas), células intersticiales (testosterona), órganos efectores, y cuya manifestación final somato-sexual constituye la pubertad.

El origen conjuntivo, más concretamente fibroblástico, de las células intersticiales del testículo, parece plenamente comprobado. Pero el hecho de encontrarlas en cantidad considerable en el recién nacido y no encontrarlas o encontrar muy pocas en la pre-pubertad, no significa regresión celular: representa diferenciación no continua cuya causa tampoco continua son gonadotrofinas, *in útero* coriónica y adenohipofisiarias maternas, y en pubertad adenohipofisiarias del individuo mismo. Bases clásicas de citología respaldan lo anterior, que constituye un ejemplo de diferenciación, desdiferenciación, diferenciación (3).

2.—Fisiopatología del hiperandrogenismo prepuberal

Si en época anterior a lo normal un organismo masculino, sin defectos morfológicos sexuales, es sometido a la acción de sustancias androgénicas cualitativa y cuantitativamente potentes, aparecerá el cuadro más o menos completo de pubertad, precoz por definición.

Evidentemente los andrógenos pueden ser foráneos, en cuyo caso se trataría de una pubertad precoz las más de las veces iatrogénica e involuntaria. Pueden por otra parte ser producidos anormalmente por sitio, por sitio-cantidad, o por época de producción en el organismo mismo. Se sabe que las fuentes androgénicas en el hombre son los testículos y las glándulas corticoadrenales, y en la mujer éstas últimas, los ovarios y la placenta.

En el hombre, y en condiciones normales los andrógenos corticoadrenales (probablemente cinco: androsterona; Δ^4 - andros-tenediona 3,17; androstenediol 3 (β) 11-ona-17; Δ^4 -androsteno 3, 11, 17-triona; Δ^4 -pregneno-17 (β) -01-3.20 diona), son cualitativa y cuantitativamente inferiores a la testosterona, y que su acción es, lo más posible, evitar la involución de estructuras masculinas como próstata, vesículas seminales, pene, escroto, mientras se presenta la pubertad (4). Si por anomalía en sitio-cantidad de producción, y en tiempo, un organismo masculino prepúber queda sometido a andrógenos corticoadrenales equivalentes en potencia a la testosterona puberal se presentará un síndrome casi completo de pubertad precoz. No es completo porque no habrá desarrollo puberal de los testículos, sino por el contrario involución, gracias al fenómeno típico de fisiología endocrina conocido con el nombre de "feed-back" negativo. Este hecho ha sido la causa de que se haya propuesto cambiar la denominación de "andrógeno" por la de "testoide" (1), cambio lógico pero aún no consagrado por el uso.

El síndrome anterior de pseudo-pubertad precoz, verdadero hiperandrogenismo prepupal corticoadrenal, podrá tener por causa hiperplasia o neoplasia maligna de estas últimas glándulas. Ha sido estudiado en forma particularmente brillante por la escuela de Baltimore (5) y constituye un capítulo endocrinológico de muy considerable interés.

Si no se trata ya de andrógenos provenientes de fuentes extratesticulares del mismo individuo, sino de precocidad en la aparición de androgénesis testicular, varias lesiones son capaces de poner en funcionamiento el eje hipófiso-testicular ya comentado:

A) Lesiones que ocupen considerable espacio endocraneano, y que produzcan hipertensión y alteraciones topográficas capaces de irritar la adenohipófisis o las zonas hipotalámicas relacionadas con ella;

B) Lesiones que ya no por su tamaño sino por su localización irriten e induzcan a secretar a la adenohipófisis, directamente o a través de las vías hipotálamo-hipofisiarias, para-ventrículo-hipofisiarias y túbero-hipofisiarias;

C) Lesiones destructivas de la glándula pineal, cuyo mecanismo de acción está aún sin aclarar, a pesar de estudios analíticos exhaustivos de los datos de experimentación animal y de observación en humanos (6): quizás radique en la disminución de la producción hormonal de las células parenquimatosas pinea-

les. cuya acción sería insensibilizar relativamente a las células intersticiales del testículo ante el estímulo gonadotrófico, además de la inhibición comprobada en la síntesis adenohipofisaria de gonadotrofinas y de hormona melano-estimulante.

Los tipos de lesiones mencionados, en los cuales la alteración es extratesticular, para manifestarse somato-sexualmente requieren que entre ellas y los órganos efectores de la testosterona medien testículos normales, estimulables. En cambio, si la alteración es testicular y sin causa antecedente reconocible en el eje hipotálamo-hipófiso-testicular, los testículos no tienen que ser normales y homogéneamente estimulables, encontrándose zonas hiperfuncionantes más o menos grandes y zonas androgenicamente inactivas. Este es el caso de dos tipos de lesiones testiculares:

A) Hiperplasia prematura de las células intersticiales, y

B) Neoplasia funcionante de las mismas, primaria hasta donde los conocimientos lo permiten.

En caso de neoplasia benigna —de abrumadora preponderancia en incidencia comparativamente con las malignas— es particularmente difícil separarla de la hiperplasia, desde el punto de vista citológico: si se acepta que la hiperplasia es el aumento en el número de células generalmente iniciado y mantenido por un estímulo reconocible, y que cuando la acción de éste se descontinúa la hiperplasia cesa (7), lo anterior sucede evidentemente en la neoplasia benigna, caso en el cual debe haber un estímulo que por no estar reconocido en ningún caso deja de ser teóricamente reconocible.

En el caso concreto de las células intersticiales se ha querido fijar como requisito de hiperplasia "que no ocasione destrucción o desplazamiento de los túbulos más allá de los límites del crecimiento" (8), en una palabra, que no tenga carácter invasivo sino únicamente moderadamente expansivo. La condición anterior la cumple a cabalidad la neoplasia benigna, que en su forma incipiente puede ser macroscópicamente tan poco notoria como la hiperplasia.

Una similitud más entre hiperplasia y neoplasia benigna es el que eventualmente ambas lesiones regresan.

En consecuencia, es forzoso aceptar que es imposible diferenciar los dos tipos de alteraciones tisulares mencionadas (9), siendo quizás más lógico considerar que la etapa inicial de la neoplasia benigna de células intersticiales seguramente es una hiperplasia. La razón para el empleo de la denominación "neoplasia be-

nigna" es el que llegada a cierto volumen involucra y evita el empleo de la palabra "tumor", cuyo significado citológico es manifiestamente vago.

