

ENDOCRINOLOGIA EN UROLOGIA

Dr. Terry Allen

La Urología no existe en un vacío. Para ejercer la urología moderna con toda su sofisticación y complejidad aprovechándose de todos los adelantos disponibles en la profesión es necesario tener el conocimiento práctico de los desarrollos operados en otros campos de la medicina. En la urología pediátrica, por ejemplo, no hay desarrollo que impacte más en su ejercicio que en el campo de la endocrinología.

Por ello, considero apropiado que se respeten algunos de estos conceptos para ver cómo se relacionan con enfermedades tales como intersexo, hipospadias, microfalo y criptorquidia.

En esta exposición hemos de limitarnos al eje hipotálamo-hipófiso-testicular.

El hipotálamo elabora en sus neuronas una hormona llamada RH-LH, que pasa de los terminales nerviosos por el plexo de venas hasta la hipófisis donde estimula la secreción de dos hormonas, LH y FSH, que al entrar a la sangre tienen acción sobre el testículo.

La LH estimula las células de Leydig al elaborar la hormona testosterona y ésta pasa directamente a los tubulos seminíferos en una concentración cien veces mayor que en la sangre periférica.

Para que la testosterona tenga efecto en los túbulos, debe unirse a los receptores que se encuentran en la célula de Sertoli y el desarrollo de estos receptores depende de la presencia de la hormona FSH. Para iniciar el proceso de espermatogénesis se necesitan las hormonas FSH como la LH. Una vez el proceso para mantenerlo, es suficiente la LH.

La testosterona llega a la sangre y tiene efecto sobre casi todos los tejidos del cuerpo, pero dentro de la pituitaria disminuye la producción de LH. De este modo, la producción de testosterona se mantiene en equilibrio.

Para actuar sobre cualquier tejido, la testosterona debe unirse a un receptor dentro del citoplasma de la célula y después debe ser trastocada al núcleo.

En algunas células de los genitales externos hay una enzima llamada 5-Alfa-reductasa que convierte la testosterona en la hormona más potente, la dihidrotestosterona, que aumenta el efecto de la testosterona.

Si no existe la enzima 5-Alfa-Reductasa, disminuye el efecto de la testosterona y sin los receptores no hay efecto alguno. Los efectos de la testosterona dependen del tiempo del evento.

Respecto a los genitales hay dos épocas de importancia: la de la formación de los genitales y la del crecimiento de los mismos. La primera etapa se inicia cuando la gonada indiferente se convierte en un testículo, o sea, alrededor de ocho semanas de edad del feto.

Durante esta época la gonadotropina más importante para estimular en el testículo la formación de testosterona no es tanto la LH de la hipófisis del feto, sino la hormona coriogonadotrópica de la placenta de la madre, que se encuentra en forma abundante en la sangre de la madre y del feto.

* En esta diapositiva se observa el nivel de la gonadotropina coriónica, depende de la edad del feto. El tiempo de formación de los genitales a este nivel es muy alto pero se va a disminuir prontamente a medida que crezca el feto.

La testosterona elaborada por el testículo dirige sus tejidos indiferenciados a desarrollarse de una manera masculina. Tanto pueden hacer testosterona que se puede anular el efecto del ovario y si un feto femenino recibe testosterona u otro andrógeno antes de la décima semana de edad, los genitales pueden diferenciarse a la manera del varón.

Antes de las 8 semanas de edad fetal, los tejidos son los mismos tanto para los varones como para las hembras, pero si las gonadas son indiferenciadas, se hace un ovario, el feto se desarrolla. Si existen gonadas se desarrolla como un testículo y si la gonada se convierte en testículo, los genitales desarrollan de una manera masculina.

Después de la formación de los genitales, la concentración de la hormona HCE empieza a bajar y la hormona LH, proveniente de la hipófisis del feto empieza a elevarse en forma que el nivel de testosterona permanece bastante alto.

Los genitales entonces, entran en la segunda época de desarrollo, la de crecimiento. Sin la hipófisis, los genitales permanecen atróficos y los testículos dejan de descender.

* En esta diapositiva se parecía que el nivel de gonadotropina coriónica es muy alto en este período, pero disminuye rápidamente; al mismo tiempo que se disminuye la gonadotropina coriónica se va a extender la hormona LH. La importancia de las gonadotropinas cambian en este momento desde la placenta hasta el pituitario del feto.

