

**CASO CLÍNICO****Hiperestrogenospermia en un paciente con alteraciones seminales***Hyperstrogenosperm in a patient with seminal alterations*

Tovar Rodríguez JM,* Chávez Zúñiga I,* Bañuelos Ávila L,** Vargas Hernández VM**

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 16 años con astenoteratonecrozoospermia severa, con antecedente de criptorquidia unilateral tratada con gonadotropina coriónica humana (hCG). La determinación de estradiol en semen fue de 780 pg/mL; las gonadotropinas, el estradiol, prolactina y testosterona séricas estaban en límites normales. Consideramos que probablemente el exceso de estradiol seminal participe en el daño espermático que presenta el paciente.

Palabras clave: estradiol, astenoteratonecrozoospermia, criptorquidia.

ABSTRACT

We report the case of a patient of 16-year-old with severe asthenoteratonecrozoosperm; he had previous unilateral cryptorchidism treated with human gonadotropin chorionic (hCG). The determination of estradiol in semen was 780 pg/mL, gonadotropins, estradiol, prolactin and testosterone within normal limits. Likely, we think this excess of seminal estradiol may be the origin of damage in the patient's sperm.

Key words: estradiol, asthenoteratonecrozoosperm, cryptorchidism.

RESUMEN CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino que es visto por primera vez a los 15 años de edad en el laboratorio de Biología de la Reproducción. Cuenta con los siguientes antecedentes: Es producto del primer embarazo de término obtenido por cesárea con peso de 3 kg; presenta desarrollo psicomotor normal. Es enviado al servicio al notar la madre ausencia del testículo izquierdo; a la exploración física se encuentra el testículo izquierdo en el canal inguinal, y

el derecho en la zona intraescrotal. Se aplican 10 dosis de 2 500 UI de gonadotropina coriónica humana, con lo cual presenta descenso del testículo izquierdo. De los 15 a los 16 años de edad se le solicitaron cinco seminogramas en donde se identifica teratonecroastenozoospermia severa –de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)– y dos seminocultivos.

A los 16 años se le solicita ultrasonografía testicular bilateral en tiempo real con transductor lineal de 9 mhz, el cual reporta ambos testículos de forma y tamaño normal; asimismo, se realizó aplicación de Doppler color sin alteraciones vasculares.

*Laboratorio Núm. 3, Biología de la Reproducción, Hospital Juárez de México; **Servicio de Endocrinología, Hospital Juárez de México

Correspondencia: capi@todito.com

Debido al antecedente de criptorquidia tratada médicamente y las alteraciones seminales que presenta el paciente, se decide evaluar su estado basal hormonal en suero y semen, por lo que se toma 10 mL de sangre total la que se centrifuga a 3000 rpm durante 10 minutos, separando el suero del paquete globular y se congela a -70°C hasta la determinación de hormona folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), estradiol (E), testosterona total (Tt) y libre (Tl), prolactina (Prl) y los marcadores tumorales de gonadotropina coriónica humana (hCG), alfafeto proteína (AFP) y CA 125 mediante radioinmunoensayo (RIA) o ensayo inmunoradiométrico (IRMA) específico por duplicado.

Las dos últimas muestras de semen utilizadas para el seminograma fueron centrifugadas a 3000 rpm para separar líquido seminal de los espermatozoides y el plasma seminal se almacenó a -70°C hasta la determinación de las mismas hormonas que en suero. Los resultados de los seminogramas y seminocultivos se muestran en la Tabla 1, en tanto que los de las hormonas, en la Tabla 2.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento hormonal de la criptorquidia con gonadotropina coriónica humana (hCG) se utiliza de primera elección, ya que se obtiene hasta 20% de descenso testicular con la aplicación de este medicamento; el protocolo aceptado para su aplicación es de 1 500 a 2 500 U dos veces por semana durante cuatro semanas. Los eventos adversos que se presentan son crecimiento del pene, del vello púbico, aumento del volumen testicular y conducta agresiva durante la aplicación del medicamento.¹ Cortés y colaboradores advierten que el uso de hCG en niños de 1 a 3 años puede suprimir el número de células germinales y de esta forma provocar alteraciones en su futura fertilidad.²

