



### Introducción

La infertilidad afecta al 15% de las parejas en todo el mundo; casi en el 50% de los casos, la causa radica en el factor masculino, con cada vez mayor incidencia, como surge de estudios clínicos y epidemiológicos. Sin embargo, el estudio de la pareja infértil se concentra fundamentalmente en las causas patológicas de la mujer, manteniéndose en general aún subdiagnosticadas y subtratadas las condiciones clínicas que causan infertilidad en el hombre. Éstas comprenden la insuficiencia en la diferenciación y proliferación de las células germinales, la anormalidad en la producción o función espermática, la alteración de la emisión del semen, causas relacionadas con la salud y estilo de vida en general, así como alteraciones genéticas y factores ambientales. Podrían simplificarse entonces en: causas testiculares, post-testiculares y pretesticulares. Todas estas condiciones conllevan daño espermático, como astenozoospermia, teratozoospermia, oligozoospermia y azoospermia (7% a 20% de los pacientes que consultan por esterilidad). Es en esta última, acompañándose de función endocrina normal y donde el diagnóstico diferencial entre causas testiculares no obstructivas y obstructivas es mandatorio, cuando entra en consideración el síndrome de Sertoli solo (*Sertoli cell only syndrome* [SCO]).

### Definición

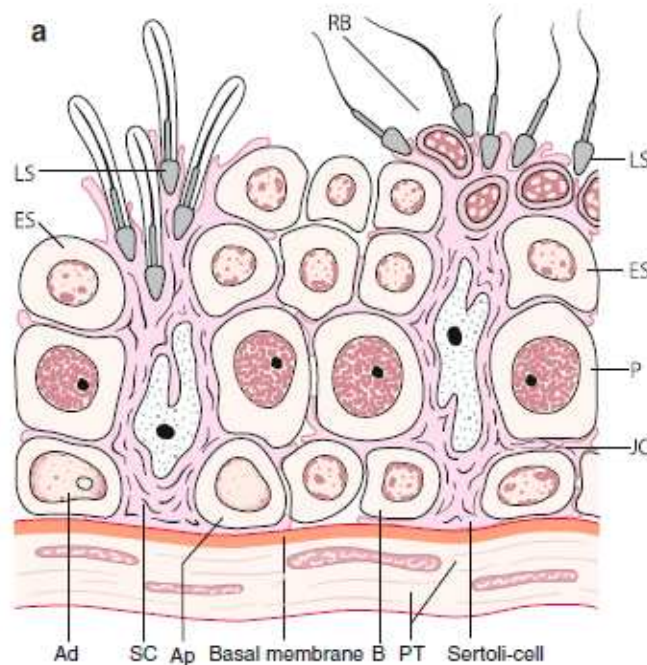
El SCO, también llamado aplasia de células germinales, describe una afección testicular en la cual, sólo se encuentran células de Sertoli en el túbulo seminífero, con ausencia total de la progenie espermática.

Típicamente, se presenta en hombres entre los 20 y 40 años de edad, que consultan por infertilidad y son azoospermicos, término que describe la ausencia de espermatozoides en el eyaculado. La producción espermática normal en el hombre adulto es de 100 millones de espermatozoides por día.

El túbulo seminífero incluye células germinales, células peritubulares y las células de Sertoli (CS).

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<b><i>Revisó</i></b>	<b><i>Aprobó</i></b>
<b><i>Nombre</i></b>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<b><i>Firma</i></b>		
<b><i>Fecha</i></b>	28/03	12/04

2 Physiology of Testicular Function



Histología del Túbulo Seminífero e Intersticio Tubular (PT: célula peritubular; BL: lámina basal; RB: cuerpo residual; LS: espermátides tardías; ES: espermátides redondas o precoces; P: espermátocitos; Ad: células madre testicular (espermátogonias oscuras tipo A); Ap: espermátogonias claras tipo A; B: espermátogonias tipo B; SC: células de Sertoli; JC: complejos de unión que constituyen la barrera hematotesticular)

