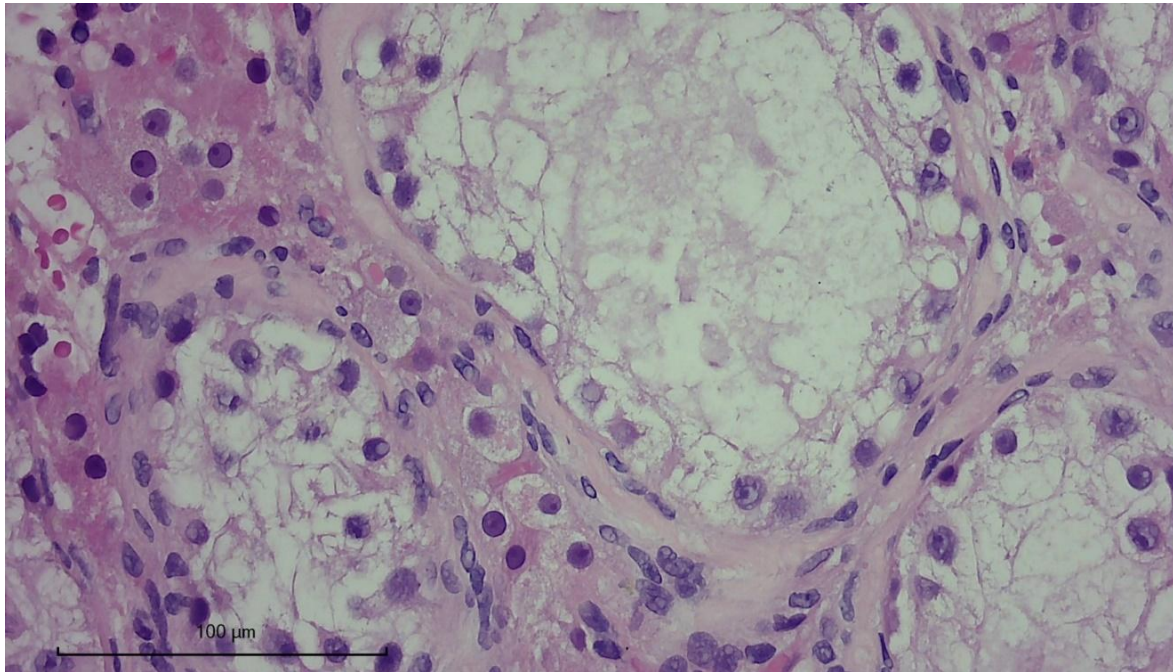


# Síndrome de Del Castillo: historia y perspectivas



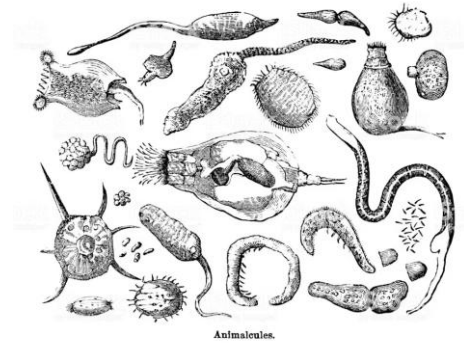
Aplasia germinal testicular (caso del Dr Valdes Socin)

# Plan

1. Franz Leydig, Enrico Sertoli y sus células
2. Síndromes Clínicos asociados a Infertilidad
3. Historia de la aplasia germinal testicular
4. Aplasia germinal testicular en la actualidad : Perspectivas

# Gónada masculina: algunos Hitos históricos

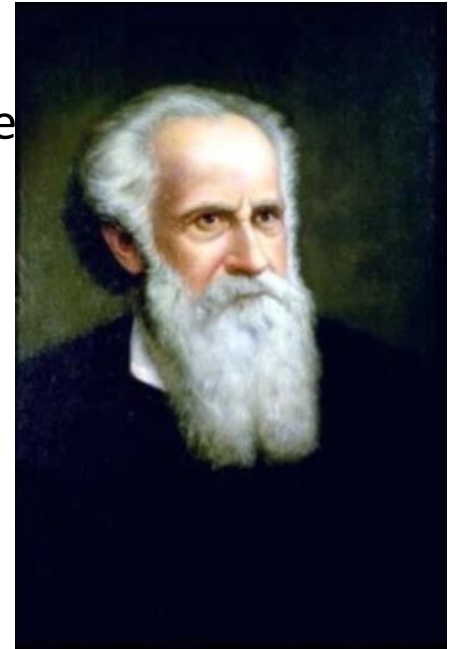
- **1677**, Antoni van Leeuwenhoek identifica con Ham, unos « animaculos » en el semen humano
- **1850** Publicacion de las **células de Leydig**.
- **1865 Sertoli** describe su célula
- **1929** Macomber & Sander : *The Spermatozoa Count NEJM*
- **1942** Síndrome de Klinefelter, Reifenstein, Albright
- **1945 Trabuco** describe la aplasia germinal testicular
- **1947** síndrome de Del Castillo , Trabucco , De la Balze
- **1994**, la técnica de trasplante se utilizó por primera vez para producir descendencia de ratones receptores infértiles (**Brinster y Zimmermann**)
- **2012** John Gurdon y Shinya Yamanaka reciben el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su trabajo en células madre.



Van Leeuwenhoek

# Franz Leydig (1821-1908)

- **1840:** Estudios de Zoología en Munich
- **1842-1847:** Medicina Univ de Wurzburg, Inicia un instituto de microscopia.
- **1849:** Tesis: « Origen del saco vitelino en el mundo animal y su significado »
- **1850:** descripción de la célula del intersticio testicular, histología comparada ( viaje a Napoli y Sardenia). Bouin (colorante) y Ancel proponen en el rol endocrino de estas células (1903-1905)
- **1857:** Prof de zoología y anatomía comparada (Univ Tübingen)
- **1875:** Pro Anatomía (Univ Bonn).
- 200 artículos incluyendo la célula epidérmica de Leydig en la Salamandra



Pr F Leydig (1821-1908)

Leydig F. Zur Anatomie der männlichen Geschlechtsorgane und Analdrüsen der Säugethiere. *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie* **1850**;2:1–57

# Leydig y su célula

## Zur Anatomie der männlichen Geschlechtsorgane und Analdrüsen der Säugethiere

von

**Dr. Franz Leydig,**

Prosector und Privatdocent in Würzburg.

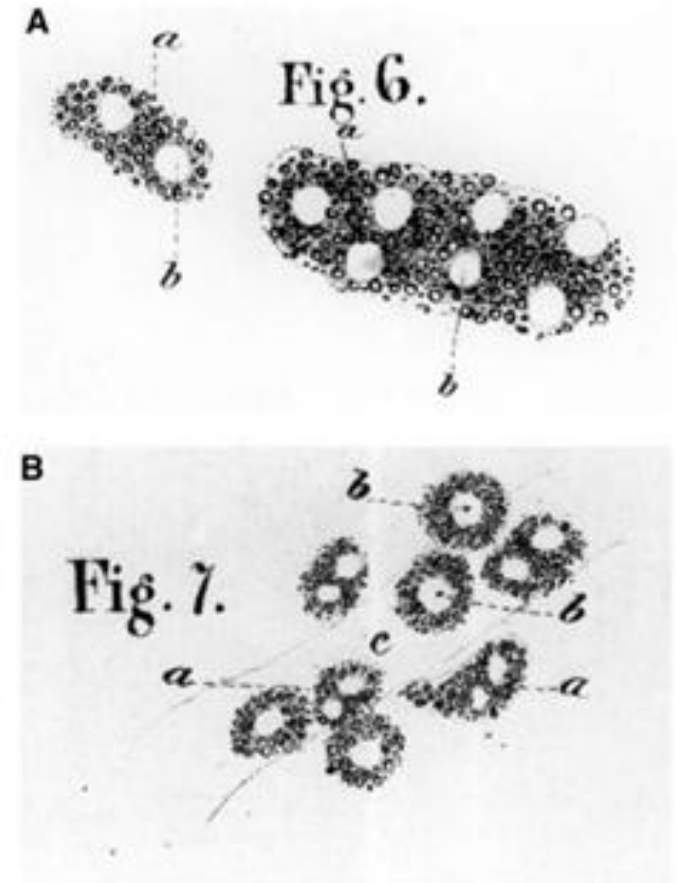
Hierzu Tafel I bis IV.

Die nächste Veranlassung zu nachstehenden Untersuchungen gab die Beobachtung Kölliker's über das Vorkommen glatter Muskeln in der Prostata des Menschen; auch war eine, wenn auch nur theilweise histologische Untersuchung der männlichen Geschlechtsorgane der Säugethiere um so mehr indiziert, als schon öfter ausgesprochen worden ist, dass es in diesem Theil der Säugethieranatomie an genauen Untersuchungen des feineren Baues noch fehle und also noch manches zu thun sei. Ich habe aber zu bedauern, dass ich bis jetzt nur wenige Säugethiere unserer Fauna mir verschaffen konnte und selbst von den untersuchten mit wenigen Ausnahmen mir nur 4—2 Exemplare zu Gebote standen. Obwol so das hier Gebotene, zum Theil durch die Ungunst der Aussendinge sehr mangelhaft ist, so halte ich es doch, wenn auch als Fragment, der Mittheilung nicht unwerth.

