

## Síndrome de Disgenesia Gonadal

Jaime Mendiola

Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Universidad de Murcia  
jaime.mendiola@um.es

Varios estudios han sugerido que la calidad seminal humana y la fecundidad han ido declinando durante las últimas décadas<sup>1-5</sup>. No obstante, otros trabajos han obtenido resultados contradictorios<sup>6</sup>, indicando que estos cambios no se han producido en todo el mundo por igual. La fertilidad, medida como la inversa del tiempo de consecución de embarazo (TTP), es inferior en áreas donde la calidad seminal poblacional es menor<sup>7</sup>. Las diferencias geográficas en la calidad seminal también apoya la idea de que ésta podría haber decrecido solo en algunas áreas<sup>6,8,9</sup>. Estos cambios en las muestras seminales parecen ser relativamente recientes<sup>1</sup> y podrían estar relacionados con la exposición ambiental u ocupacional a tóxicos y/o contaminantes, cambios en el estilo de vida o hábitos dietéticos<sup>10,11</sup>.

En estos últimos años existe un interés científico creciente en conocer la relación entre la exposición ambiental y ocupacional a tóxicos y/o contaminantes y la afectación de la calidad espermática, así como la implicación de éstos en la esterilidad masculina<sup>1,12</sup>. Se ha sugerido que al menos la mitad de los casos de esterilidad de etiología desconocida del varón podrían atribuirse a distintas exposiciones ocupacionales y/o ambientales<sup>13</sup>.

Distintos estudios han mostrado que algunos agentes tóxicos ambientales podrían estar asociados con efectos adversos sobre el sistema reproductivo masculino, bien por afectación de la función endocrina<sup>14</sup>, o de la espermatogénesis, resultando en una calidad seminal disminuida<sup>15</sup>.

Los agentes tóxicos que mayores efectos podrían ejercer sobre la función reproductiva masculina serían varios, por ejemplo: distintos hidrocarburos aromáticos<sup>16</sup>, ciertos hidrocarburos halogenados<sup>17</sup>, ftalatos<sup>18</sup>, bifenilos policlorados<sup>19</sup>, algunos compuestos organoclorados<sup>20</sup>, diversos metales pesados<sup>21</sup> y otros que podrían estar presentes en nuestra ingesta diaria de alimentos, como son los xenobióticos<sup>22</sup>.

Actualmente, aunque el número de estudios va en aumento, existen pocos trabajos que estudien las relaciones entre exposiciones ocupacionales a tóxicos e infertilidad masculina en varones que acuden a clínicas de reproducción asistida, y los datos no son concluyentes<sup>23</sup>.

El impacto potencialmente adverso de las sustancias

químicas depende de múltiples factores, que incluyen el nivel y duración de la exposición, la potencia y mecanismo de acción de los agentes químicos y la interacción entre los compuestos que conforman dichas mezclas<sup>24</sup>.

Los xenoestrógenos están considerados como alteradores endocrinos que no solo podrían causar, junto con otras sustancias, el denominado "Síndrome de Disgenesia Gonadal" (TDS), sino también alterar la meiosis en células germinales en desarrollo<sup>3</sup>. EL TDS se basa en que una alteración del desarrollo fetal de los testículos podría incrementar el riesgo de hipospadias, criptorquidia, cáncer testicular y disminución de la espermatogénesis postnatal<sup>3</sup>. Este concepto uniría la patogénesis de estos cuatro desórdenes conjuntamente, pero no quiere decir que todos los hombres afectados desarrollen los cuatro síntomas<sup>3</sup>.

Sharpe y Skakkebaek<sup>25</sup> sugirieron que el sistema reproductivo masculino es más vulnerable a la acción estrogénica durante el periodo crítico de diferenciación celular y desarrollo de órganos en la vida fetal y neonatal. En este periodo, los testículos se organizan estructuralmente, estableciéndose las células de Sertoli y el número adecuado de espermatogonias que darán un soporte fundamental a la espermatogénesis que se iniciará en la pubertad. El mantenimiento preciso de los niveles estrogénicos y androgénicos en este periodo es esencial para su correcta finalización. De hecho, la exposición pre y perinatal a xenoestrógenos, particularmente dietilestilbestrol (DES), ha incrementado la incidencia de cáncer testicular en la descendencia masculina<sup>26</sup>.

El análisis de fluidos biológicos maternos y fetales han mostrado que los xeno y fitoestrógenos atraviesan la barrera placentaria y entran en la circulación fetal<sup>27</sup>. Así pues, éstos también pueden bioacumularse en órganos fetales tales como el cerebro, o cruzar la barrera hemato-tisular, similar a la que hallamos en los testículos, sugiriendo que las células germinales intratubulares podrían estar potencialmente expuestas<sup>22</sup>.

Las hormonas endógenas tienen un papel fundamental en la vida fetal, asegurando la futura fertilidad de los individuos. La exposición a niveles hormonales anómalos (e.g. fetos masculinos expuestos a hormonas femeninas), afectarían el sistema reproductor

y el desarrollo correcto de los genitales internos y externos, con el resultado de futuros problemas de infertilidad y/o esterilidad<sup>28</sup>. Aksglaede y colaboradores<sup>29</sup> publicaron una revisión acerca de la alta sensibilidad de los niños a los esteroides sexuales y el posible impacto negativo de los xenoestrógenos sobre los mismos. Por tanto, los cambios en los niveles hormonales durante el desarrollo fetal y prepuberal podrían ejercer efectos graves en la vida adulta. Los autores también resaltan que debe evitarse la exposición innecesaria de los fetos y los niños a esteroides sexuales o alteradores endocrinos, incluso a niveles muy bajos<sup>29</sup>. Estas exposiciones en general también incluyen la ingesta diaria de alimentos, pues se han descrito posibles efectos adversos sobre la salud humana debido al consumo de carne de animales tratados con hormonas<sup>30,31</sup>.