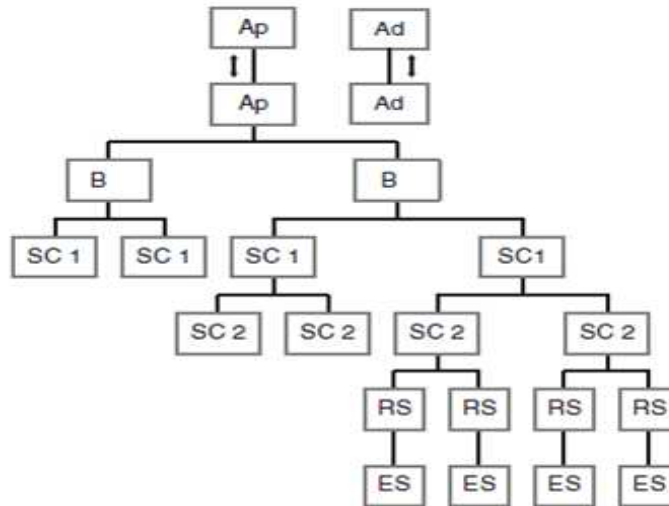
**Espermatogénesis**

Comienza con la división de las espermatogonias (*stem cells*) y termina con la formación de una célula espermática madura. Los diferentes tipos de células germinales se relacionan asociándose en el túbulo y conformando lo que se conoce como etapas del ciclo espermatogénico. Todo el proceso de espermatogénesis se desarrolla en 3 ciclos:

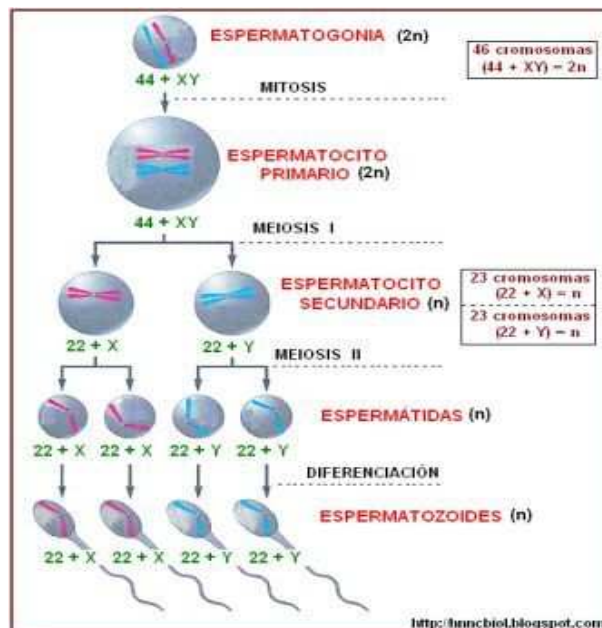
- a) Mitosis y diferenciación de espermatogonias (célula diploide)
- b) 1ra y 2da división meióticas: espermátocito 1rio (diploide) y 2rio (haploide), con formación de espermátides haploides
- c) Maduración a espermatozoides (espermioogénesis)
- d) Liberación de espermatozoides a la luz tubular (espermiciación)