Ich durchgehe zuerst die einzelnen Säugethiere, welche ich zu diesem Zweck speciell zergliederte und gebe dann schliesslich das Allgemeine aus den Einzelheiten.

### Affen.

Aus der Ordnung der Vierhänder standen mir *Cercopithecus faunus*, *Cynocephalus hamadryas* und *Mycetes ursinus* zu Gebote,

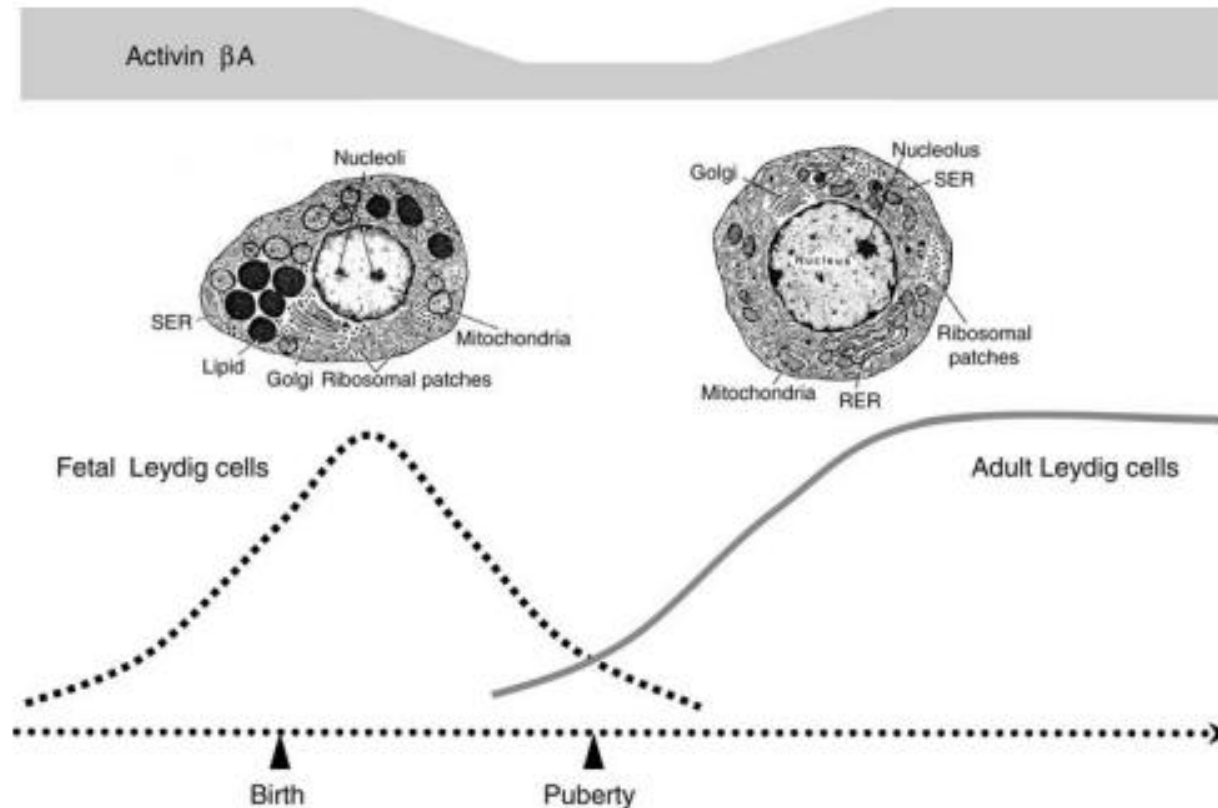


cat testis

(b: « granulos lipidicos

a: nucleos)





**Fig. 1.** Correlation of Leydig cell development and activin levels. During fetal Leydig cell development activin  $\beta A$  levels are high, but decrease when the fetal population regresses. Decline in activin production by immature Leydig cells coincides with proliferation and differentiation of immature cells to mature Leydig cells of the adult testes.

Risbridger and Butler. From: Contemporary Endocrinology: The Leydig Cell in Health and Disease Edited by: A. H. Payne and M. P. Hardy © Humana Press Inc., Totowa, N

Evidencias de que la célula de Leydig es una célula ne-uroendocrina  
( Davidoff MS 1993, Le Douarin 2008)

# Enrico Sertoli (1842-1910)

- Sertoli nació el 6 de junio de 1842 en el seno de una familia noble en la pequeña ciudad de Sondrio, situada al norte de Milán, a lo largo de la frontera italo-suiza.
- **1860:** Estudia en la Universidad de Pavía en el norte de Italia (Como Golgi).
- Se retira en **1906**, cuando justamente **Golgi** gana el Premio Nobel de Fisiología y Medicina con Santiago Ramón y Cajal



Pr E Sertoli (1842-1910)

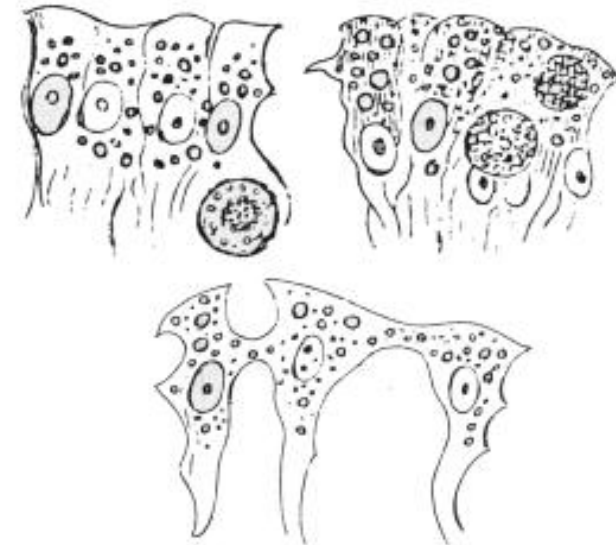


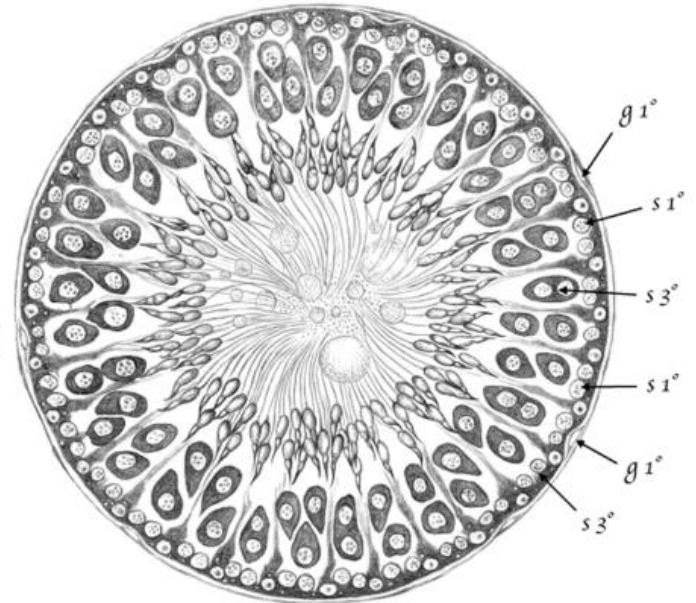
FIGURE 1.5 Drawings taken from the original paper (Figs. IV and V a-b) of Sertoli [15].

**Sertoli, E. (1865).** Dell'esistenza di particolari cellule ramificate nei canalicoli seminiferi del testicolo umano. Morgagni 7, 31-4

# Sertoli y su célula



**FIGURE 1.1** The Helmholtz microscope that Sertoli personally purchased in 1862 and the same microscope that he used to make the famous discovery of the cell that now carries his name. (Photograph kindly provided by Michi Sertoli, the great nephew of Professor Enrico Sertoli, of Milan, Italy.)



**Figure 1.** (Table III.) Cross-cut section of a seminiferous tubule in rats, in a point in which [spermatids] are in their second [[elongating]] developmental stage. 200/1. (Appears to be a stage XI-XIV tubule [Perey, Clermont, and Leblond, *Amer J Anat* (1961)]; at these stages, the seminiferous epithelium would contain the following germ cells: rare type A spermatogonial stem cells, type A differentiating spermatogonia, leptotene (stage XI) and zygotene (stages XII-XIV) spermatocytes, pachytene (stages XI-XIII) and diplotene (XIV) spermatocytes, and condensing spermatids.)  
1st g (g<sup>1°</sup>) – first stage [spermatogonia]; 1st s (s<sup>1°</sup>) – first stage [spermatocytes (leptotene & zygotene)]; 3rd s (s<sup>3°</sup>) – Third stage [spermatocytes (pachytene)].