La movilidad espermática constituye uno de los índices fundamentales para valorar la calidad del eyaculado, la cual depende tanto de factores intrínsecos (estructura del flagelo, actividad enzimática de la dineína) como de factores extrínsecos (composición bioquímica del medio extracelular, plasma seminal, moco cervical o medio de cultivo). Un eyaculado sin espermatozoides con movilidad progresiva es comparable a un paciente con azoosper-

mia: si no está dotado de esta movilidad, el espermatozoide es incapaz de penetrar en el ovocito, aunque se coloque muy próximo a él.

La movilidad espermática puede estar afectada por alteraciones ultraestructurales primarias (ausencia de los brazos de dineína, alteraciones microtubulares del axonema), por trastornos enzimáticos testiculares (déficit de proteincarboximetilasa) y epididimarios (déficit de glucosidasas y acetilcarnitina), por alteraciones del epitelio epididimario y por disfunciones de las vesículas seminales y próstata.

Kartagener describió un síndrome caracterizado por ausencia congénita de brazos de dineína de los cilios, que cursa con ausencia de movilidad espermática, bronquiectasias y *situs inversus*. Algunos microorganismos presentes en el semen y procedentes generalmente del tracto urinario, a través de la próstata, favorecen alteraciones de la movilidad espermática por diversos mecanismos del espermatozoide, como la adherencia directa a cualquier nivel, la formación de anticuerpos anti-espermáticos u originar disfunciones secretoras de las glándulas sexuales accesorias.³

El concepto tradicional del estradiol como hormona femenina, y la testosterona como masculina, ha cambiado en los últimos años. El interés incrementado en el papel de los estrógenos en el varón es debido a la demostración que la fertilidad masculina está alterada en ratones que pierden el receptor estrogénico aromatasa y junto con el descubrimiento de un segundo receptor estrogénico β , el cual está ampliamente expresado en el tracto reproductor masculino.⁴ En humanos, algunos tejidos tienen la capacidad de expresar aromatasa, y por lo tanto, sintetizar estrógenos. Éstos incluyen los ovarios y testículos, la placenta, el hígado fetal, tejido adiposo, condrocitos y osteoblastos del hueso y numerosos sitios en el cerebro, incluyendo varias áreas del hipotálamo, sistema límbico y corteza cerebral.

Estudios recientes sugieren que el testículo es capaz de sintetizar y responder a los estrógenos en todas sus fases de desarrollo, la localización de los receptores α y β y la acción de la aromatasa demuestra que la acción estrogénica es importante en la fisiología de las células de Leydig y de Sertoli y el desarrollo y función de las células germinales, también en el desarrollo y función de los conduc-

tos deferentes y epidídimo.⁵ En particular, las células germinales son capaces de sintetizar estrógenos localmente y responder vía el receptor β , sugiriendo acciones paracrinas e intracrinas de los estrógenos en el desarrollo de las células germinales masculinas.⁶

En el líquido de la *rete testis*, en la rata, existen altas concentraciones de estrógenos. La concentración de estrógenos en la cabeza del epidídimo es aproximadamente 25 veces el nivel medido en el plasma. Es claro que la concentración de estrógenos en el testículo y el líquido de la *rete testis* excede con mucho la concentración sérica del macho en varias especies sugiriendo un papel central del estrógeno en la función epididimaria y testicular.⁶ La fuente de las altas concentraciones de estrógenos en el líquido que abandona el testículo puede estar relacionado con los altos niveles de RNAm de aromatasa en las células germinales testiculares y particularmente en las espermátides.⁷⁻¹¹

Se determinó como evidencia un papel directo de los estrógenos en la prevención de la apoptosis de las células germinales cuando túbulos seminíferos fueron cultivados en ausencia de suero y factores de sobrevivencia seminal, y se indujo la apoptosis de espermátocitos y espermátides. La muerte de esas células podría ser prevenida con bajas dosis de estradiol o dosis más altas de dihidrotestosterona, lo cual sugiere que el estradiol es un potente inhibidor de la apoptosis de las células germinales.¹²