Síndrome de Sertoli Solo

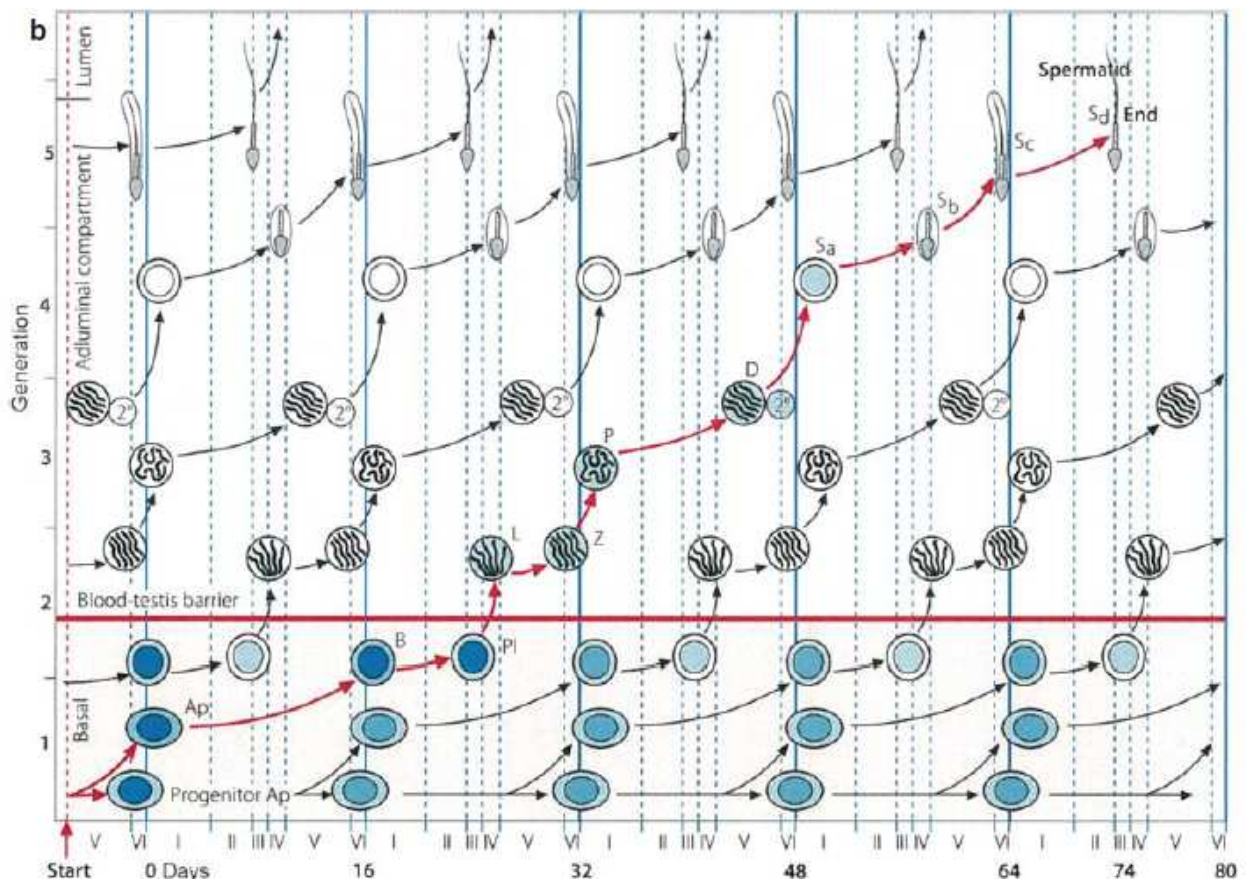
Dra. S. Botta



**Gametogénesis humana.** El testículo libera 25000 espermatozoides por minuto. Una espermatogonia Ap puede ser el progenitor de 16 espermátides elongadas. Ad: espermatogonia oscura tipo A (rara vez se divide); Ap: espermatogonia clara tipo A (célula progenitora); B: espermatogonia; SC1/2: espermatozito primario/ secundario; RS: espermátide redonda; ES: espermátide elongada).



En un corte transversal del túbulo seminífero se pueden establecer 6 diferentes asociaciones de células específicas; las etapas de la espermatogénesis se completan en 16 días. Dado que las espermatogonias sufren al menos 4 transformaciones celulares, cada una de las cuales se lleva dentro de ese período, el tiempo total hasta la formación de un espermatozoide es de 64 a 72 días (onda espermática). Esta expresión denota la relación espacial de las células, que se corresponden con el ciclo espermático en el tiempo.



Estados del ciclo espermatogénico. Ap: espermatogonia (todos los descendientes de ese progenitor son un único clon de gametos); Ad = espermatogonia oscura tipo A; B = espermatogonia tipo B; PI = espermátocito preleptoteno; L: espermátocito leptoteno; Z = espermátocito zigoteno; D: espermátocito diplotero. Conlleva 4 a 4.6 ciclos ("generación" en el eje Y, definida como inicio y final) hasta obtener un espermatozoide (Sd) a partir de una células progenitora.