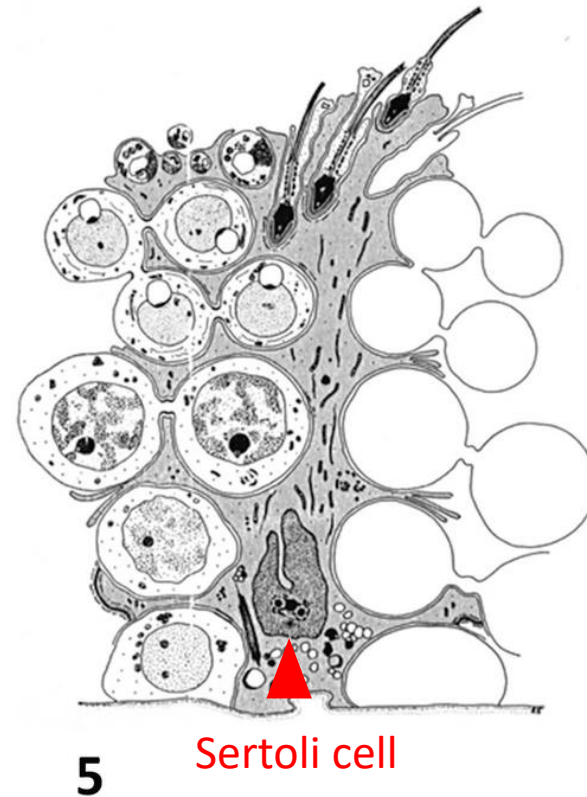
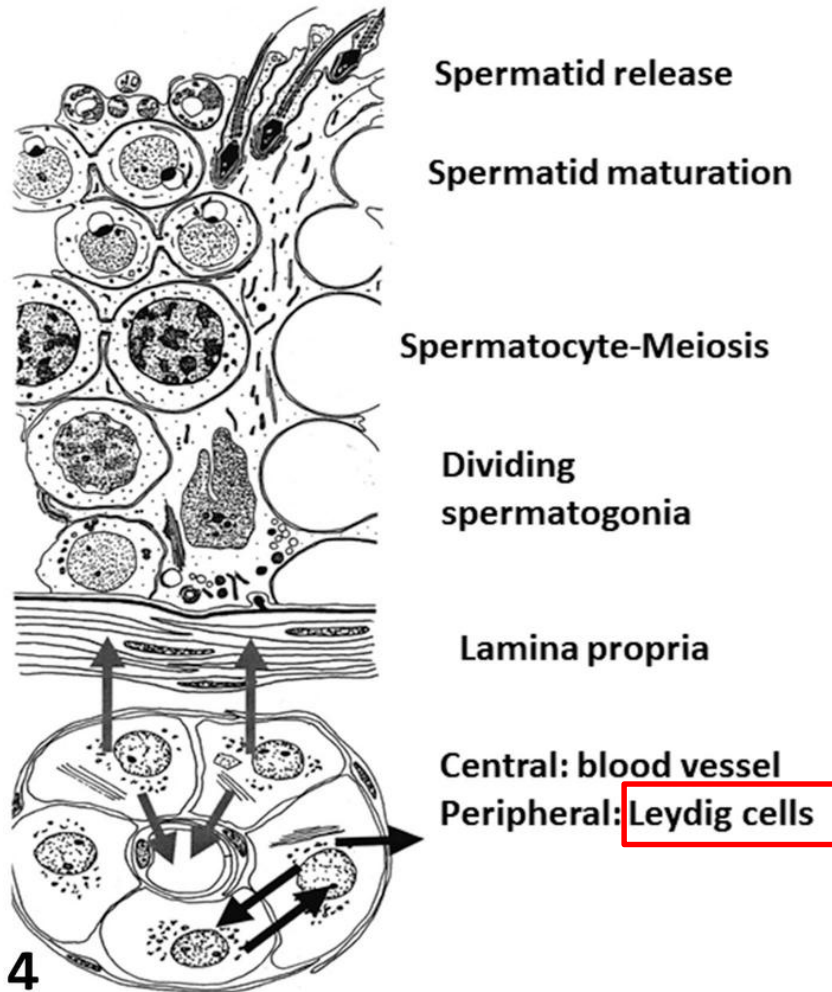
**Fig. 6. Original drawings of the "human branched cells" later termed Sertoli cells by Enrico Sertoli** (from: Dell'esistenza di particolari cellule ramificate nei canalicoli seminiferi del testicolo umano (*About the existence of branched cells in the seminiferous tubules of the human testis*), *Morgagni* 7: 31–33, 1865).

On the structure of testis seminiferous tubules and the development of [spermatids] By E. Sertoli. **Reproducido en** : *Biology of Reproduction*, 2018, 99(3), 482–503

**Sertoli, E. (1865).** Dell'esistenza di particolari cellule ramificate nei canalicoli seminiferi del testicolo umano. *Morgagni* 7, 31–4



# Espermatoogénesis e interacción endocrina



# Plan

1. Franz Leydig, Enrico Sertoli y sus células
2. **Síndromes Clínicos asociados a Infertilidad**
3. Historia de la aplasia germinal testicular
4. Aplasia germinal testicular en la actualidad : Perspectivas

# Síndromes Clínicos asociados a Infertilidad Masculina

## 1) **1942** : descripción de 9 casos de Klinefelter, Reifenstein, and Albright.

Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis, without aleydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. J. Clin. Endocrinol. 2: 615-627 (November 1942)



Harry Klinefelter  
1912-1990



Prof Fuller Albright  
(1900-1969)

## 2) **1945**: Descripción de Armando Trabuco, urólogo . TRABUCCO, A. Esterilidad congénita en el hombre. Medicina. Buenos Aires 5:369-387 (July 1945).



Prof Dr Enrique del Castillo  
circa 1939

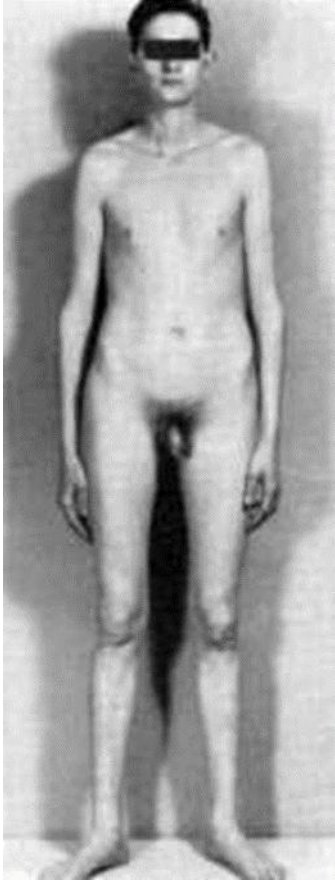


Prof Felipe A de la Balze  
Circa 1999

## 3) **1947**: Publicación de 5 casos: del Castillo, Trabucco y de la Balze

## 4) Aplasia germinal en diferentes situaciones

# Síndrome de Klinefelter



- Harry Klinefelter (1912-1990)
  - Estudiante de Fuller ALBRIGHT
  - 8 casos publicados en 1942
- Eunucoidismo, ginecomastia, testículos reducidos, LH y FSH elevadas (adulto) , azoospermia



*Klinefelter, Refenstien, Albright : Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, & increased Excretion of Follicle Stimulating Hormone; J Clin Endocrinology, 1942 (2) no.11: 615-627*