La población general podría estar expuesta a múltiples potenciales alteradores endocrinos. Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que la acción de los compuestos estrogénicos es aditiva<sup>32</sup>, pero se sabe muy poco acerca de la posible sinergia o efectos multiplicativos de estos compuestos en humanos<sup>33</sup>.

Actualmente se están produciendo cambios en la dieta occidental que podrían tener consecuencias futuras sobre la fertilidad masculina. Un ejemplo es el mayor consumo de leche de soja y derivados, como en los niños con intolerancia a la lactosa<sup>22</sup>.

Se especula que podría existir una relación causal entre las anomalías reproductivas en los varones (hipospadias, criptorquidias)<sup>34</sup> y un descenso global de los recuentos espermáticos<sup>1</sup>, ambos relacionados con el incremento en la dieta occidental de los fitoestrógenos y la adopción de la cultura de la "comida rápida", baja en fibra y rica en grasas saturadas<sup>22</sup>.

Tradicionalmente, a los estrógenos se les ha atribuido un papel menor en la reproducción masculina, y no está claro que tengan un papel preponderante en el desarrollo gonadal masculino, espermatogénesis y fertilidad<sup>35</sup>. No obstante, modelos animales<sup>36</sup> y estudios en humanos muestran que el aumento en la ingesta de fitoestrógenos puede afectar el desarrollo normal y la función del sistema reproductivo masculino<sup>26</sup>.

## REFERENCIAS

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *British Medical Journal* 1992;305:609-13.
2. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environmental Health Perspectives* 2000;108:961-6.
3. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction* 2001;16:972-8.
4. Skakkebaek NE, Jørgensen N, Main K et al. Is human fecundity declining? *International Journal of Andrology* 2006;29: 2-11.
5. Mendiola J, Jørgensen N, Mínguez-Alarcón L et al. Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain. *Andrology* 2013;1:408-13.
6. Fisch H, Goluboff ET. Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertility and Sterility* 1996;65:1044-6.
7. Joffe M. Decreased fertility in Britain compared with Finland. *Lancet* 1996;347:1519-22.
8. Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F et al. Regional differences in semen quality in Europe. *Human Reproduction* 2001;16:1012-9.
9. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ et al. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environmental Health Perspectives* 2003;111:414-20.
10. Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER et al. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertility and Sterility* 1999;71:690-6.
11. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Human Reproduction Update* 2007;13:209-23.
12. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occupational Medicine* 2006;56:544-53.
13. Gagnon C. The role of environmental toxins in unexplained male infertility. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1988;6:369-76.
14. Stevens JT, Gfeller W, Machermer L, Heinz-Leist K. Adequacy of required regulatory hazard testing for the detection of potential hormonal activity of crop protection chemicals. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1998;1:59-79.
15. Wyrobek AJ, Schrader SM, Perreault SD et al. Assessment of reproductive disorders and birth defects in communities near hazardous chemical sites. III Guidelines for field studies of male reproductive disorders. *Reproductive Toxicology* 1997;11:243-59.
16. Wagner U, Schlebusch H, Van der Ven H et al. Accumulation of pollutants in the genital tract of sterility patients. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1990;28:683-8.
17. Whorton MD, Foliant DE. Mutagenicity, carcinogenicity and reproductive effects of dibromochloropropane (DBCP). *Mutation Research* 1983;123:13-30.
18. Duty SM, Silva MJ, Barr DB et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 2003;14:269-77.
19. Spanò M, Toft G, Hagmar L et al. Exposure to PCB and p,p'-DDE

- in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity. *Human Reproduction* 2005;20:3488-99.
20. Carreño J, Rivas A, Granada A et al. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research* 2007;103:55-61.
21. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Human Reproduction Update* 2000;6:107-21.
22. West MC, Anderson L, McClure N et al. Dietary oestrogens and male fertility potential. *Human Fertility* 2005;8:197-207.
23. Cherry N, Labrèche F, Collins J et al. Occupational exposure to solvents and male infertility. *Occupational and Environmental Medicine* 2001;58:635-40.
24. Safe H. Hazard and risk assessment of chemical mixtures using the toxic equivalency factor approach. *Environmental Health Perspectives* 1998;106:1051-8.
25. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-5.
26. Weir HK, Marrett LD, Kreiger N et al. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *International Journal of Cancer* 2000;87:438-43.
27. Foster W, Chan S, Platt L et al. Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:2954-7.
28. Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *British Medical Journal* 2004;328:447-51.
29. Aksglaede L, Juul A, Leffers H et al. The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Human Reproduction Update* 2006;12:341-9.
30. Andersson AM, Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *European Journal of endocrinology*. 1999;140: 477-85.
31. Swan SH, Liu F, Overstreet JW et al. Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy. *Human Reproduction* 2007;22:1497-502.
32. Tinwell H, Ashby J. Sensitivity of the immature rat uterotrophic assay to mixtures of estrogens. *Environmental Health Perspectives* 2004;112:575-82.
33. Toppari J, Skakkebaek NE. Sexual differentiation and environmental endocrine disrupters. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;12:143-56.
34. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives* 1996;104:741-803.
35. Hess RA, Bunick D, Lee KH et al. A role for estrogens in the male reproductive system. *Nature* 1997;390:509-12.
36. Tan KA, Walker M, Morris K et al. Infant feeding with soy formula milk: effects on puberty progression, reproductive function and testicular cell numbers in marmoset monkeys in adulthood. *Human Reproduction* 2006;21:896-904.