- **Células peritubulares:** los túbulos están cubiertos por una membrana basal, una capa de colágeno y las células peritubulares (miofibroblastos). Éstas producen diversos factores involucrados en la contractilidad tubular, como actina, miosina, y desmina. También secretan sustancias de la matriz extracelular, como fibronectina y otros factores de crecimiento.
- **CS:** son células somáticas localizadas dentro del epitelio germinal, con un abundante citoplasma con proyecciones y ramificaciones hacia la luz del túbulo, consideradas el soporte estructural del epitelio germinal. Alrededor del 35% al 40% del volumen del epitelio germinal está representado por CS. Son las únicas células que presentan receptores para andrógenos (AR), ya que ni las células de Leydig ni las germinales los presentan, sí las células peritubulares. También son las únicas con receptores para FSH. Constituyen la llamada “barrera testicular”, estableciendo una red protectora por su constitución particular, contribuyendo a la formación del fluido luminal, conservando en todo momento la luz tubular. Asimismo protegen a las células germinales en su desarrollo, previenen reacciones autoinmunes, establecen un transporte selectivo de sustancias y son un pilar en la nutrición de las células tubulares. Sus productos de secreción son la transferrina, la proteína ligadora de andrógenos (ABP, *androgen binding protein*), la inhibina, la activina, la hormona antimulleriana y otros factores que se comentarán luego. Las CS juegan un papel crucial en el desarrollo de la espermatogénesis normal. La testosterona intratesticular tendría más bien una función endocrina, paracrina y autocrina, quizá ejerciendo más una acción indirecta sobre la espermatogénesis, actuando sobre las células peritubulares y sobre las CS.
- **Intersticio testicular:** las células de Leydig son el principal componente de este espacio y se distinguen diferentes tipos según su maduración, como las progenitoras, fetales y maduras o adultas. Su desarrollo está regulado por la LH y factores de crecimiento derivados de las CS. Su producto de secreción es la testosterona, estimulada por la LH, y su índice de proliferación es más bien bajo. En el intersticio también se encuentran linfocitos y macrófagos; por cada 10 a 50 células de Leydig, hay un macrófago. Éstos regulan su producción hormonal y su proliferación a través de factores de crecimiento y citoquinas; éstas, las prostaglandinas, el óxido nítrico y otros factores, inhiben la función de las células de Leydig.

### Epidemiología del SCO

La prevalencia del SCO es baja, afectando en promedio al 10% de las parejas que consultan por infertilidad. Ya se mencionó que alrededor del 30% al 50% de las parejas que consultan obedecen a un factor masculino; en alrededor del 20%, la causa de la infertilidad es combinada.



Se presenta más comúnmente en la raza blanca, entre los 20 y 40 años, siendo en este grupo etario la consulta más frecuente. El síndrome se diagnostica en el curso de la evaluación de un paciente con azoospermia, no presentando otros síntomas.

### **Presentación clínica**

Típicamente se presenta a la consulta un hombre en estudio por infertilidad con azoospermia. Ante un paciente de estas características, se plantea el 1er diagnóstico diferencial con la azoospermia de origen obstructivo, ya que corresponde a un 1/3 de los individuos azoospermicos. Las causas no obstructivas (insuficiencia de la espermatogénesis) son:

- a) factores genéticos (displasias gonadales)
- b) factores hormonales (tratamientos con estrógenos o testosterona)
- c) idiopáticos
- d) tóxicos
- e) radioterapia previa
- f) drogas inmunosupresoras
- g) trauma grave
- h) hepatopatía crónica

Todas estas causas pueden asociarse con el SCO, no así la causa obstructiva. Por consiguiente, el SCO puede ser 1río o 2río (por ejemplo a causas genéticas, como el síndrome de Klinefelter que se presenta con SCO e hiperplasia de células de Leydig). Muy rara vez se describen pacientes con grave oligozoospermia (menos de 1 millón de espermatozoides/ml), pudiendo ser portadores de SCO focal dentro del testículo, con otras áreas de hipoespermatogénesis.

En el examen físico, los pacientes usualmente tienen testículos más chicos, con consistencia y forma normales, pudiendo observarse marcada atrofia. Están normalmente virilizados y no presentan ginecomastia ni otras alteraciones fenotípicas, salvo en las causas secundarias, en las que los hallazgos del examen físico dependerán de la situación clínica subyacente. El resto del examen físico no presenta particularidades

### **Causas**

En la mayoría de los casos, la causa es idiopática; en este punto la etiología genética tiene un peso importante. La ausencia o falta congénita de migración de las células germinales es teóricamente posible y existen teorías respecto de la causa de este síndrome y su mecanismo, si bien aún no se han podido dilucidar por completo. Una de ellas establece la alteración en el cromosoma Y del factor azoospermico (AZF), con deleciones masivas. Se trata de un gen que se encuentra en el brazo largo del



cromosoma Y, que de hecho se ha encontrado en hombres con SCO. También han sido identificadas microdeleciones en algunos casos ocasionales.

Se han detectado casos de apoptosis de células germinales, relacionadas con la expresión en las CS a nivel de FAS, FASL y caspasa-3, así como de células germinales inmaduras expresando FAS, activadas por caspasa-3.