# Klinefelter: citogenética

Canad. Med. Ass. J.  
Nov. 26, 1966, vol. 95

SPECIAL ARTICLE: SEX CHROMOSOMES 1147

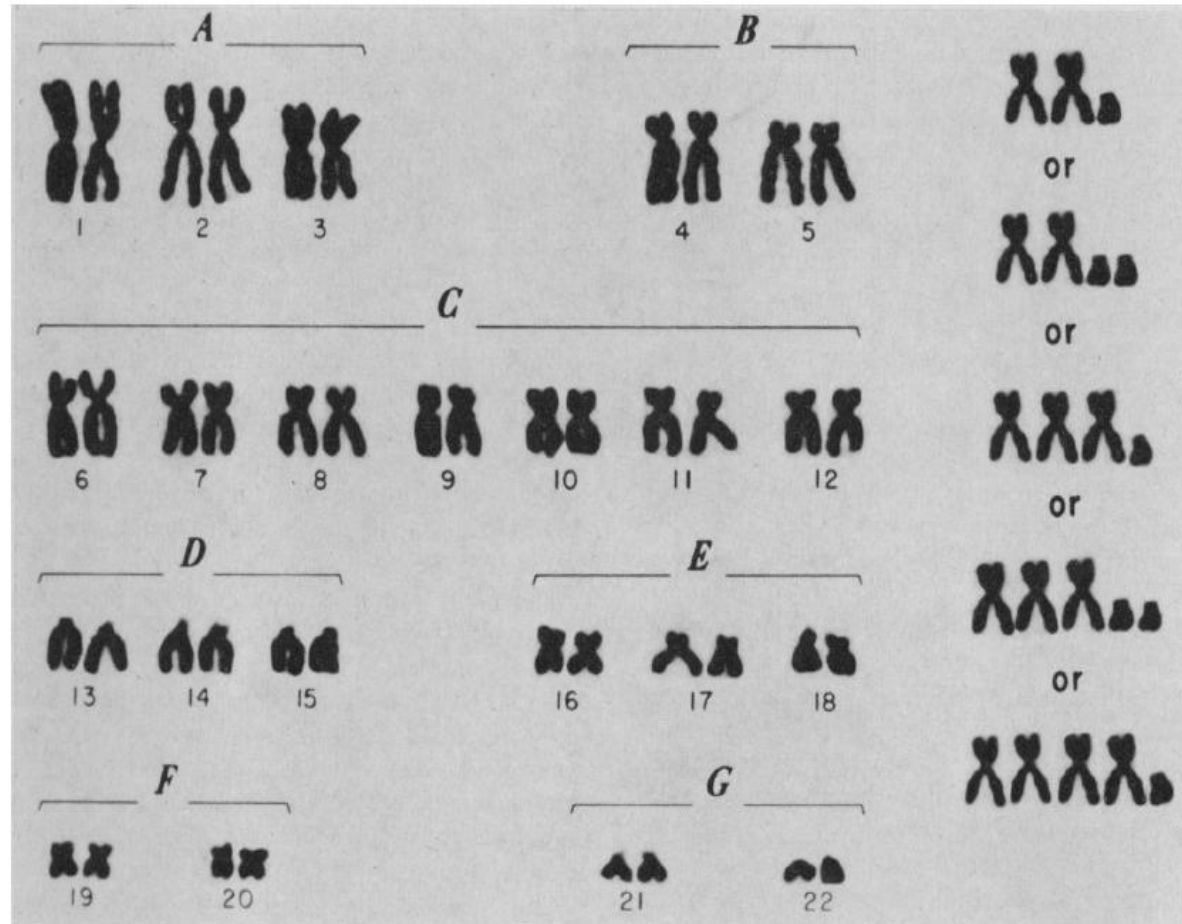
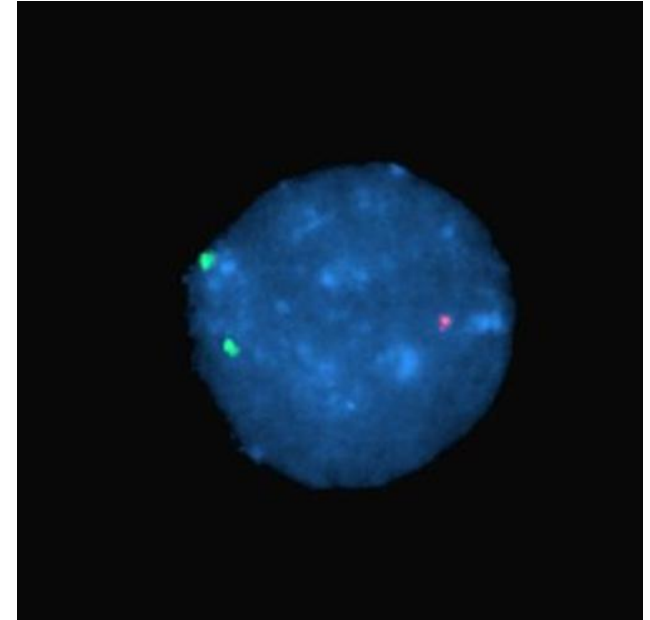
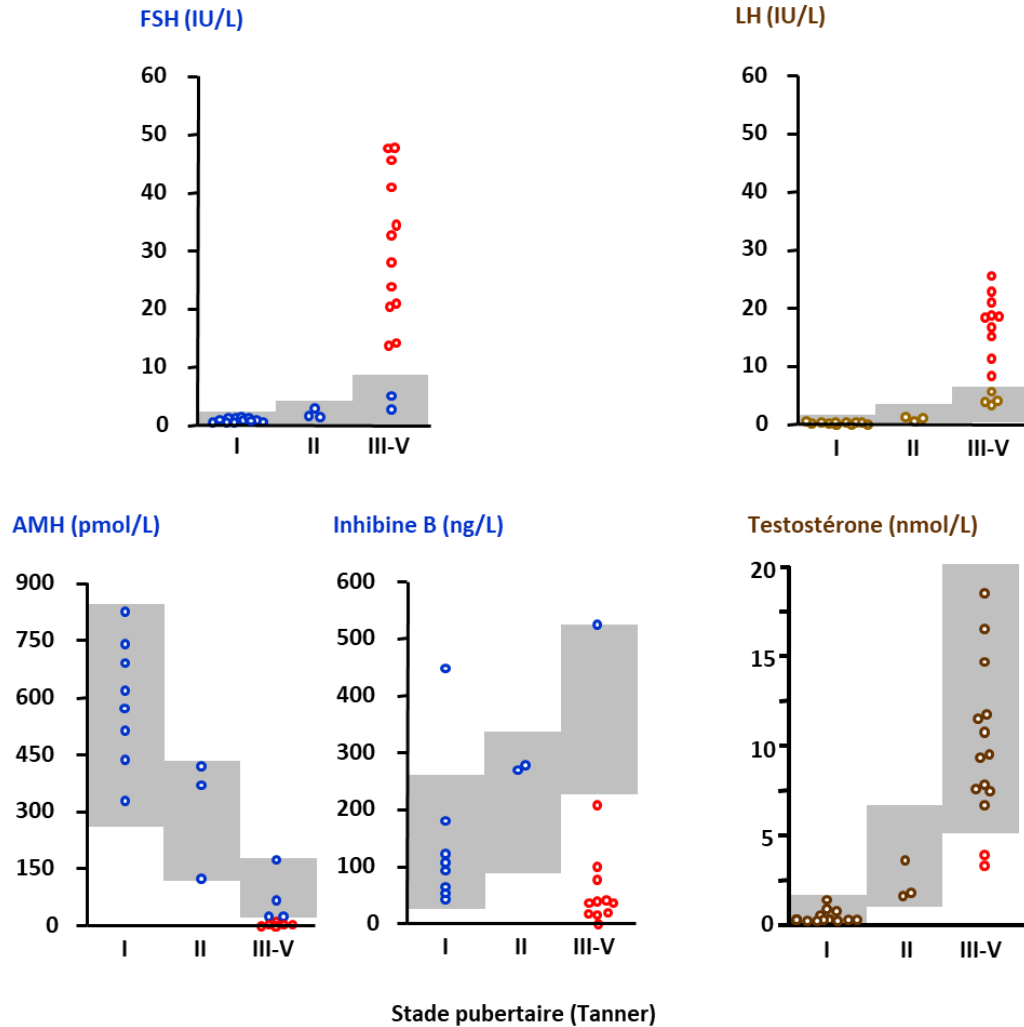


Fig. 8.—Sex chromosome errors in Klinefelter's syndrome in males.



# Klinefelter: génétique y función testicular



Bastida MG, et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. Clin Endocrinol 2007

**Le syndrome de Klinefelter:  
actualités cliniques et thérapeutiques**

Hernan Valdes-Socin<sup>1</sup>, Rodolfo Rey<sup>2</sup>, Luc Coppens<sup>3</sup>, Mauricette Jamar<sup>4</sup>, Vincent Bours<sup>4</sup>, Albert Beckers<sup>1</sup>

# Armando Trabucco (1902-1987?)

- Practicante del Hospital Rawson
- **1928:** Urólogo del Hospital Rawson
- **1931:** tesis del doctorado: "Cuello de la vejiga"
- Jefe interino del Servicio de Urología del Hospital Rawson.
- "Síndromes de insuficiencia espermática", con Enrique del Castillo.
- **1948:** "Esterilidad masculina: el hombre no fecundante".