Finalmente, es necesario mencionar un grupo más de hiperandrogenismo prepupal: aquel en el cual la secreción adenohipofisiaria gonadotrófica aumenta prematuramente por causa desconocida, más frecuente en la mujer que en el hombre (°). y que ha sido denominado "precocidad sexual constitucional" (10).

3.—Presentación de caso clínico

Se ha considerado de interés, y tal es el motivo primordial de este trabajo, el presentar un caso de hiperandrogenismo prepupal por neoplasia funcionante de células intersticiales del testículo, visto inicialmente por uno de nosotros (***) en el Hospital de La Misericordia de Bogotá, y por el doctor Luis Callejas A., y estudiado a continuación por todos tres en el Instituto Nacional de Cancerología (***).

V. J. Q. Historia Clínica número 41095-A del Instituto Nacional de Cancerología.

Octubre 5 de 1956. Informan: el paciente y la abuela materna.

Nacido en parto eutócico a término el 6 de marzo de 1950, en la ciudad de Cali, después de embarazo normal en madre primigestante de veintidós años de edad. Al nacer estatura y peso normales, o muy ligeramente superiores a lo normal.

Tiene una hermana normal de catorce meses de edad, y tuvo otra que murió probablemente por asfixia neonatorum. Padres sanos. No hay datos de endocrinopatías en la familia.

Residente en la ciudad de Ibagué desde los tres meses —la madre lo entregó prácticamente con carácter definitivo a la abuela— sistemáticamente ha recibido dieta pobre en proteínas, excesivamente rica en hidratos de carbono. Erupción dentaria a los seis meses de edad; habló y caminó a edad normal. Tuvo sarampión a los siete meses, y roseola seguida de bronquitis severa a los dieciocho meses.

En noviembre de 1955, poco después de salir de un orfanato a donde había llegado extraviado y en donde había permanecido seis meses, la abuela notó que el pene era mucho más grande de

(°) Un caso en algo menos de 600 pacientes, en mujeres atendidas en la consulta privada de uno de nosotros, J.C.

(**) A. A. R.

(***) J. C. como Director del Instituto; E. O. R. como jefe de la Sección de Endocrinología, Departamento Médico, y A. A. R. como jefe de la Sección de Pediatría del mismo Departamento.



Figura 1.



Figura 2.

lo que era de esperarse, y que el testículo izquierdo estaba muy aumentado de tamaño. Durante la estadía en el orfanato, en donde fue atendido solícitamente, notaron mucho mayor fuerza muscular que la normal para la edad cronológica, y permanente temor a que su genitalia fuera vista. Posteriormente apareció acné facial y en espalda, y desde mayo de 1956 fue especialmente notorio el rápido aumento en estatura y en peso, simultáneo con verdadera voracidad, con polifagia indiscriminada. Había habido erecciones molestas para el paciente, pero no masturbación ni eyaculación alguna, con ausencia total de libido.

Al examen físico (figuras 1 a 4, correspondientes a fotografías tomadas posteriormente al tratamiento quirúrgico, pero evidentemente representativas) se encontró paciente con apariencia general y facies de adolescente en el cual hubiese un déficit en estatura, con predominio de diámetros torácicos sobre pélvicos, musculoso, con especial desarrollo de bíceps, cuádriceps y gemelos. Voz de tonalidad baja, de adolescencia avanzada. Desarrollo mental correspondiendo a la edad cronológica, y actitudes consecuenciales.



Figura 3.



Figura 4.

Estatura, 128 centímetros; peso, 30 kilogramos; envergadura, 122 centímetros; longitud del segmento superior, 69 centímetros; longitud del segmento inferior, 59 centímetros; SS SI, 1.17; perímetro cefálico máximo, 50 centímetros; perímetro torácico medio, 68 centímetros; longitud del pie, 20 centímetros. "Edad estatura": 8.6 años.

La piel, con temperatura y a humedad normales, se consideró más gruesa que lo usual, y presentaba pocos elementos de acné en región nasogeniana. Cabello normal; abundante pelo en pubis, con distribución masculina; algunos pelos en periné; muy escaso pelo axilar, ausente en pecho. En la cara: mínimo en mejillas (hasta de 4 milímetros) lo mismo que en labio superior (hasta de 2 milímetros). Pelo abundante en muslos (hasta de 10 milímetros), discreto en brazos y antebrazos (hasta de 6 milímetros) y mínimo en línea media abdominal y en espalda (hasta de 3 milímetros).

El testículo derecho fue encontrado de consistencia y tamaño normales (20 x 18 x 12 milímetros), y el izquierdo de consistencia firme, con epididimo normal, indoloro a la palpación, y considerablemente aumentado de tamaño: 60 x 50 x 35 milímetros. Próstata normal. Pene de adolescencia avanzada, con glándula descu-

hierto pero sin secreción de esmegma, y con longitud de 8 centímetros y perímetro también de 8 centímetros. No había ginecomastia.

Otros datos del examen incluían: estrabismo convergente bilateral esporádico; dentición decidua incompleta por grandes caries, con erupción de los dos incisivos centrales inferiores; discreta amigdalitis bilateral. Glándula tiroides normal. Corazón normal, 64 revoluciones por minuto. T. A. en decúbito 115/60 milímetros; pulmones normales, 18 respiraciones por minuto. Abdomen libre; bazo e hígado normales. Ningún edema, ninguna adenopatía.

Los exámenes complementarios de laboratorio dieron los siguientes resultados: a) En muestra de orina de 24 horas, 2.000 c.c.: 27 miligramos de 17-Cetosteroides, 3.6 microgramos de estrógenos, y menos de 6.6 U. I. de FSH. b) Hemograma: 3.1 millones de hematíes por mm³, 8.7 gramos de hemoglobina por 100 c.c. (60%), 32% de hematocrito; 9.200 leucocitos por mm³: 72% neutrófilos segmentados, 18% linfocitos, 4% monocitos, 6% eosinófilos. c) Química sanguínea: natremia 144 mEq por litro, potasemia 4.8 mEq, cloruremia 99 mEq, calcemia 5 mEq. NNP 45 mgm. x 100 c.c. glicemia 81 mgm x 100 c.c. fosfatasa alcalina 3 U. B. d) Tiempo de coagulación 5', de sangría 3', de protrombina 13'. e) Examen parcial de orina: normal, con pH 5.5 y densidad 1.015. f) Coprológico previo laxante: +++ para huevos de ascaris lumbricoides.