El papel de las alteraciones funcionales de las CS en la etiología de este síndrome parece una afirmación atinada, dado el papel fundamental que tienen estas célula en el desarrollo normal y la regulación de la espermatogénesis. Existe una íntima relación entre la CS y las espermatogonias (*stem cells* [SSC]). Estas últimas son las células madres de la progenie espermática, las cuales ejercen una renovación espontánea y diferenciación hacia espermatogonias que inician el ciclo espermático. Se reproducen también en situaciones de injuria química o radiante.

Las CS conforman (junto con las células peritubulares, las SSC, la membrana basal tubular y la red vascular intertubular) lo que se conoce como nicho (*niche*) en el cual la *stem cell* está protegida y su vida asegurada, gracias a la función de la CS, que nutre y coordina la espermatogénesis mediante factores de crecimiento de producción propia. La CS, como parte de la barrera testicular, regula el flujo entre el lumen tubular, el fluido intersticial y el torrente sanguíneo; nutre y protege al epitelio germinal, y especialmente sobre y por medio de las SSC, tiene un papel fundamental en la regulación de la espermatogénesis.

La CS produce GDNT (*glial cell-derived neurotrophic factor*), un factor de crecimiento esencial que regula la renovación de las SSC. También sintetizan factor de transcripción ERM (*Ets related molecule*), que se expresa exclusivamente en la CS y se requiere para la autorenovación de las células madre. Por otra parte, producen SCF (*stem cell factor*), cuyo receptor c-kit se expresa en la espermatogonia y es un marcador de diferenciación celular. El FGF-2 (*fibroblast growth factor 2*) y el EGF (*epidermal growth factor*) son secretados por la CS y también regulan la renovación de las SSC. Asimismo, en modelos in vitro se observó que el GDNF es regulado por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y la interleuquina 1-beta. Se destaca que la conexina-43 se encuentra entre las CS y las células germinales; su expresión en la CS es esencial para el desarrollo normal del testículo y la espermatogénesis.

Según los resultados de trabajos en animales, el AR presente en la CS es indispensable para el normal desarrollo del ciclo espermático. En modelos con animales *knockout* para el AR, la administración de testosterona y dihidrotestorena no revierten el déficit de esta función.

### **Abordaje del Paciente Azoospermico**

Todo paciente que consulta por infertilidad, además del examen físico pertinente, debe ser sometido a los estudios de laboratorio hormonales habituales, como así también a por lo menos 2 espermogramas separados por un lapso de por lo menos 70 días. En el paciente azoospermico con sospecha de SCO, se solicita fundamentalmente FSH y testosterona, la que habitualmente es normal, no siendo importante la determinación de LH ni prolactina.

La presencia de azoospermia con FSH 2 a 3 veces elevada respecto del valor normal (90% de los casos) indica falla espermatogénica; cuando la FSH es normal, debemos pensar en probable falla espermatogénica u obstrucción. El diagnóstico diferencial y de certeza de SCO se hace con la BIOPSIA TESTICULAR y no están indicados estudios por imágenes; sin embargo, dado que los hombres con SCO tienen más riesgo de nódulos y cáncer testicular, se puede realizar una ecografía testicular y eventual biopsia también de un nódulo en caso de hallazgo.

El uso de punción con aguja fina está discutido como procedimiento previo a la biopsia histológica, si bien podría ser de utilidad pronóstica en relación con la posibilidad de extracción exitosa de espermatozoides (TESE: *testicular sperm extraction*). La biopsia se realiza con anestesia general o más comúnmente peridural, y debe ser bilateral con toma de pequeña muestra de la superficie testicular. Se efectúa fijación de Bouin, con coloración con hematoxilina y eosina, y se procede al examen histológico con microscopio óptico. La **clasificación histológica** de una biopsia testicular de pacientes infértiles comprende 7 categorías:

1. Espermatogénesis normal (15% al 35% según las series)
2. Hipoespermatogénesis (25% al 30%)
3. Arresto madurativo de células germinales ([GCMA]: 12% al 30%)
4. SCO (10% a 30%)
5. Hialinización de túbulos seminíferos (15% al 25%)
6. Patrón mixto (menos del 10%)
7. Patrón discordante (menos del 5%)

Respecto de los puntos 6 y 7, el resultado mixto es cuando en un mismo testículo se presentan distintas figuras histopatológicas; en cambio el resultado discordante es cuando los 2 testículos presentan diferentes cuadros histopatológicos. Un ejemplo mixto consiste en la presencia en un mismo testículo de SCO e hipoespermatogénesis. Un ejemplo de discordante consiste en presencia de GCMA en un testículo e hipoespermatogénesis en el otro.