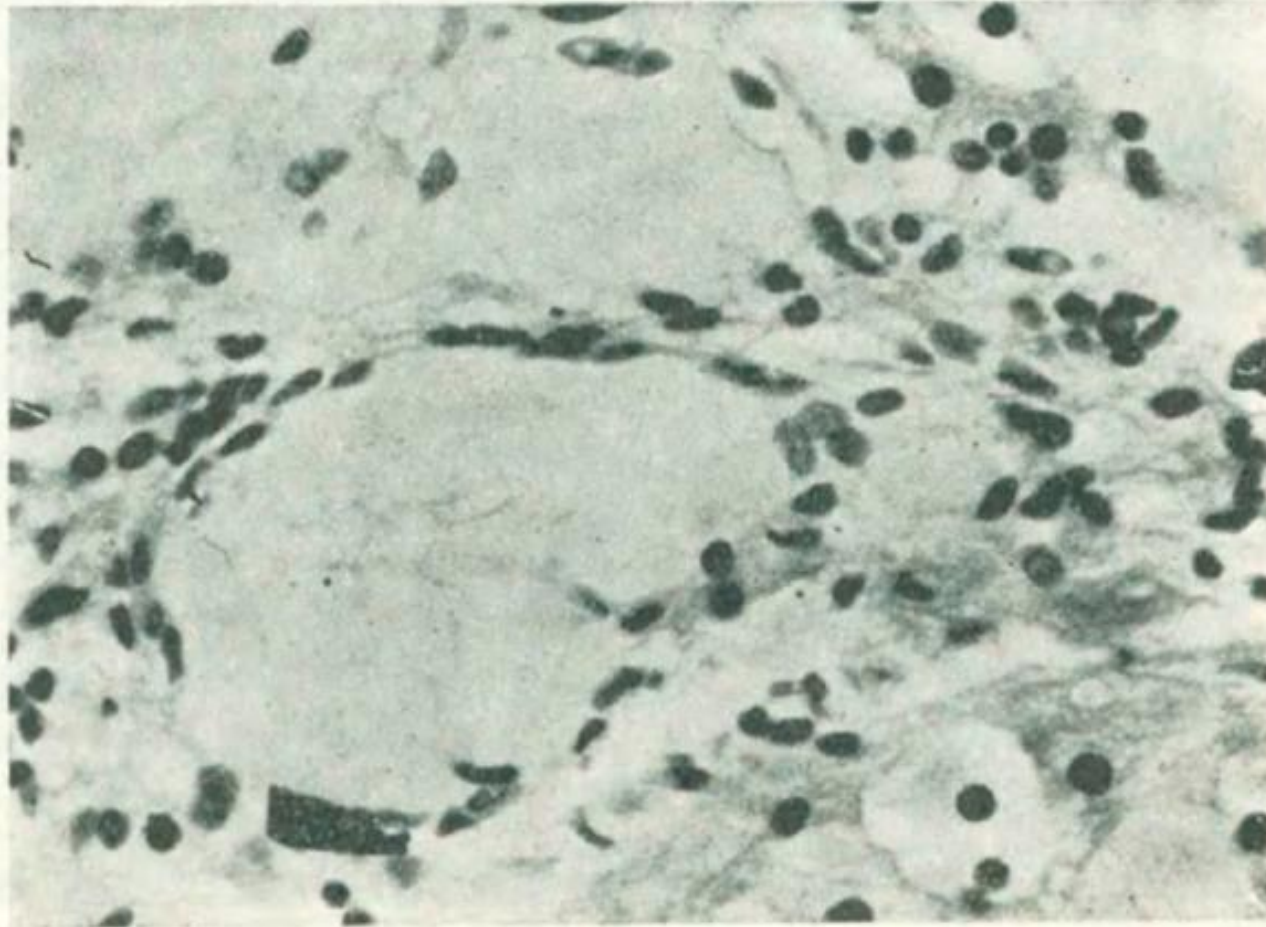


Figura 12  
Caso Nº 3. — Biopsia de testículo. Tubos seminíferos vacíos conservando tan sólo algunas células de Sertoli.

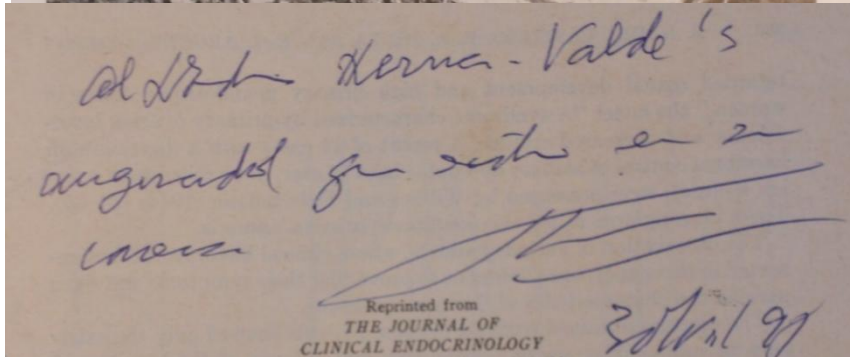
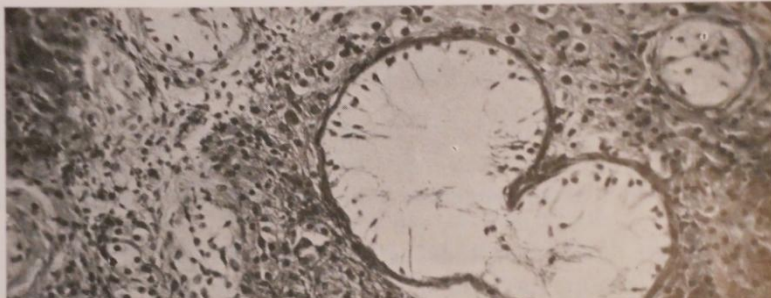
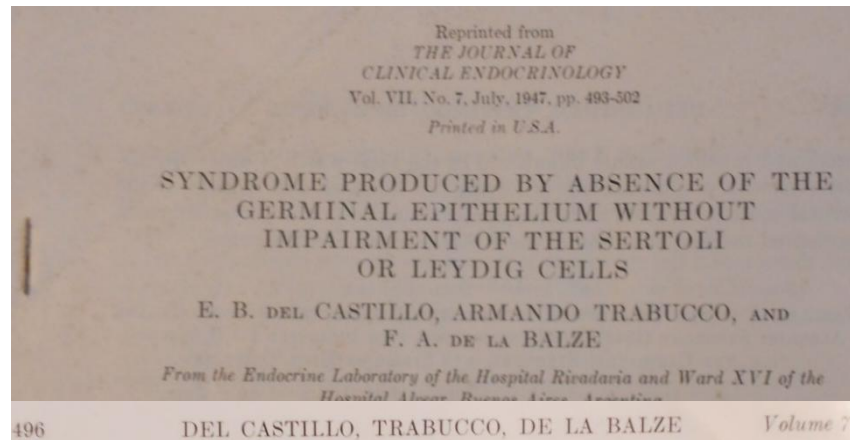
**Figure 1** : Biopsie testiculaire, avec de tubules séminifères vides de spermatozoïdes. Seules les cellules de Sertoli sont visibles.

**De** : Trabucco A. Esterilidad congénita en el hombre. Medicina. Buenos Aires 5:369-387 (July 1945).

# Plan

1. Franz Leydig, Enrico Sertoli y sus células
2. Síndromes Clínicos asociados a Infertilidad
3. Historia de la aplasia germinal testicular
4. Aplasia germinal testicular en la actualidad : Perspectivas

# SYNDROME de Del Castillo (SERTOLI CELL-ONLY SYNDROME)



Prof Dr Enrique del Castillo  
circa 1939



Prof Felipe A de la Balze  
Circa 1999



TABULATION OF THE DIFFERENCES BETWEEN THE KLINEFELTER, REIFENSTEIN AND ALBRIGHT SYNDROME (1942), THE EUNUCHOIDISM WITH INCREASED F.S.H. EXCRETION, THE CASTRATION SYNDROME, AND SYNDROME HERE DESCRIBED

	No. 1 Klinefelter, Reifenstein, and Albright (1942)	No. 2 Eunuchoidism With Increased F.S.H.	No. 3 Castrates	No. 4 Syndrome Here Presented
Clinical manifestations of Hypogonadism	absent or scarce	present	present	absent
Gynecomastia	present	frequently present	frequently present	absent
17-ketosteroids	normal or subnormal	reduced	reduced (usually)	reduced
F.S.H.	increased	increased	increased	normal
Azoospermia	present	present	present	present
Sertoli cells	destroyed	absent or atrophied	absent	present
Germinal epithelium	intense lesion	absent or atrophied	absent	absent
Walls of the tubules	hyalinized	absent or atrophied	absent	normal
Leydig cells	apparent hyperplasia	absent	absent	apparent hyperplasia
Testis size	small	absent or atrophied	absent	small