En seres humanos es extremadamente rara la presencia de mutaciones en los receptores a estrógenos y se han descrito dos casos de deficiencia de aromatasa en hombres, uno de ellos con oligoasthenozoospermia severa.^{13,14}

En 1993, Bujan y colaboradores¹⁵ reportaron que, en varones con infertilidad, se observaron niveles incrementados de estradiol en plasma seminal hasta valores de 253 pg/mL, incluso con normoespermia, comparado contra un grupo de varones fértiles y paridad comprobada sin tratar de explicar el origen de esta hiperestrogenospermia. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas, prolactina, testosterona y estradiol se encontraban en valores normales en el grupo de pacientes y en el grupo control.

El objetivo de presentar este caso clínico es describir el alto nivel de estradiol en semen y las altera-

ciones seminales tan graves que presenta el paciente.

DISCUSIÓN

Sabemos que el estrógeno participa en forma importante, en la función reproductora en el macho de especies inferiores, en donde se ha determinado que el tracto reproductor masculino tiene un gran número de receptores estrogénicos β , y en animales de experimentación al manipularlos genéticamente se obtienen cepas con deficiencias enzimáticas de aromatasa o se altera el número de receptores estrogénicos (α y β), obteniendo animales estériles y daño en la espermatogénesis.

En el ser humano existen pocos reportes de alteraciones producidas por mutaciones en la fisiología de los estrógenos;^{10,11} se sabe también que, con la falta de estrógenos, se induce marcada apoptosis de las células germinales, sobre todo en espermátogonias, el que se revierte al poner en contacto estas espermátogonias con células de túbulos seminíferos que se sabe producen estrógenos.⁹

Bujan¹² reportó con anterioridad que en el semen de varones infértiles, aun con seminogramas normales, están aumentados en comparación de un grupo de varones fértiles, a pesar de que encontró que, en suero, los niveles de estradiol y las gonadotropinas se encontraron en límites normales. Esta falta de correlación entre niveles plasmáticos y seminales en relación con estradiol es debida a la enzima aromatasa, la cual produce gran cantidad de estradiol intratesticularmente que se utiliza localmente para estimular la espermatogénesis y la espermíogenesis y facilitar el paso de espermatozoide por el epidídimo, implicando mecanismos intracrininos y paracrininos sin que pase gran cantidad de esta hormona a la circulación general.

No encontramos reportes de niveles de estradiol tan altos como los observados en este paciente (780 pg/mL) en plasma seminal, y con alteraciones tan graves como la astenoteratonecrozoospermia severa. Tampoco sabemos si esto es debido a esta concentración tan alta de estradiol en semen a otra alteración testicular. Se ha demostrado un efecto dual del estrógeno en carcinogénesis como una hormona estimulante de proliferación celular y como un pro carcinógeno que induce daño genéti-

co. Los tumores pueden ser iniciados por conversión metabólica de estradiol a 4-hidroxiestradiol catalizado por una 4-hidroxilasa (CYP1B1) específica y por activación posterior de este catecol como productos intermedios semiquinona/quinona. Varios tipos de radicales libres directos e indirectos producen daño en el DNA por el estradiol, 4-hidroxiestradiol o su correspondiente quinona en sistemas libres de células, de cultivo y/o en vivo. El estradiol también induce varias lesiones cromosómicas o genéticas incluyendo aneuploidia, aberraciones cromosómicas, amplificación del gene e inestabilidad del microsatélite en células de cultivo y/o en vivo y mutaciones genéticas en varios sistemas celulares de prueba.

Estos datos sugieren que estradiol es un carcinógeno débil y un mutágeno débil capaz de inducir le-

siones genéticas con baja frecuencia. Los tumores pueden desarrollarse por proliferación de receptores hormonales de estas células dañadas.