Con esta formación básica, podemos examinar algunos ejemplos clínicos.

Diap.: Esta criatura sufre de genitales ambiguos, a raíz de una endocrinopatía que se manifestó antes de las 12 semanas de vida fetal. Esa criatura puede ser una hembra expuesta a un andrógeno o un varón, un verdadero hermafrodita o un paciente con disgenesia gonadal mezclada. Todos con un testículo, pero sin la suficiente elaboración de testosterona para efectuar completamente el desarrollo masculino de los genitales. Con las pruebas apropiadas se puede diferenciar entre varias posibilidades y establecer el diagnóstico correcto.

* En este caso, esta niña sufre del síndrome adreno genital en el que por un bloqueo bioquímico, la adrenal afectada no puede elaborar la cortisona, incluso varios andrógenos se acumulan que los genitales externos se desarrollan de manera masculina.

* En este verdadero hermafrodita existe tanto un ovario como un testículo. La cantidad de testosterona producida no es suficiente para provocar el desarrollo de los genitales externos.

* Los pacientes que sufren de disgenesia gonadal mezclada tienen genitales ambiguos.

Pero lo más interesante son los pseudohermafroditas masculinos por ser más variables las razones para que el feto no se desarrolla normalmente.

No obstante la complejidad de este grupo de pacientes, to-



'Rohypnoi'[®]

La más moderna constelación en el universo
de los hipnóticos

Comprimidos birranurados con 2 mg
caja con 10 y 30



Ampollas (1 ml) con 2 mg
caja con 6



'Syntrogel'

Roche

**simplemente
un antiácido...**

**pero,
antiácido-antiácido**

Comprimidos
masticables
envases con 20 y 40

dos pueden definirse en aquellos que no pueden elaborar la hormona testosterona y aquellos que no pueden responder a la hormona secretada.

* Respecto de los primeros, se sabe de cinco bloqueos bioquímicos que impiden la formación de testosterona con el resultado de que el feto se parece a una hembra.

Para formar testosterona, los precursores tienen que pasar por varias etapas. Con los bloqueos que se producen, la formación de testosterona es deficiente y el niño no puede desarrollarse normalmente.

Los sujetos portadores de testículos disgenésicos no pueden desarrollarse normalmente. Este niño, por ejemplo, tenía un cariotipo XXY, XO, XX y aunque tenía testículos, era deficiente la producción de testosterona.

En cambio, en otros la elaboración de testosterona es igual o está aumentada, debido a la incapacidad de los tejidos para responder a la hormona, el resultado es igual a los de aquellos que no pueden elaborarla.

En esos pacientes la secreción de testosterona aumenta varias veces más de lo normal impulsado por una hipófisis que tampoco puede responder al alto nivel de la hormona.

En esta diapositiva se observan los resultados de medir la testosterona y otras hormonas estrógenas. En el sujeto normal se puede ver unos 5.000 mcgrs, cada día de testosterona, pero en personas con feminización testicular puede comprobarse en este caso que el nivel de testosterona es tres veces mayor que lo normal. Se elabora mucha más testosterona porque los tejidos no pueden responder, incluso la hipófisis. Por eso, la hipófisis pituitaria sigue estimulando los testículos que siguen formando más testosterona.

Lo que pasa es que la testosterona cambia en los tejidos a los estrógenos y es un alto nivel de estrógenos que últimamente, afecta al pituitario. Por eso, estas personas reaccionan como hembras y no como varones, porque no pueden producir la testosterona.

Estos casos no constituyen un bloqueo completo sino parcial.

El diagnóstico puede establecerse fácilmente en la etapa postpuberal al advertir que tanto la LH como la testosterona están elevadas al mismo tiempo.

Puede observarse el nivel de LH, el de testosterona y notar que los pacientes con este síndrome tienen LH y testosterona elevados. Se advierte que los tejidos no pueden responder a la testosterona y ahora, sabemos que es posible encontrar personas normalmente desarrolladas pero con problemas de infertilidad que sufren de un bloqueo parcial.