Con el diagnóstico de neoplasia de células intersticiales del testículo izquierdo, y previa modificación del parasitismo intestinal y de las alteraciones hematológicas, fue sometido a orquidectomía izquierda por vía inguinal usual. El acto operatorio y el post-operatorio no presentaron problemas.

La pieza quirúrgica estaba constituida por cordón y epididimo sanos, y por testículo (aparentemente) con peso de 40 gramos y medidas 55 x 45 x 35 milímetros. La albugínea aparecía intacta. Al abrirla se encontró que el testículo estaba totalmente reemplazado por un tumor de consistencia elástica, finamente lobulado, y de color caoba. El informe del estudio microscópico (figuras 5 y 6), revelando neoplasia benigna de células intersticiales, dice: "En las preparaciones se observa un tumor de arquitectura organoide, muy celular, formado por cordones y masas de células grandes, de citoplasma eosinófilo y generalmente vacuolado. Los núcleos son esféricos y bien teñidos. Ocasionalmente se en-

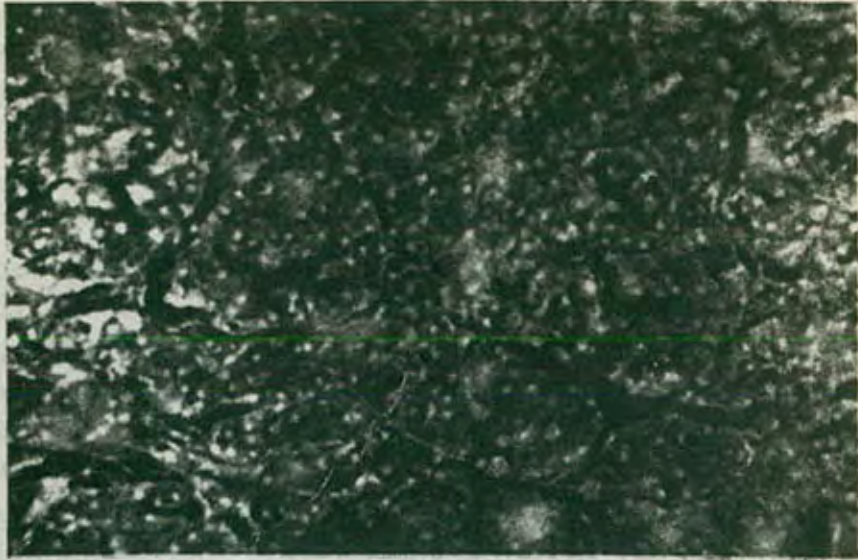


Figura 5.

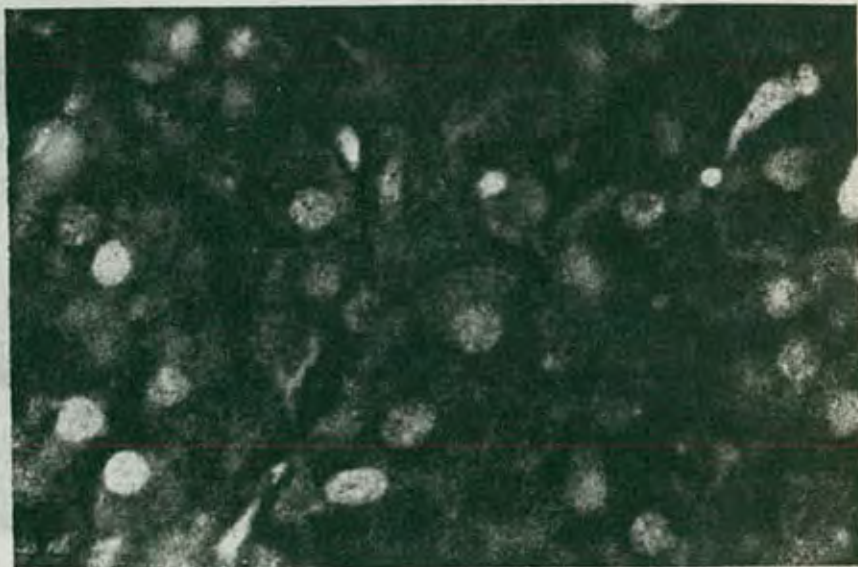


Figura 6.

cuentran pequeños depósitos de calcio. Las coloraciones para grasa son débilmente positivas”.

El estudio radiográfico de silla turca había mostrado estructura normal y la edad ósea fue determinada en quince años.

4.—Revisión de la literatura

La incidencia de neoplasia funcionante de células intersticiales del testículo, prepupal, es muy baja. En la literatura médica mundial hemos podido encontrar 23 casos reportados entre

1895 y agosto de 1957; en el cuadro número 3 están recopilados los autores, el año y el país en donde fueron publicados, y las referencias bibliográficas corresponden a los números 11 a 32.

En 1941 el caso número 3 fue publicado por quien había colaborado como patólogo con Sutherland en el Royal Manchester Children's Hospital (33).

No hemos incluido tres casos por diversas razones: uno simplemente nombrado por Huffman en 1941, sin historia clínica o dato alguno, visto por E. Kauffman; otro citado en forma particularmente breve e incompleta por Melicow y sus colaboradores en 1941, visto por W. D. Anderson, y uno tercero también simplemente nombrado por Anagnostou y Frangopoulos en 1953, visto por T. Demetriades.

El caso número 20, publicado en 1955, fue mencionado seis años antes por Melicow y sus colaboradores, con la anotación de que posteriormente sería publicado por Rezek, como en efecto sucedió (30).

En el cuadro número 1 están agrupados los datos más importantes del síndrome en los 24 casos y en forma análoga los exámenes complementarios y la información general sobre los tumores —todos ellos extirpados quirúrgicamente— se han agrupado en el cuadro número 2.

A) Antecedentes familiares y personales

No hay ningún dato significativo en la anamnesis de los 24 niños, pero queremos mencionar traumatismo escrotal —golpe involuntario de un compañero de juegos— en el caso número 5, y caída de un columpio seguida de dolor vago genital en nuestro caso.

E) Edad en que se hizo aparente el síndrome

Seguramente en la mayoría de los casos se trata de un dato aproximado, suponemos en una magnitud de \pm o $-$ 6 meses en edades cronológicas por encima de los seis años. Las edades varían entre un mínimo de un año, diez meses (23) y nueve años, seis meses (30).