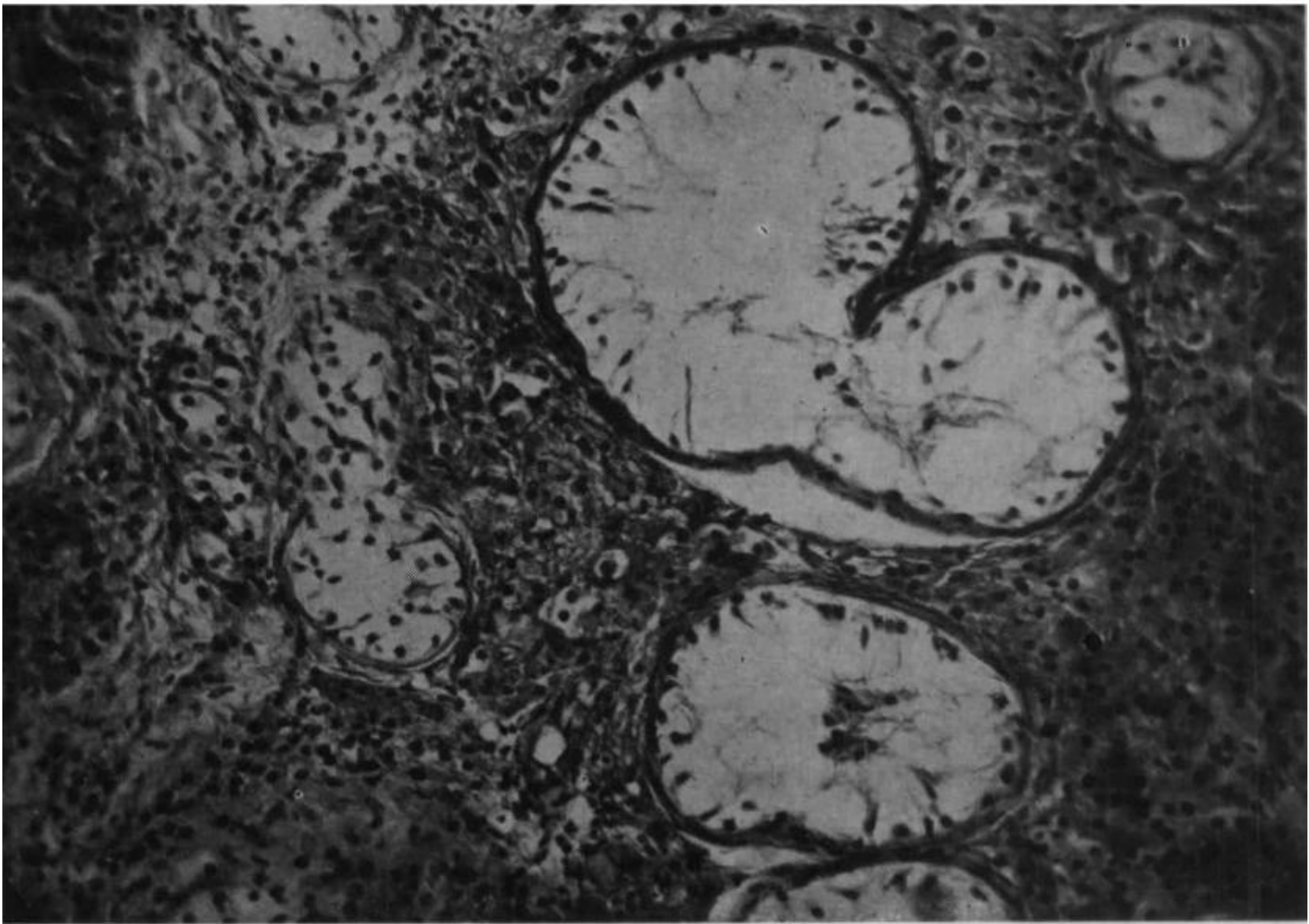


FIG. 1. Testicular Biopsy. (Low Magnification.)

# Plan

1. Franz Leydig, Enrico Sertoli y sus células
2. Síndromes Clínicos asociados a Infertilidad
3. Historia de la aplasia germinal testicular
4. Aplasia germinal testicular: Actualidad y Perspectivas

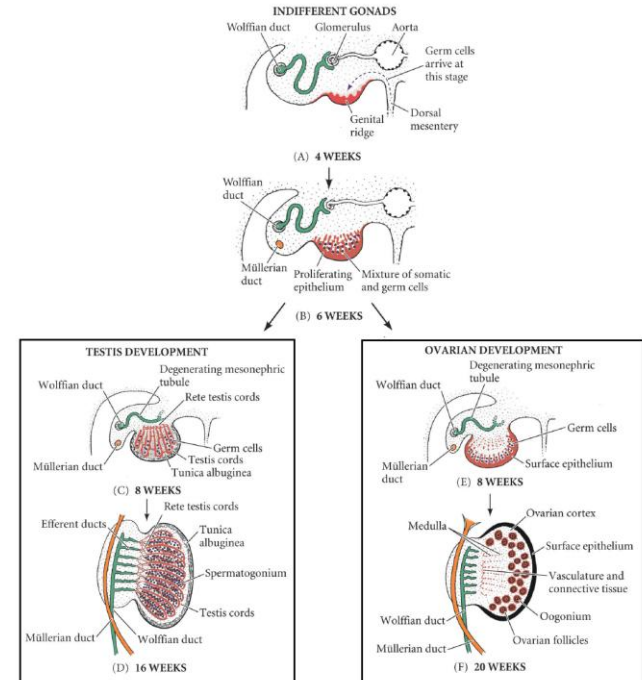
# SCOS : Embriogénesis Testicular

Los primeros estudios microscópicos en humanos realizados por Politzer (1923, 1930, 1933) y Witschi (1948) demostraron en embriones una migración de células germinales desde el saco vitelino a los pliegues gonadales primitivos .

Las PGC (células germinales primordiales) en el endodermo posterior, proliferan y se desplazan al mesenterio dorsal y luego migran a la cresta genital. Las CGP colonizan la cresta genital y continúan proliferando, luego entran en quiescencia mitótica y se diferencian en gonocitos.

Las células de Sertoli bloquean la diferenciación en ovarios y coordinan la diferenciación de todas las células testiculares incluidas las células germinales.

La hormona antimülleriana (**AMH**) es secretada por las células de Sertoli fetales a partir de la 7ª semana de gestación.



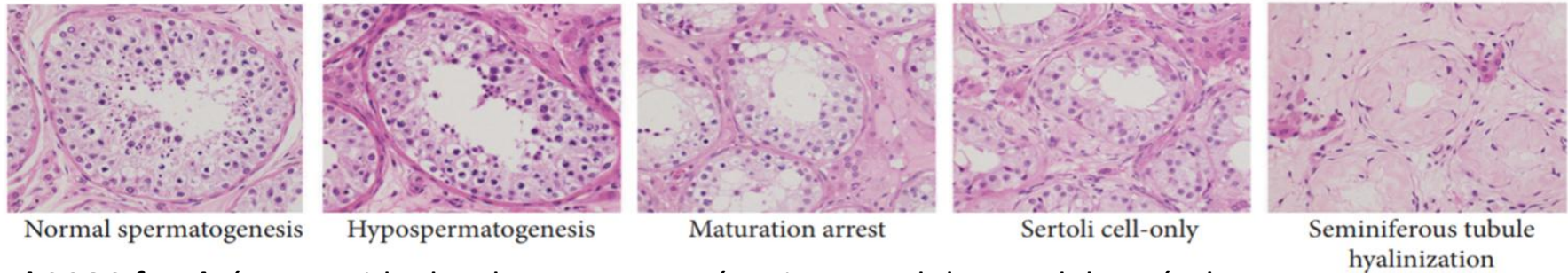
Credits: teachmeanatomy.info

# SCOS: Histología (I)

BioMed Research International

PMC 5902106

Classification of human spermatogenesis (H&E, ×400)



**El SCOS focal** áreas residuales de espermatogénesis normal dentro del testículo.

**El SCOS generalizado** supone la ausencia de células germinales en todas las biopsias .

## Dos modelos fisiopatológicos distintos de SCOS

**En el SCOS primario** (o aplasia germinal de tipo congénito), menos común, las células de Sertoli tienen una apariencia fetal con un citoplasma cilíndrico y núcleos redondos.

**En el SCOS secundario**, las células de Sertoli exhiben características citológicas similares a las de los testículos postpuberales con núcleos de forma irregular y distribución citoplasmática difusa de vimentina. Aquí, los túbulos seminíferos son de pequeño diámetro: se observa hialinización y engrosamiento de la pared tubular con fibrosis peritubular.

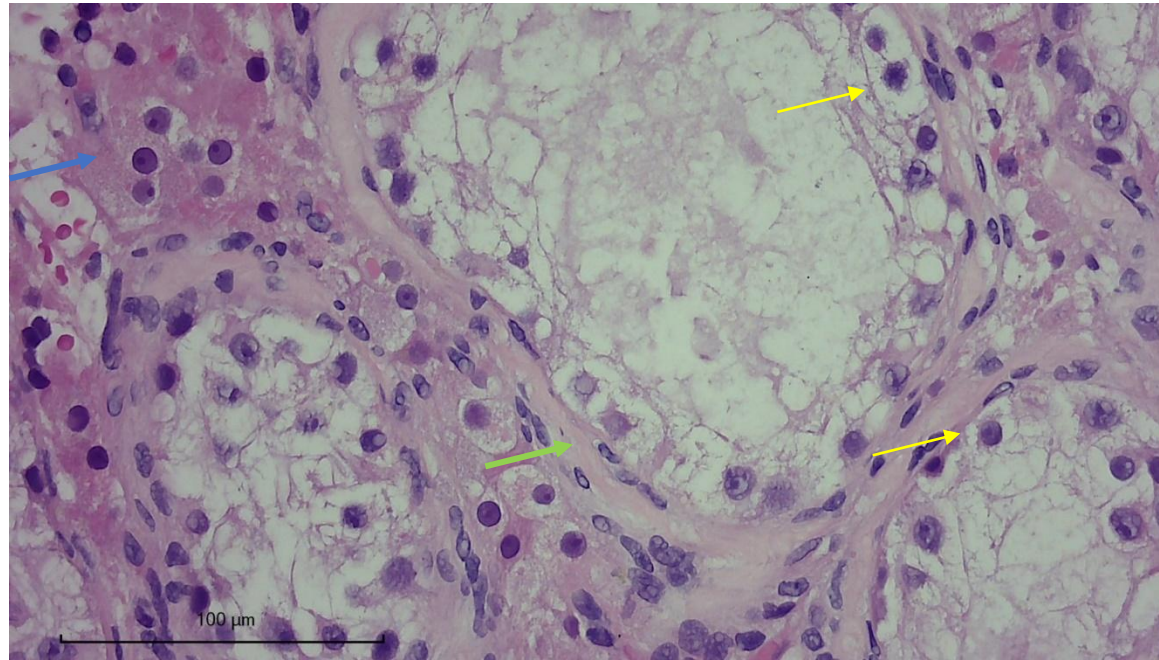
Terada T, Hatakeyama S. Morphological evidence for two types of idiopathic ' Sertoli-cell-only ' syndrome. Int J Androl. 1991;14: 117–26.