Es un espectro del problema que va desde las personas que manifiestan solamente infertilidad a los que ofrecen las hembras porque tienen un bloqueo.

Por último, está el caso raro en que el paciente crece en cuanto a la enzima 5-Alfa-Reductasa, no puede masculinizar tampoco los genitales externos pero en contraste con el síndrome de feminización testicular quienes se feminizan al tiempo de la pubertad estos se masculinizan en el período puberal.

Esto nos hace pensar que, un desorden semejante en el sistema endocrinológico debe ocurrir en los pacientes con hipospadias.

Un informe procedente de Escandinavia indica que hay carencia de receptores para la testosterona en los tejidos genitales de los niños con hipospadias comparados a los normales. Según este informe, los pacientes portadores de hipospadias tenían disminuido el nivel de receptores en comparación con los normales.

Pero nuestros endocrinólogos nos dicen que dos casos fueron sumamente diferentes.

Cuando repasamos los datos endocrinológicos de nuestros propios pacientes no pudimos comprobar esta observación. Sobre 11 niños con hipospadias perineal, tuvimos datos respecto a los receptores en 6 y todos fueron normales. Más bien encontramos una producción reducida de testosterona como reacción de inyección de HCG.

Después de la administración de 2000 unidades diarias, durante cuatro días, los niños normales demuestran una elevación notable de la testosterona. La mayor parte de esos niños tienen una pequeña alza en el nivel de testosterona distintamente anormal.

Es de esperar que con el uso de testosterona proporcionada artificialmente pueda lograrse agrandar el pene de estos pacientes que generalmente sufren no sólo de genitales ambiguos sino también de muy reducido tamaño.

*En este niño eran tan pequeños los genitales externos que se recomendaba que su sexo fuera cambiado por el de una hembra. Pero luego de la administración de testosterona se agrandaron los genitales.

*Desgraciadamente, no todos los niños responden de ese modo. Este otro niño recibió testosterona pero no tuvo una reacción notable en el desarrollo de sus genitales. Obviamente el problema es más complicado de lo que parece.

*Hay otras explicaciones para la hipospadias. En este caso, por ejemplo, la madre del niño recibió testosterona durante la primera parte del embarazo para evitar un aborto. Creemos que esa hormona puede disminuir la secreción de las gonadotropinas, en forma tal que no existe testosterona suficiente para desarrollar los genitales: Aun cuando consideramos que la hipospadias es un problema endocrinológico, pareciera que se debe a varias anomalías en lugar de una sola.

*Si ocurre una carencia de gonadotropina después de la formación de los genitales externos, y éstos no se desarrollan normalmente, estaremos en presencia del llamado microfalo.

El nivel de gonadotropina coriónica empieza a descender después del desarrollo genital. El crecimiento posterior depende luego tanto de la aparición de LH hipofisaria fetal como de la secreción residual de gonadotropina coriónica. No es sorprendente comprobar que el microfalo se asocia frecuentemente con enfermedades de la región del hipotálamo.

*En nuestra experiencia con 17 pacientes con microfalo, casi una mitad de ellos sufrían de síndrome en que esa parte del cerebro es imperfecta.

*Había 3 casos en los que los pacientes demostraron un defecto de su labilidad ofatoria mientras que sufrían de genitales inadecuadamente desarrollados. Estos son los caracteres del síndrome de CALLMAN, donde además del problema del hipotálamo los lóbulos olfatorios son atrofiados.

*Este joven tiene todas las características del síndrome de Prader-Willis (?); tiene mentalidad deficiente, es muy gordo y tiene un apetito voraz y presentaba diabetes sin cetonuria. Su pene es pequeño y su pelo púbico es escaso.

*Hemos visto algunos pacientes con la existencia simultánea de genitales diminutos y enanismo consecuente a la carencia de somatotrofina. A veces, puede encontrarse algún enfermo que carece de todas las hormonas de la hipófisis anterior.

A este desdichado joven de 22 años, le falta tanto ACTH

y tirotrófina como las hormonas que estimulan el crecimiento y la maduración de los genitales.

No todos los niños portadores de microfalo evidencian una enfermedad del sistema nervioso central. De verdad, muchos de los peores casos de microfalo se observaron en niños sin esa enfermedad. Este niño, por ejemplo, no sufría de ningún otro problema salvo en de microfalo, pero no es posible apartar a los dos grupos, los de las enfermedades del sistema nervioso central y los que carecían de ella solo por la apariencia de los genitales.