C) Edad al ser examinados

Con considerables variaciones, y dependiendo de factores muy diversos, los pacientes fueron examinados desde seis meses des-

pués de haberse hecho aparente el síndrome, hasta más de siete años después. Naturalmente hay relación entre la duración de la enfermedad y las alteraciones somato-sexuales producidas. El motivo de consulta siempre ha sido desarrollo somato-sexual y psíquico, más o menos completos, obviamente más avanzados que lo correspondiente a la edad cronológica.

D) Apariencia general; facies

Uniformemente correspondió a edad superior a la cronológica, fluctuando entre lo correspondiente a un individuo recientemente púber y lo correspondiente a un hombre adulto.

E) Desarrollo muscular

Posiblemente no especialmente aumentado en los casos en que este hecho no se comenta, o quizás en la mayoría de ellos, fue en ocasiones verdaderamente extraordinario, aun con la pauta atlética (11, 12, 23).

F) Tonalidad de la voz

En todos los casos comentados más baja que el normal cronológico. Vale la pena recordar que los andrógenos tienen una acción sobre fonación no tan sencilla como se ha querido establecer siempre: el tamaño de la laringe no puede ser la única condición sobre la cual actúen, ya que en mujeres de cualquier edad se puede observar tonalidad de voz baja después de corta terapia androgénica, difícilmente achacable a crecimiento laríngeo. Con gran frecuencia estos cambios son reversibles al cesar la terapia.

G) Desarrollo mental; "I.Q".

Evidentemente no está aumentado en la mayoría de los casos, y entre aquellos en que ha sido comentado, prima el desarrollo mental correspondiente a la edad cronológica. En dos casos (22, 31) los pacientes habían tenido una o más actuaciones francas de delincuentes.

CUADRO NUMERO 1.A

CASO N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EDAD AL HACERSE APARENTE EL SINDROME "	5-6	6-0	7-0	4-0	4-0	5-0	5-5	4-0	2-3	4-0	4-5	0-0
EDAD AL SER EXAMINADO "	9-6	9-0	11-0	5-0	6-0	5-6	6-9	9-7	3-6	4-6	5-0	14-0
APARIENCIA GENERAL FACIES	A	A	A	P	Ad	Ad	A	Ad	P	P	P	A
DESARROLLO MUSCULAR	xxx	xxx					xxx		xxx	xxx		xxx
TONALIDAD DE LA VOZ	A	A		Ad		A	A	A	Ad		Ad	A
DESARROLLO MENTAL	EC	A		6-3		EC						A
"LQ"				137							105	
ESTATURA (CM)	143.5	153.0		124.0	129.0		134.0	160.0			126.0	156.0
PESO (KGM)	44.7			27.3	27.3		30.3				31.5	62.5
ENVERGADURA (CM)												
SEGMENTO SUPERIOR (CM)												
SEGMENTO INFERIOR (CM)				1.19								
S.S./S.I.												
PERIMETRO TORACICO MEDIO (CM)		86.0										
"EDAD ESTATURA"	11-8	13-9		7-9	8-9		9-9	18-6			8-2	14-6
ACNE			xx						xx			
PELO PUBIANO	xxx	xxx	xxx	xx	xx		xxx	xxx	xxx	x	xxx	xxx
PELO AXILAR	xxx			-			xxx	xxx				
PELO EN PECHO	xxx	xxx			xx			xxx				xxx
PELO FACIAL (BARBA)	xxx	xxx	xxx	-			xxx					xxx
PELO FACIAL (LABIO SUPERIOR)	xxx	xx		-			xx					xxx
PELO GENERAL	xxx											xxx
TESTICULO DERECHO	n	n	a	a	n	a	a		n	n	* >	a
COMPOSICION DE MEDIDAS (CM)			10x7.5	7		4.3x3.3x2.3	2.3x1.5				a	7x3x1
DEFORMIDAD												xx
TESTICULO IZQUIERDO	a	a	n	n	a	n		* >	a	* >	>	
COMPOSICION DE MEDIDAS (CM)			11x7x4	8x3x2.5	5		1x0.8		4x3x2			2x1.5x1.5
DEFORMIDAD												
PROSTATA							Ad		Ad		Ad	
PENE	A	A	A	>	>	>	>	>	>	>	A	
LONGITUD (CM)	8.3			10.0			13				10	
PERIMETRO (CM)	3.2						10.0				9.0	
ERECCIONES	xxx					xxx	xxx		xxx	xxx		
EYACULACIONES												
MASTURBACION												
LIBIDO	xxx	-							xx			xxx
COITOS												xx
GINECOMASTIA					x							-

Espacios en blanco=No comentado.

A=Adulto; a=afectado; Ad=Adolescente; d=duro; EC=de acuerdo con la edad cronológica; f=firme; n=normal; P=Púber; p=pétreo; >=aumentado de tamaño.

(') Edad en años y meses.

('') Ver texto.

('') 2º afectado. ver texto.

('''') Neoplasia paratesticular.