El SCO se caracteriza por túbulos que contienen sólo CS, con ausencia completa de la progenie germinal espermática; la membrana basal no está engrosada apreciablemente y los túbulos son normales o con leve disminución del diámetro. El intersticio presenta células de Leydig normales. Como se dijo, algunos pacientes pueden presentar un patrón mixto con zonas aisladas de espermatogénesis focal en algún túbulo ocasional.



Túbulo con SCO

Cuando en la biopsia se encuentra normoespermatogénesis, probablemente se trate de causas testiculares obstructivas, en pacientes con antecedentes de orquitis previas, trauma o cirugías. La biopsia testicular es importante en estos casos ya que estos enfermos tienen un pronóstico promisorio respecto de la fertilidad futura., realizándose una microcirugía reconstructiva del tracto reproductivo.

La biopsia testicular es muy útil también en pacientes con riesgo de carcinoma *in situ* o cáncer testicular, como aquellos con infertilidad idiopática, criptorquidia previa o con nódulos o microlitiasis detectados en estudios por imágenes. Los pacientes con SCO puro presentan una mayor prevalencia de nódulos testiculares y cáncer en relación con la población general (26% y 10.5%, respectivamente).



### Tratamiento

No existe tratamiento médico efectivo para el SCO. Se puede ofrecer la TESE (también llamada microdissección) a las parejas que serán sometidas a fertilización *in vitro* o ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*). En centros especializados, entre el 20% al 40% de los hombres con SCO, pueden tener focos aislados de espermatogénesis; sin embargo, los índices de recuperación de espermatozoides son mucho más bajos.

La TESE es una biopsia testicular a cielo abierto con la intención de localizar espermatozoides maduros en los túbulos seminíferos; se requieren por lo general múltiples intentos. Si los pacientes tienen varicocele, la corrección previa puede mejorar el índice de recuperación.

Previamente a la ICSI, también se aconseja en hombres con SCO la realización de un cariotipo y pruebas genéticas para deleciones del cromosoma Y.

### Conclusiones

Ante un paciente con azoospermia, luego del examen físico y laboratorio hormonal inicial, si la FSH es normal o elevada, debe sospecharse SCO y realizar:

1. Cariotipo para el diagnóstico eventual de disgenesia gonadal (síndrome de Klinefelter)
2. Ecografía testicular para detectar posibles carcinomas *in situ*, calcificaciones o nódulos por el riesgo de carcinoma en pacientes con SCO (10.5%)
3. Biopsia testicular bilateral (siempre), por los posibles resultados discordantes
4. En caso de obstrucción, derivar para el procedimiento quirúrgico
5. Asesorar al paciente acerca de los procedimientos de fertilización asistida
6. El ofrecimiento de la TESE, debido a los bajos índices de éxito, no debe indicarse en forma estandarizada
7. Derivar a profesionales de la salud mental al paciente y su pareja, para contención y eventual decisión de adopción
8. Brindar información sobre donantes (bancos de esperma) para la realización de fertilización intrauterina.
9. No existe un pronóstico promisorio en el SCO en relación con una mejoría de la producción espermática.
10. Insistir a toda mujer que consulta por esterilidad para realizar un espermograma a la pareja, desde el comienzo y paralelamente a sus estudios en curso.



### **Bibliografía**

Edward David Kim, MD. Sertoli Cell only syndrome. Medscape Reference, Mar 10, 2011

Singh SR, Burnickaturek D. Spermatogonial stem cells, infertility and testicular cancer. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2011;(15)3:468-83.

Oshaughnessy PJ, Verhoeven G. Direct action through the Sertoli cells is essential for androgen stimulation of spermatogenesis. Endocrinology 2010;151(5):2343-48.

Histopathological patterns of testicular biopsy in male infertility: a retrospective study from a tertiary care center in the western part of Saudi Arabia. Urology Annals 2011;(3),1.

Leslie J. Degroot. Endocrinología, tomo III, Cap 118, 1981.

Gerhard F Weinbauer et al. Physiology of testicular function. Male Reproductive Health and Dysfunction. Andrology 2010, E .Nieschlag et al (eds)