En años recientes, ha sido posible examinar en más detalle anomalías endocrinológicas en estos pacientes. En este cuadro se aprecian los resultados de la cantidad de hormona luteinizante, hormona folículo-estimulante y testosterona en 13 pacientes. En todos los casos, las cifras son muy bajas. En los niños, esto no tiene ninguna significación porque antes de la pubertad las cifras siempre son bajas.

En los niños de edad más avanzada los resultados son muy significativos e indican la hormona luteinizante como la testosterona, no presentan elevación alguna.

La secreción de hormona luteinizante es baja aún durante el sueño. Antes de la pubertad, la secreción de hormona luteinizante es baja durante todo el día, de noche. Desde la pubertad, comienza a ascender, pero solamente durante cierto período del sueño.

La secreción de hormona permanece elevada durante las 24 horas. Así es que una elevación de la secreción de LH durante el sueño marca la primera evidencia de la pubertad en los jóvenes.

*En esta diapositiva se pueden observar tres etapas en el desarrollo del joven: antes de la pubertad, está disminuido durante las 24 horas el nivel de LH. Cuando el niño ingresa a la adolescencia durante el sueño, se advierte que el nivel de LH comienza a subir. Es muy difícil evaluar a estos pacientes disponiendo solamente de un examen de sangre para determinar el nivel de LH durante el día.

Una vez que entra a esa etapa, la LH queda elevada durante casi todo el día, pero durante el período de la pubertad, durante el sueño está elevado el tenor de LH.

Se ha medido la cantidad de las hormonas luteinizantes y de la testosterona cada 20 minutos durante un período de 24 horas, incluido un período de sueño en un adolescente con microfalo, habiéndose comprobado una ausencia completa de estas hormonas.

Las niñas no experimentan elevación alguna. Pero cuando se infunde la hormona LH que proviene del hipotálamo, y que estimula a la glándula pituitaria, sí existe una reacción.

Se ha comprobado que la pituitaria tiene posibilidad de responder si existe la hormona RH-LH. La inyección de 100 mgr. de RH-LH en un niño con microfalo determinaron una elevación tanto de la hormona folículo-estimulante como en la LH.

Este es un resultado normal e indica que el problema no reside en la glándula pituitaria sino probablemente, en el propio hipotálamo.

Tampoco parece que existe anomalía primaria en los testículos. Cuando se administró previamente gonadotrofina coriónica hubo un paciente que demostró una elevación en el nivel de testosterona en la sangre. Pero cuando esos mismos pacientes recibieron un tratamiento más prolongado de ACTH la elevación de la testosterona se comprobó en todos los casos. Esto sugiere que los testículos pueden responder a la estimulación de gonadotrofinas

aunque esta reacción parece ser muy elevada porque la masa de esos testículos están afectados. Esta no es una reacción normal en estos casos, pero con el uso prolongado de ACTH existe una reacción generalmente normal.

Interpretamos esto como una indicación de la masa de los testículos. En el microfalo están afectados no solamente el pene, sino también los testículos, la próstata y todos los tejidos masculinos. Por eso, creemos que la escasa masa de tejido testicular es responsable de los resultados que se observan.

* Cuando se administró inyección de testosterona a este niño se obtuvo un desarrollo notable en un corto plazo. A raíz de estos exámenes hemos llegado a creer que el microfalo es un desorden consiguiente a una deficiencia de hormona proveniente del hipotálamo en lugar de anomalías que proceden de la hipófisis, los testículos o los propios genitales.

En cuanto a los testículos no descendidos, la evidencia indica que se trata de un proceso endocrinológico y que la endocrinopatía responsable de la criptorquidia es la misma, así sea el trastorno uni o bilateral.

Gendrel (?) y sus Asociados investigaron a niños con criptorquidia a partir de su nacimiento y comprobaron que casi la mitad de los testículos descendieron espontáneamente dentro de los seis meses. Existe una diferencia significativa de la hormona luteinizante y testosterona en los niños en que se había producido el descenso de los testículos en comparación con aquellos otros, en que no habían descendido. Los niños cuyos testículos no había descendido presentaban niveles más bajos de hormonas, sin interesar si se trataba de testículos no descendidos, uni o bilateralmente.