CUADRO NUMERO 1-B

CASO Nº	13	14	15	16 ⁽¹⁾	17	18	19	20	21	22	23	24
EDAD AL HACERSE APARENTE EL SÍNDROME ⁽²⁾	1-10	4-7	4-0	3-2	4-6	3-9	6-5	3-0	?	5-4	4-0	5-6
EDAD AL SER EXAMINADO ⁽²⁾	2-4	5-3	6-6	6-0	5-3	?	7-0	9-6	8-6	5-10	11-6	6-6
APARIENCIA GENERAL, FACIES	P	P	P	P	P	Ad	P	Ad	A	P	A	Ad
DESARROLLO MUSCULAR	xxx	xx			xx		xx	xxx	xxx	xx	xxx	xx
TONALIDAD DE LA VOZ	Ad	Ad			Ad	A			Ad			Ad
DESARROLLO MENTAL	EC	EC	EC	6-4					Ad	EC		EC
"I.Q."	100			107	110							
ESTATURA (cm)	95.5	133.0	140.0	142.0	120.0		139.0	168.0	151.0	122.0	156.0	128.0
PESO (kgm)	21.5	35.5	42.0	35.7	22.6		34.5		54.4	24.0	58.6	30.0
ENVERGADURA (cm)												122.0
SEGMENTO SUPERIOR (cm)	55.5											69.0
SEGMENTO INFERIOR (cm)	40.0											59.0
S.S./S.I.	141											117
PERIMETRO TORÁCICO MEDIO (cm)												68.0
"EDAD ESTATURA"	3-3	9-7	11-0	11-3	7-0		10-10	18-6	13-5	7-5	14-6	8-7
ACNE		xxx			x						xx	x
PELO PUBIANO	xx	xxx	xxx	xxx	xxx	xx	xx	xxx	xxx	xx	xxxx	xxx
PELO AXILAR	-	xx	-	-	-	-	-	-	xx	-	-	x
PELO EN PECHO	-	-	x	-	-	-	-	xxx	-	-	xx	-
PELO FACIAL (BARBA)	-	-	x	-	-	-	-	-	xx	-	xxx	-
PELO FACIAL (LABIO SUPERIOR)	-	xxx	x	-	-	-	-	-	x	x	x	x
PELO GENERAL	-	-	-	-	-	-	-	xxx	-	-	xx	xx
TESTÍCULO DERECHO	x	x	n	x	>	n	x>	> ⁽³⁾	n	n	n	n
CONSISTENCIA	f	f		f	f		f	f				
MEDIDAS (cm)	3x3x2	3x3x2							2x1	2x1	2x1	
TESTÍCULO IZQUIERDO	n	n	x	x	>	x> ⁽³⁾	n	> ⁽³⁾	x	x	n	x
CONSISTENCIA				f	f			f				
MEDIDAS (cm)		2x1	3x3x2						2x1	2x1	2x1	3x3x2
PROSTATA		P			Ad					n	A	n
PENE	>	>	A	A	>	>	A	>	>	>	>	Ad
LONGITUD (cm)	12.2	8.0					8.0			7.0	8.0	8.0
PERÍMETRO (cm)												8.0
ERECCIONES	-	-	-	xxxx				xxx		xxx		xx
EYACULACIONES	-	-	-					xxx				-
MASTURBACION	-	-	-					xxx				-
LIBIDO	-	-	-	xxx				xxx				-
COITOS	-	-	-									-
GINECOMASTIA	-	-	-									-

Espacios en blanco=No comentado.

Abreviaturas:

A=Adulto; a=afectado; Ad=Adolescente; d=duro; EC=de acuerdo con la edad cronológica; f=firme; n=normal; P=Púber; p=pétreo; >=aumentado de tamaño.

(¹) Edad en años y meses.

(²) Ver texto.

(³) 2º afectado, ver texto.

(⁴) Neoplasia paratesticular.

H) Estatura, peso, medidas

Como era de suponer, hay un mayor predominio de la "edad estatura" sobre la edad cronológica en aquellos casos en que la enfermedad se inició tempranamente y estuvo presente durante tiempo más largo, pero no suficiente para hacer desaparecer los cartilagos de crecimiento. Por el contrario (22), en los casos en que la enfermedad comenzó relativamente tarde, la diferencia entre las dos edades es muy discreta, menor de un año.

En los tres casos en que se ha anotado la relación entre los segmentos, números 3, 13 y 24, el índice se separa del normal por segmento inferior demasiado largo en un caso, precisamente en el paciente más joven de todo el grupo (23) y por segmento inferior demasiado corto en los dos restantes. Es de esperarse que, exceptuando casos menores de dos o dos y medio años, el segmento inferior sea a la postre proporcionalmente más corto de lo que debería, al igual que la envergadura.

I) Acné; pelo.

Si bien el acné no es considerablemente frecuente, el pelo pubiano estaba presente en todos los casos, mientras que en otras regiones estaba presente en 10 a 50% de los casos.

J) Testículos

Solamente en dos casos estaban afectados ambos testículos (26, 30), y en uno la lesión era paratesticular (32). Los testículos afectados lo estaban en tanto mayor grado —reemplazo total por el tumor, como máximo— cuanto mayor tiempo había estado presente la enfermedad.

K) Próstata

En la mayoría de los casos en que se hizo examen la próstata estaba aumentada de tamaño.

L) Pene

En todos los casos estaba aumentado de tamaño, y en 7 de ellos fue calificado de pene adulto normal.

M) Fenómenos activos sexuales

Exceptuando las erecciones, es particularmente dudosa la información sobre estos fenómenos que pudiendo estar presen-

tes pasaron fácilmente inadvertidos. En relación con erecciones de 9 casos en que se comenta este hecho, el 60% fue positivo.

N) Ginecomastia

Presente en tres casos, ha sido ampliamente comentado por uno de los autores (21), pero es indudable que ni es un fenómeno constante, ni su actual explicación es satisfactoria.

En relación con el cuadro número 3:

A) 17-Cetosteroides urinarios

En todos los casos en que fueron determinados las cifras están por encima de lo normal, y como es de esperarse, la casi totalidad están constituidos por 3(α)17-cetosteroides. Estudio particularmente cuidadoso ha sido hecho por dos de los autores (24, 26).

B) Estrógenos urinarios

Solamente en nuestro caso han sido determinados. Estamos de acuerdo en que posiblemente tienen mayor valor diagnóstico que los 17-cetosteroides aumentados, toda vez que ha sido probado en forma concluyente (34), que en el hombre prácticamente no hay producción estrogénica fuera de la que tiene lugar en las células intersticiales del testículo, mientras que globalmente dos terceras partes de los 17-cetosteroides urinarios provienen del metabolismo de esteroides corticoadrenales.

C) Aschheim-Zondek, y Friedman

No hay razón alguna para que estas reacciones sean positivas en el síndrome en consideración.

D) Edad ósea

Lógicamente aumentada en todos los casos investigados, estará más distante de la edad cronológica cuanto mayor tiempo haya estado presente la enfermedad, condicionado por la edad a la cual se inició.