En este paciente es difícil concluir que el daño tan importante en los espermatozoides sea causado directamente por la elevada concentración de estradiol en semen, lo que probablemente actúe como tóxico, ya que se ha demostrado que el espermatozoide necesita cierta cantidad de estrógeno para sobrevivir; sin embargo, consideramos que cuando se sobrepasa esta cantidad fisiológica, el efecto de sobrevida se convierte en factor de muerte celular. Jenkins AD y colaboradores¹³ demostraron que con la administración de valerato de estradiol se altera la composición elemental de líquidos y electrolitos intraluminales en el testículo y epidídimo.

Tabla 1. Principales variables analizadas en ambos grupos.

Índices	2 Oct 01	23 Oct 01	19 Abr 02	24 Sep 02	8 Oct 02	OMS
Volumen (mL)	0.5	5	2	2	2	1-7
Color	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	gris perla
pH	8.5	7	10	7	9.5	7-7.8
Concentración 106 por mL	97	37	21	32	32	20-250
Concentración total	48.5	185	42	64	96	> 40
Movilidad total (%)	4	2	0	0	0	>50
Formas normales (%)	9	5	5	7	8	>30
Vitalidad (%)	6	6	0	7	0	>50
Leucocitos por campo	1-2	1-2	1-2	2-3	1-3	1-2
Bacterias	++	+	++	-	++	+
Seminocultivo	estafilococo aureus			estafilococo coag neg		

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Tabla 2. Determinaciones hormonales en suero y semen a los 16 años

Hormona	Suero	Semen
LH (mIU/mL)	1.45	5.34
FSH (mIU/mL)	0.57	1.74
Prl (ng/mL)	8.46	0
T total (ng/mL)	6.35	4.52
T libre	23.74	14.53
Estradiol (pg/mL)	16.05	718.05 y 793.52
CA 125 (mIU/mL)	10.60	6.10
hCG (mIU/mL)	8.25	4.39
AFP (ng/mL)	0.18	0

BIBLIOGRAFÍA

1. Docimo SG, Silver RI, Cromie W. The Undescended Testicle: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2000;62:2037-44.
2. Cortés D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3 year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000;163:1290-2.
3. Pomerol JM. Asteno y Teratozoospermia. En: Pomerol JM, Arrondo J Eds. *Práctica Andrológica*. Ediciones Científicas y Técnicas SA 1994:51-9.
4. Simpson ER, Davis SR. Minireview: Aromatase and the Regulation of estrogen Biosynthesis-Some New Perspectives. *Endocrinology* 2000;142:4589-94.
5. Simpson E, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O'Donnell, Jones M, Davis S. The role of local Estrogen Biosynthesis in Males and Females. *TEM* 2000;11:184-8.
6. Grumbach M, Auchus RJ. Estrogen Consequences and Implications of Human Mutations in Synthesis and Action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4677-94.
7. Hess RA, Bunick Dee KH, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, Lubahn DB. A role for estrogens in the male reproductive system 1997;390:509-12.
8. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Pettersson K, Warner M, Gustafsson JA. Mechanisms of Estrogen Action 2001. *Phys Rev* 2001;81:1535-65.
9. Pentikainen V, Erkkila K, Suomalainen, Parvinen M, Dunkel L. Estradiol Acts as a Germ Cell Survival Factor in the Human Testis in vitro *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2057-67.
10. Smith EP, Boyd J, Graeme R, Takahashi H, Cohen R, Specker B, Williams TC, Ubahn DB, Korach KS *N Engl J Med* 1994;331:1056-61.
11. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach K, Simpson ER. Effect of Testosterone and Estradiol in a Man with Aromatase Deficiency. *N Engl J Med* 1997;337:91-5.
12. Bujan C, Mieusset R, Audran F, Umbroso S, Sultan Ch. Increased Oestradiol in seminal plasma in infertile men. *Hum Reprod* 1993;8:74-7.
13. Jenkins AD, Lechene CP, Howards SS. The effect of estrogen administration in vivo on the elemental composition of the intraluminal fluids of the seminiferous tubules, rete testis, and epididymis of the rat. *J Androl* 1983;4:272-5.