# SCOS: Histología (II)

TESTIS DROIT OBJECTIF 40X  
HEMATOXILLINE EOSINE

***testicule droit*** : azoospermie  
sévère rentrant dans un cadre  
de syndrome de cellules de  
Sertoli seules.



Kakkebaek NE. Two types of tubules containing only Sertoli cells in adults with Klinefelter's syndrome. *Nature*. 1969;223:643–5

- Se identificaron dos tipos distintos de túbulos de células de Sertoli (SCO), denominados tipo A y B, con células de Sertoli de tipo A que se asemejan a células de Sertoli maduras adultas y células de Sertoli de tipo B que se asemejan a células de Sertoli inmaduras.

Frøland A, Skakkebæk NE. Dimorphism in sex chromatin pattern of sertoli cells in adults with klinefelter's syndrome: Correlation with two types of "Sertoli-cellonly" tubules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33:683–7.

- Mientras que los cuerpos de Barr nunca se observaron en los túbulos de tipo A, un cuerpo de Barr estaba presente en el 16% de las células de Sertoli de los túbulos de tipo B .

# SINDROME de Del Castillo: diagnostico no invasivo

- La detección negativa de ARNm seminal libre de *células DDX4* (un marcador específico de células germinales) combinada con biopsia puede proporcionar un diagnóstico más preciso de cSCOS; por lo tanto, no se recomienda TESE (Yu Q 2016).
- Una de las principales funciones de la proteína **Vasa** es la determinación y función de las células germinales. Utiliza la actividad catalítica helicasa de ARN dependiente de ATP para regular la traducción de múltiples ARNm (identificada en [\*Drosophila melanogast\*](#))
- Un alto nivel de proteína seminal de ECM1 (> 2,3 µg/ml, proteína expresada por el epidídimo) combinado con un nivel muy bajo de proteína seminal de TEX101 (< 5 ng/ml, proteína expresada en los testículos) indica cSCOS y una baja probabilidad de recuperación de espermatozoides (Drabovich et al Sci Transl Med 2013)

# SCOS: Etiologías

- (1) Anomalías genéticas, incluidas las microdeleciones del cromosoma Y y las aberraciones de los cromosomas; La deleción completa de AZFc conduce a varios tipos de NOA que van desde la hipoespermatogénesis hasta el SCOS.
- (2) Daños testiculares inducidos por quimioterapia o radioterapia citotóxica, infección por virus y exposición
- (3) Anomalías testiculares como criptorquidia, monorquidia y genitales ambiguos.

Valdes Socin et al Ann d'Endocrinol 2025 submitted.

Koc G, Ozdemir AA, et al. Male infertility in Sertoli cell-only syndrome: An investigation of autosomal gene defects. Int J Urol. 2019; 26:292–8. doi:10.1111/iju.13863

# Azoospermia non obstructiva: rutina genética en el adulto

En la **AZOOSPERMIA** del adulto , se busca:

- síndrome de Klinefelter (cariotipo)
- El gen de la proteasa 9Y específica de ubiquitina (**USP9Y**), se localiza en la región AZFa del cromosoma Y, (bloqueo de la proliferación de células espermatozonales).

## OTROS GENES:

- Las mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (**AR**) heredado por el cromosoma X.
  - Repeticiones CAG y GGN en AR en hombres con insuficiencia de espermatozonénesis mostraron que el alelo CAG 21 parece aumentar el riesgo de SCOS idiopático
- .-El estudio de las anomalías genéticas autosómicas en el SCOS reveló que las amplificaciones y deleciones en varios genes, incluidos **HOXD9, SYCE1, COL1A1, H19 y KCNQ1**, están asociadas con el SCOS
- . Mutaciones **BFSH** causan infertilidad/azoospermia en los seres humanos, pero los ratones machos que eliminan el gen FSHB pueden ser fértiles.
- polimorfismos FSHB-211G>T en estado homocigoto en el 25% de los hombres con oligospermia y FSH baja,
  - en el síndrome de Prader-Willi, una enfermedad epigenética, se ha descrito un caso de SCOS.

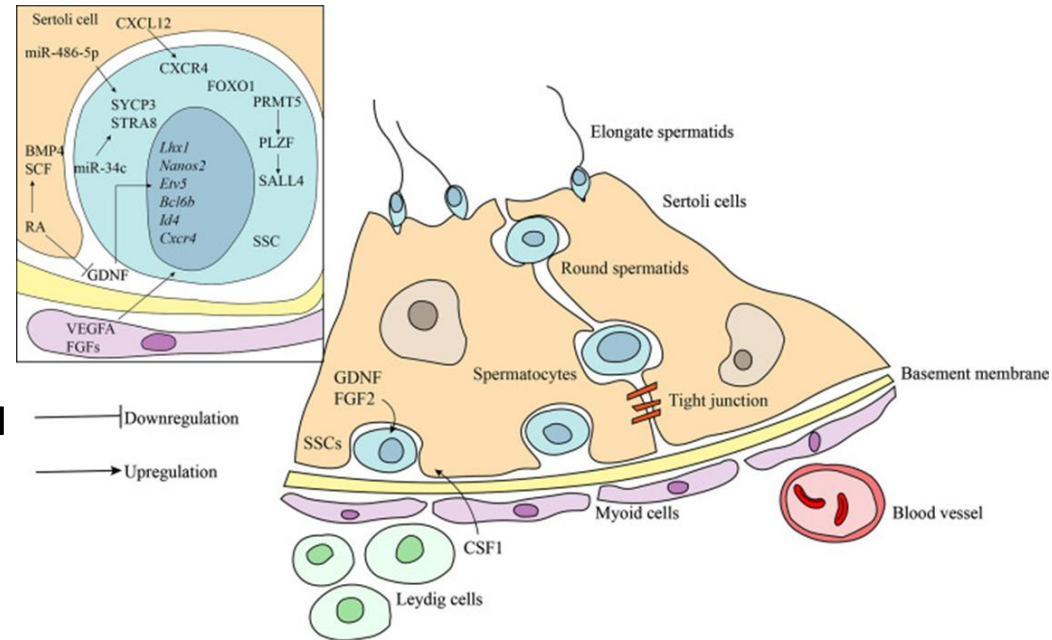
Koc G et al. Male infertility in Sertoli cell-only syndrome: An investigation of autosomal gene defects. Int J Urol. 2019; 26:292–8. doi:10.1111/iju.13863

Valdes-Socin et al. La déficience en FSH. VCP 2017



# SCOS: causas monogénicas/modelos

- *DMRT1*,
- *ETV5*,
- *GILZ*,
- *PLK4*,
- *FANCM* y *NANOS2*: **modelos de ratón** correspondientes con fenotipo SCO.
- *FANCM*, *TEX14*, *USP26*, *DMRT1*, *TEX15* y *KLHL10* en **hombres con infertilidad** pero sin SCOS en estudios independientes (Fakhro 2018)
- Mutación que se había demostrado como causante de anemia de Fanconi (AF) en un paciente español, se identificó tanto en este paciente con SCOS como en su hermano con azoospermia (Krausz C, 2019).
- El gen *FANCA* desempeña un papel en la espermatogénesis al afectar el mantenimiento de PGC y la recombinación meiótica



# SCOS: células PTMC

- **las células mioides peritubulares** (PTMC) que residen debajo del compartimento basal de los túbulos seminíferos son otra fuente de GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor): esencial para el mantenimiento de *Spermatogonial stem cells*.
- El knockout condicional de *Gdnf* en células mioides peritubulares de ratón agotó la espermatogonia indiferenciada con la edad, lo que llevó al fenotipo iSCO a las 12 semanas de edad (Chen 2016)
- La testosterona induce en ratones el GDNF en células PTMC y SSC

# SCOS: modelos animales

- Las anomalías en estas dos funciones primarias de las **células de Sertoli** pueden conducir al fenotipo SCO.
- Un defecto en la secreción de factores de crecimiento por parte de las células de Sertoli no pudo mantener la autorrenovación de SSC en ratones *Erm* (*Etv5*)<sup>-/-</sup>, y ratones *Carf*<sup>-/-</sup>, que mostraron el fenotipo cSCO [Chen 2005, Cui 2020).
- *Los ratones Wt1-ckO* presentaron el fenotipo iSCO y la pérdida de las características epiteliales de las células de Sertoli y la integridad de BTB (Wang 2013)

# SCOS: TRATAMIENTO (I)

Los pacientes con SCOS que se sometieron a una extracción testicular de espermatozoides (TESE) con espermatozoides exitosos (Deruyver 2014), o el 44,5% con micro-TESE de otro estudio [Berookhim 2014].