CUADRO NUMERO 2.A

CASO N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EXAMENES COMPLEMENTARIOS												
(ORINA)												
7-CETOSTEROIDES (MG/24 HORAS)									64.0		10.0	
ESTROGENOS (MG/24 HORAS)												
F.S.H. (UI/24 HORAS)												
ASCHHEIM - ZONDEK												
FRIEDMAN			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(RADIOGRAFICOS)												
EDAD OSEA (AÑOS)			20				10			6.5	12.5	
CRANEO; SILLA TURCA											n	
UROGRAFIA											n	
RENALES (CON RETROPERITONEO)												
ORQUIDECTOMIA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PIEZA QUIRURGICA:												
MEDIDAS (CM)		100x20; 50x20										60x50
PESO (GM)		280			210			100				
TUMOR PANTESTICULAR	x	x	x		x	x			x			
TUMOR PARCIAL TESTICULAR				x			x			x	x	x
TUMOR PARATESTICULAR												
TUBULOS AUSENTES												
TUBULOS ATROFICOS									x			
TUBULOS NORMALES				x			x					x
ESPERMATOGONIAS				x			x				x	x
ESPERMATOCITOS DE 1º				x			x					x
ESPERMATOCITOS DE 2º				x			x					x
ESPERMATIDES				x			x					x
ESPERMATOZOIDES												x

Espacios en blanco No comentado.

n normal.

(*) Ver texto

CUADRO NUMERO 2.B

CASO N°	13	14	15	16	17	18	19	20 ^(*)	21	22	23	24
EXAMENES COMPLEMENTARIOS												
(ORINA)												
17-CETOSTEROIDES (MMOL/24 HORAS)	12.5	16.8		73.0	4.0	7.9	4.9	81.0	25.7			77.4
ESTROGENOS (MMOL/24 HORAS)												3.6
F.S.H. (U/L) (HORMONA)												< 6.6
ASCHHEIM - ZONDEK FRIEDMAN												
(RADIOGRAFICOS)												
EDAD OSEA (AÑOS)	8	13.5	15	14		10		18		11	13	16
CRANEO; SILLA TURCA	n	n	n	n				n	n	n	n	n
UROGRAFIA		n	n	n				n	n			n
RENALES (CON DETERMINACIONES DE PUNTO DE OSMOMETRÍA)				n				n				n
ORQUIDECTOMIA	x	x	x	12g x	Der x	x	11g x	12g x	Der x	x	x	-
PIEZA QUIRURGICA												
MEDIDAS (CM)	42x30	45x35	40x40	170x40	60x10		2	80x40		20x15	2x26	55x45
PESO (g)	14	45						130	160			40
TUMOR PANTESTICULAR	x		x	x	x	x		x				x
TUMOR PARCIAL TESTICULAR		x							x	x		
TUMOR PARATESTICULAR												x
TUBULOS AUSENTES			x	x	x			x	x			x
TUBULOS ATROFICOS	x								x	x	x	
TUBULOS NORMALES		x				x						
ESPERMATOGONIAS	-	x	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-
ESPERMATOCITOS DE 1º	-	x	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-
ESPERMATOCITOS DE 2º	-	x	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-
ESPERMATIDES	-	x	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-
ESPERMATOZOIDES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	20											

Espacios en blanco - No comentado.

n normal.

(*) Ver texto.

E) Otros estudios radiográficos

Constituyen medios de diagnóstico diferencial, y deben ser negativos, a menos que coexistan lesiones dependientes de causas distintas.

En relación con la posibilidad de que el tumor paratesticular encontrado en uno de los casos (32) fuera en realidad de origen adrenal, es probable, y por embriología se sabe, tejido cortico-adrenal ectópico puede seguir a su vecino el tejido gonadal (4). Se ha incluido en el grupo general porque es igualmente posible, y mucho más probable, que sea verdaderamente de tejido gonadal. Fue encontrado dentro de la túnica vaginalis izquierda.

5.—Tratamiento y evolución

En todos los casos la terapia ha sido la orquidectomía, uni o bilateral, con el fin de extirpar el tumor funcionante, lo cual pudo ser hecho sin comprometer en nada los testículos, solamente en el caso ya comentado en que era paratesticular.

En relación con la evolución, lo observado en el caso 24 que se presenta, fue 9 meses después de la orquidectomía, disminución del desarrollo muscular, aspecto general y facies prácticamente normal para la edad cronológica, voz sin modificación en tonalidad. Informó la abuela del paciente que había una notable disminución de la fuerza física, que sus juegos eran francamente infantiles, y que el apetito era completamente normal.

Estatura de 130 centímetros; peso, 31.5 kilogramos; envergadura, 129 centímetros; longitud del segmento superior, 69 centímetros; longitud del segmento inferior, 61 centímetros; SS SI, 1.13; perímetro cefálico máximo, 50 centímetros; perímetro torácico medio, 68 centímetros. Es decir, que en relación con las medidas iniciales, había un aumento de estatura de 2 centímetros, a expensas del segmento inferior y un aumento de 7 centímetros en la envergadura.

Piel normal especialmente en espesor (cicatriz quirúrgica satisfactoria), sin aené. Cabello normal; escaso pelo pubiano, ningún pelo axilar, lo mismo que en cara; mínimo en miembros y en abdomen.

Escroto sin modificaciones, con testículo derecho normal de 20 x 15 x 12 milímetros. Pene con la misma longitud —8 centímetros— pero más delgado; 7 centímetros de perímetro. Figuras 7 a 10).



Figura 7.



Figura 8.

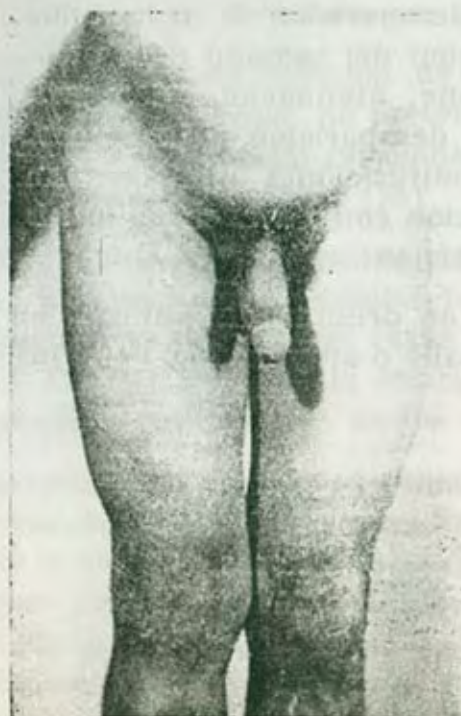


Figura 9.



Figura 10.

Corazón normal. pulso de 76 por minuto, T. A. 115 80 milímetros. Los dos incisivos centrales inferiores habían completado la emergencia.