*En esta diapositiva se observa el nivel de testosterona y de LH en personas en que los testículos descendían espontáneamente y en los que no descendían. Las curvas son diferentes.

*En este grupo con testículos que no descendían y que tenían anomalías en la relación de LH-testosterona, no interesaba que los testículos que descendieran fueran uno solo o los dos.

Estos mismos autores advirtieron que la elevación de testosterona que Forest había señalado en la sangre de los infantes de dos meses de edad estaba liberada en los niños con criptorquidia.

El nivel de testosterona empieza a ascender después del nacimiento y a los dos meses de edad alcanza un nivel bastante alto y después de eso, empieza a bajar una vez más.

*En personas con testículos no descendidos, uni o bilateralmente, esta curva no es muy grande. Indica la existencia de un proceso endocrinológico, que puede ponerse de manifiesto.

JO (?) y sus asociados, investigando los niños de menos de un año de edad, con criptorquidia, señalaron que existía una reacción *marichada* (?) en la secreción de LH, cuando estos niños recibían LH, y notaron que no había diferencia alguna entre la reacción de niños con testículos no descendidos, uni o bilateralmente.

*Esta es la medida de LH con reposo y después, estimulación con RH-LH. Y lo mismo ocurre con FFH. Con estímulo RH-LH, puede observarse que una reacción *marichada*, en comparación a los normales.

Lipsius (?) y sus asociados, investigando a adultos que habían padecido una orquiopexia por una criptorquidia unilateral cuando eran niños, advirtieron la existencia de una reacción aumentada de RH-LH, sugiriendo daño en

ambos testículos, aunque uno de ellos había ocupado su lugar en el escroto.

Cómo podemos reconciliar estas contradicciones? La observación de Jo y Colaboradores, que la reacción RH-LH está vulnerada en los niños con criptorquidia y la de Lipsius (?) y col., que la reacción está aumentada en los ductus.

*En esta diapositiva se advierte que después de la inyección de RH-LH a personas con criptorquidia, aunque hayan sido tratadas en el pasado, tienen una reacción aumentada de FSF y LH, lo que indica la existencia de daño testicular.

La explicación puede encontrarse en la obra de Gendrel y sus colaboradores. Estos autores comunicaron que la secreción de la hormona luteinizante consiguiente a una inyección de la hormona LH-LH fue muy reducida en los niños de edad de menos de un año con criptorquidia en comparación a los normales. En esos niños, la reacción de LH después de la inyección de RH-LH está disminuida cuando tienen criptorquidia.

*También está reducida en los niños mayores antes del principio de la curva. Esos niños son prepuberales pero después de un año de edad. En los niños normales la reacción es mayor que cuando presentan criptorquidia. Las diferencias no son grandes. Al iniciarse la pubertad la diferencia entre ambos grupos se cierra y cuando el niño llega

a la segunda etapa no hay diferencia entre los dos.

Puede interpretarse que la criptorquidia, uni o bilateral, es una manifestación de una endocrinopatía general. Parece que el problema reside en el hipotálamo o en la hipófisis en lugar del testículo y ante la ausencia de hormona luteinizante no puede desarrollarse el testículo y sufre daño, que más tarde se manifiesta en una reacción aumentada ante una inyección de RH-RH.

Los desórdenes de los genitales están vinculados con el eje hipotálamo-hipófiso-testicular y no es posible considerar el manejo del primero sin tener en cuenta al segundo.

En la hipospadias muchas veces se observa que el pene es pequeño o los testículos están más descendidos. También son pequeños los testículos y la próstata es casi impalpable.

Debemos comprender, por último, que la apariencia de los genitales puede ser el indicio que nos llame la atención sobre la existencia de un problema intracraneal y el microfalo puede darnos el alerta sobre la posibilidad de una hipoglucemia o bien, la criptorquidia puede indicar algún problema dismórfico como el síndrome de Pluner (?).

Como en todos los casos, la expansión de nuestro entendimiento en nuestro campo nos hace médicos más respetados y valiosos.

Gracias por vuestra atención.