Los exámenes complementarios de laboratorio dieron los siguientes resultados: a) En orina de 24 horas. 1.450 c.c.: 3.6 miligramos de 17-cetosteroides. trazas no dosificables de estrógenos. y FSH positiva hasta 6.6 U. I. b) Hemograma: 4.3 millones de hematies por mm³. 12.8 gramos de hemoglobina por 100 c.c. (88%), 42% de hematocrito; 7.200 leucocitos por mm³: 68% neutrófilos segmentados, 30% linfocitos, 2% monocitos. c) Química sanguínea: NNP 24 miligramos, glicemia 88 miligramos x 100 c.c.; proteinemia 5.7 gramos x 100 c.c. (Alb. 3.9; Glo. 1.8; A G 2.2).

Una determinación de 17-cetosteroides urinarios hecha 7 meses antes —2 meses después de la orquidectomía— fue de 1.7 miligramos en muestra de 24 horas.

Los datos de evolución en los demás casos, exceptuando aquellos en que el compromiso testicular fue bilateral (26, 30), han sido obtenidos hasta dos y medio años después de la extirpación del tumor.

Se ha observado cambio en la apariencia general y facies, regresivo por así decirlo; disminución en el desarrollo muscular; cambio en la tonalidad de la voz, agudizándose; desaparición del acné, disminución y eventualmente desaparición de pelo pubiano, axilar, facial y general; disminución del tamaño de la próstata; disminución del tamaño del pene; atenuación y desaparición de fenómenos activos sexuales; desaparición de la ginecomastia. Como es de esperarse, las modificaciones anteriores han variado en magnitud, guardando relación con lo avanzado del hiperandrogenismo y su tiempo de aparición.

La excreción de 17-cetosteroides en orina ha disminuido en todos los casos en que se investigó, al año o año y medio de la orquidectomía, en la siguiente forma:

- Caso número 9, de 64 a 17 miligramos/24 horas.
- Caso número 13, de 13.5 a 1.6 miligramos 24 horas.
- Caso número 17, de 4 a 2.3 miligramos 24 horas.
- Caso número 21, de 25.7 a 4.5 miligramos/24 horas.
- Caso número 11, de 10 a 2.2 miligramos/24 horas.
- Caso número 14, de 16.8 a 1.0 miligramos 24 horas.
- Caso número 18, de 2.9 a 0.9 miligramos 24 horas.
- Caso número 24 de 27.4 a 3.6 miligramos/24 horas.

En relación con los dos casos en que la lesión testicular fue bilateral, en uno de ellos (26) las lesiones izquierda y derecha fueron simultáneas, y las orquidectomías llevadas a cabo con 10 días de diferencia; en el otro (30) la del lado izquierdo fue anterior, y las orquidectomías llevadas a cabo con 10 años de diferencia. Después del último postoperatorio en ambos casos se estableció terapia de suplencia mediante testosterona, completamente satisfactoria.

6.—Comentarios generales

El caso presentado por nosotros es en todo análogo a los 23 anteriormente publicados, en un lapso de 62 años, y el motivo principal para presentarlo es precisamente la rareza de su ocurrencia. Representa el único caso en 43.000 historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología, y aun en el grupo de tumores testiculares —30 casos en cerca de 42.000 historias clínicas— incluyendo además todos los vistos fuera del Instituto, y en toda la nación, es también único.

A la luz de conceptos fisiopatológicos expuestos en la primera parte de este trabajo, se comprenden claramente la sintomatología, los signos, y se deduce la terapia, pudiéndose prever la evolución hacia la normalidad hasta donde las modificaciones somato-sexuales lo permitan, por ser aún reversibles.

La compendiada revisión de la literatura médica mundial, en relación con el tema, no pretende ser ni completa ni original: otros autores han hecho revisiones similares (21, 29, 30, 32) aun sin presentar nuevos casos (35).

El aumento de producción estrogénica por parte de las neoplasias funcionantes de células intersticiales del testículo merece especial atención, en los casos que se puedan presentar en un futuro. En nuestro caso la extirpación del tumor concordó con una desaparición práctica de los estrógenos urinarios.

Queremos dar nuestros agradecimientos a los miembros del Departamento de Laboratorios del Instituto Nacional de Cancerología, y en especial a los Jefes del Laboratorio Clínico y del Laboratorio de Anatomía Patológica, doctores César Mendoza y Egon Lichtenberger, respectivamente, por su colaboración en los puntos pertinentes del estudio del caso presentado.

CUADRO NUMERO 3.

CASO Nº	AÑO	AUTORES	PUBLICADO EN
1	1895	SACCHI	ITALIA
2	1929	ROWLANDS ^(*)	INGLATERRA
3	1932	SUTHERLAND	INGLATERRA
4	1936	STEWART ^(*)	EE. UU.
5	1941	HUFFMAN	EE. UU.
6	1942	URBAN	ALEMANIA
7	1942	WERNER ^(*)	EE. UU.
8	1943	MASSON	CANADA
9	1948	SANDBLOM	SUECIA
10	1949	FRASER	AUSTRALIA
11	1949	MELICOW ^(*)	EE. UU.
12	1950	JAMES ^(*)	EE. UU.
13	1952	NEWS	INGLATERRA
14	1952	COOK ^(*)	EE. UU.
15	1953	ANAGNOSTOU ^(x)	INGLATERRA
16	1953	STAUBITZ ^(*)	EE. UU.
17	1953	HERTZ ^(*)	EE. UU.
18	1954	JOLLY	EE. UU.
19	1954	POMER ^(*)	EE. UU.
20	1955	REZEK ^(*)	EE. UU.
21	1957- Feb.	JUNGCK ^(*)	EE. UU.
22	1957- Feb.	JUNGCK ^(*)	EE. UU.
23	1957- Fgo.	BARRETT	EE. UU.
24	1957- Oct. ^(*)	CORTAZAR ^(*)	COLOMBIA

(*) Y COLABORADORES

(x) Y COLABORADOR

(*) SE PRESENTA A LA SOC. COL. ENDOCRINOL.

7.—Resumen:

Se presenta el caso numero 24 de la literatura médica mundial, sobre hiperandrogenismo prepuberal, por neoplasia funcional de células intersticiales del testículo.

Se hace una compendiada revisión de los casos anteriores.

Se esquematiza la fisiopatología general de los hiperandrogenismos prepuberales.

BIBLIOGRAFIA

1. SELYE, H.—"Textbook of Endocrinology". Acta Endocrinologica Int. Montreal, Canadá, 2ª edición, 1949.
2. LEYDIG, F.—"Zur Anatomie der Männlicher Geschlechtsorgane und Anndrüsen der Säugetiere". Ztschr. F. Wissensch. Zool., 2:1-57, 1850.
3. CONKLIN, E. G.—"Cellular differentiation" en "Cowdry's General Cytology". University of Chicago Press, Ill., EE. UU., 1924.
4. PASCHKIS, K. E., RAKOFF, A. E., and CANTAROW, A.—"Clinical endocrinology". Paul B. Hoeber, Inc., New York, N. Y., EE. UU., 1954.
5. WILKINS, L.—"The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence". Charles C. Thomas, Springfield, Ill., EE. UU., 1950.
6. KITAY, J. I., and ALTSCHULE, M. D.—"The pineal gland". Harvard University Press, Cambridge, Mass., EE. UU., 1954.
7. COWDRY, E. V.—"Cancer cells". W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pa., EE. UU., 1955.
8. WARREN, S., and OLSHAUSEN, K. W.—"Interstitial cell growths of testicle". Am. J. Path., 19:307-331, 1943.
9. ANDERSON, W. A. D.—"Pathology". The C. V. Mosby Co., St. Louis, Mo., EE. UU. 3a. edición, 1957.
10. NOVAK, E.—"The constitutional type of female precocious puberty with report of 9 cases". Am. J. Obst. & Gynec., 47:20-36, 1944.
11. SACCHI, E.—"Di un caso di gigantismo infantile (pedomacrosomia) con tumore del testicolo". Riv. Sper. di Freniat., 21:149-161, 1895.
12. ROWLANDS, R. P., NICHOLSON, G. W., and WEBER, P. P.—"Growth of left testicle with precocious sexual and bodily development (macro-gemitosomia)". Guy's Hosp. Rep., 79:401-403, 1929.
13. SUTHERLAND, D. M.—"Macro-gemito-Somia". Brit. J. Sur., 20:343-345, 1932.
14. STEWART, C. A., BELL, E. T., and ROEHLKE, A. B.—"Interstitial-cell tumor of the testis with hypergenitalism in child of five years". Am. J. cancer, 26:144-150, 1936.
15. HUFFMAN, L. F.—"Interstitial cell tumor of the testicle, report of a case". J. Urol., 45:692-693, 1941.
16. URBAN, N.—"Rückbildungerscheinungen bei Pubertas praecox". Monatschr. F. Kinderh., 90:11-17, 1942.
17. WERNER, A. A., SPECTOR, H. I., VITT, A. E., ROSS, W. L., and ANDERSON, W. A. D. "Neoplastic hypergenitalism; pubertas praecox in a 6

year old boy produced by a tumor of the testis, probably of interstitial cell origin". *J. Clin. Endocrinol.* 2:527-530, 1942.

18. MASSON, P.—"Deux cancers leydigiens de l'homme: leur comparaison avec les tumeurs interstitielles experimentales de la souris". *Rev. Canad. de Biol.* 2:168-243, 1943.

19. SANDBLOM, P.—"Precocious sexual development produced by an interstitial cell tumor of the testis". *Acta Endocrinologica*, 1:107-120, 1948.

20. FRASER, K. B.—"Interstitial cell tumor of testis; male sex hormone". *Austr. & N. Zealand J. Surg.* 19:48-57, 1949.

21. MELICOW, M. M., ROBINSON, J. N., IVERS, W., and RAINSFORD, L. K.—"Interstitial cell tumor of testis. Review of the literature and report of case; discussion of gynecomastia and testosterone; incidence in animals and experimental production of interstitial cell tumor". *J. Urol.* 62:672-693, 1949.

22. JAMES, D. C. and SHUPE, R. D.—"Interstitial cell tumor of testicle with report of a case". *J. Urol.* 63:718-723, 1950.

23. NEWNS, G. H.—"Precocious sexual development due to an interstitial-cell tumor of the testis". *Brit. J. Surg.* 39:379-381, 1952.

24. COOK, C. D., GROSS, R. E., LANDING, R. H. and ZYGMUNTOVICZ, A. S.—"Interstitial cell tumor of the testis. Study of a 5-year-old boy with pseudo-precocious puberty". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 12:725-734, 1952.

25. ANAGNOSTOU, J., and FRANGOPOULOS, G. J.—"Pubertas precox caused by interstitial cell tumor of testicle". *Brit. M. J.* 1:861-862, 1953.

26. STAUBITZ, W. J., OBERKIRCHER, O. J., and BLICK, M. S.—"Precocious puberty in a case of bilateral interstitial cell tumor of testes". *J. Urol.* 69:562-570, 1953.

27. HERTZ, R., COHEN, M. I., LEWIS, L. G., and FERMINGER, H. I.—"Sexual precocity in a 5 year old boy with interstitial cell tumor of testes". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 13:1248-1253, 1953.

28. JOLLY, H. R.—"Sexual Precocity". Charles C. Thomas, Springfield, Ill. EE. U.S.A., 1954.

29. PCMER, F. A., STILES, R. E., and GRAHAM, J. H.—"Interstitial cell tumor of the testis in children". *New England J. Med.* 250:233-237, 1954.

30. REZEK, Ph., and HARDIN, H. C., Jr.—"Bilateral interstitial cell tumor of the testicle; report of one case observed fourteen years". *J. Urol.* 74:628-635, 1955.

31. JUNGCK, E. C., THRASH, A. M., AHLMACHER, A. P., KNIGHT, A. N., Jr., and DYRENFORTH, L. Y.—"Sexual precocity due to interstitial-cell tumor of the testis: report of 2 cases". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 17:291-295, (Feb) 1957.

32. BARRET W. A.—"Paratesticular interstitial cell tumor in a boy aged eleven". *J. Urol.* 78:158-168 (Aug), 1957.

33. SOMERFORD, A. E.—"A case of interstitial cell tumor of the testis in a boy of 11 years". *Brit. J. Urol.* 13:13-16, 1941.

34. MADDOCK, W. O., EPSTEIN, M. and NELSON W. O.—"Assay of urinary estrogens as a test of human Leydig cell function". *Ann. New York Acad. Sc.* 55:657-673, 1952.

35. BISHOP, P. M.—"Recent advances in Endocrinology (Camerow)". J. & A. Churchill Ltd., Londres, Inglaterra, 7ª edición, 1954.