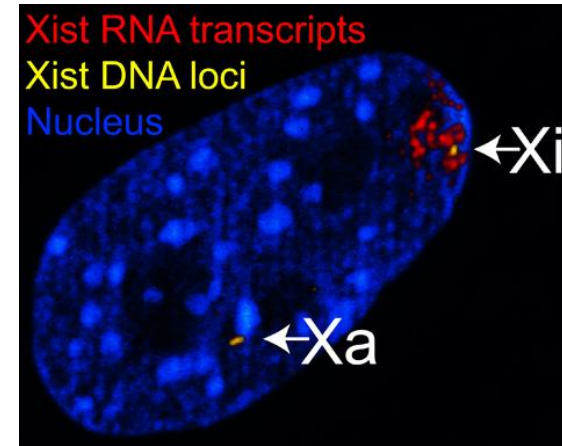
Además, los pacientes con SCOS tienen la tasa más baja de éxito en el segundo micro-TESE después del primer micro-TESE fallido en comparación con otros tipos de NOA

la tasa de recuperación de espermatozoides con TESE en pacientes con microdeleciones completas de AZFa, AZFb y AZFbc es casi nula, mientras que en pacientes con microdeleciones de AZFc, la tasa es de alrededor del 50% [Witherspoon 2021].



# SCOS y Klinefelter (II)

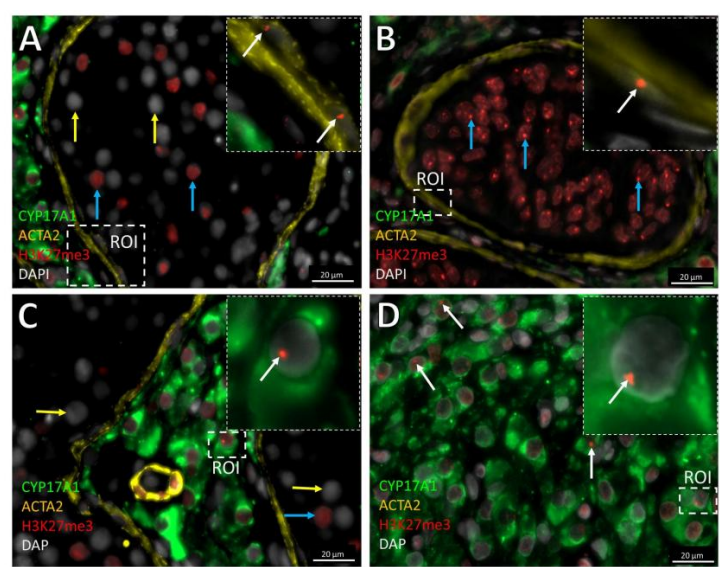
- La histología testicular de los hombres con KS : hiperplasia de células de Leydig, túbulos "fantasma" hialinizados y túbulos que contienen solo células de Sertoli.
- se puede observar espermatogénesis focal, (fertilidad posible) , con la extracción de espermatozoides testiculares (TESE) y posteriormente la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).
- Dado que XIST ( **Inactive Specific Transcript**) se expresa en niveles altos en hombres con KS (**corpúsculo de Barr**) , se espera que el cromosoma X adicional también sufra inactivación.



Credits: Wikipedia, raton hembra



# Testicular mosaicism in non-mosaic postpubertal Klinefelter patients with focal spermatogenesis and in non-mosaic prepubertal Klinefelter boy



No hay mosaicismo entre las espermatogonias, ya que en las muestras de KS tienen el cariotipo 46, XY según el análisis FISH (ver también Mroz et al. 1999 y Sangrithi et al. 2017 )

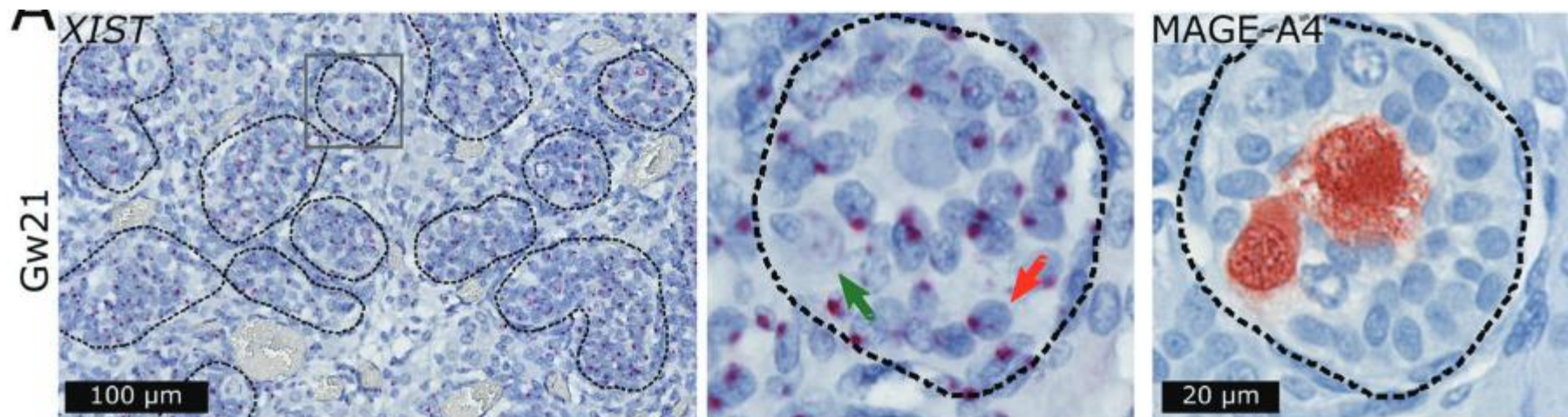
las células germinales pierden el cromosoma X adicional durante la vida embrionaria, fetal o neonatal, mientras que las células de Sertoli lo pierden alrededor de la pubertad.

- Las células mioides peritubulares y las células de Leydig también pueden ser un mosaico tanto en pacientes pospúberes como en niños prepúberes, pero esto requiere más investigación.

- Solo las células de Sertoli que pierden el cromosoma X adicional pueden madurar adecuadamente e inducir la gametogénesis en la pubertad.
- Examinamos la expresión **de XIST** durante el desarrollo testicular, así como la ploidía del ADN del cromosoma X en hombres adultos con SK que tienen túbulos **SCO de tipo A y B** y espermatogénesis focal.
- Un cromosoma X inactivado se puede ver en las células somáticas como un cuerpo de Barr denso . **Sin embargo, la inactivación no es completa, ya que alrededor del 15% de los genes del cromosoma X escapan a la inactivación.**

## Timing of X-chromosomal loss

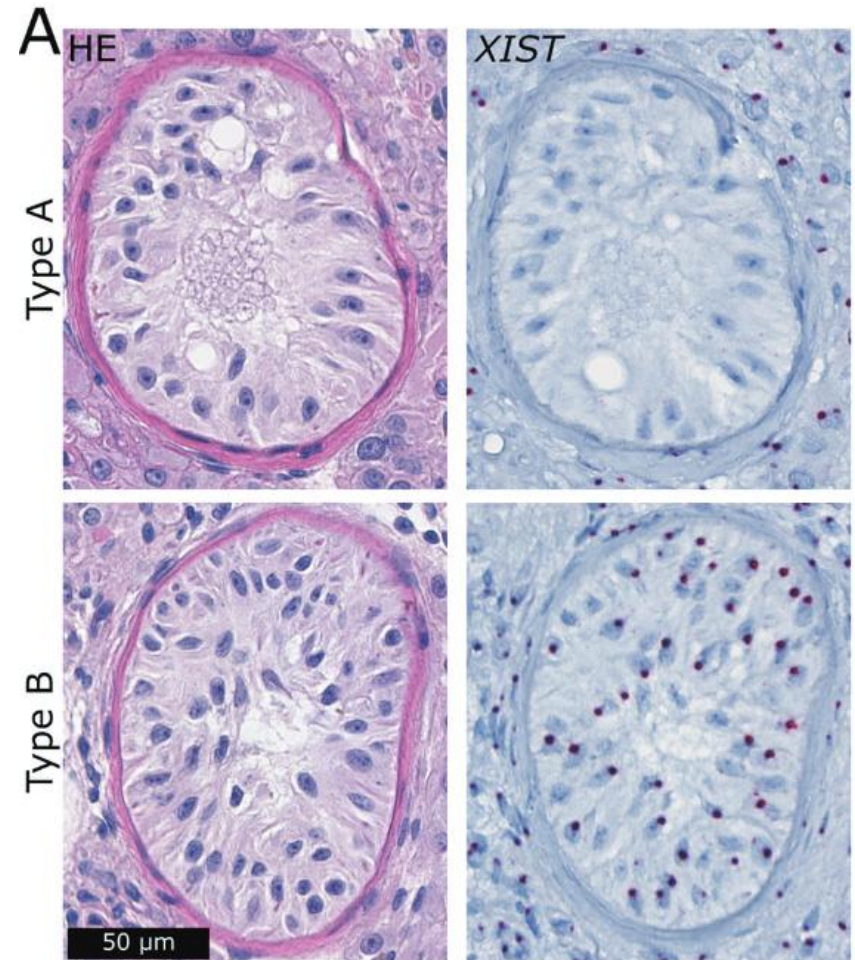
- Se analiza el tejido testicular de cuatro fetos con SK y un control de la semana gestacional (gw) de 13 a 22 semanas.
- En todas las muestras, las células de Leydig y Sertoli fueron positivas para XIST, lo que indica que la pérdida de la expresión de XIST y, por lo tanto, del cromosoma X adicional, no se inicia en la vida fetal.





# X-chromosome loss rescues Sertoli cell maturation and spermatogenesis in Klinefelter syndrome. Cell Death and Disease (2024) 15:396

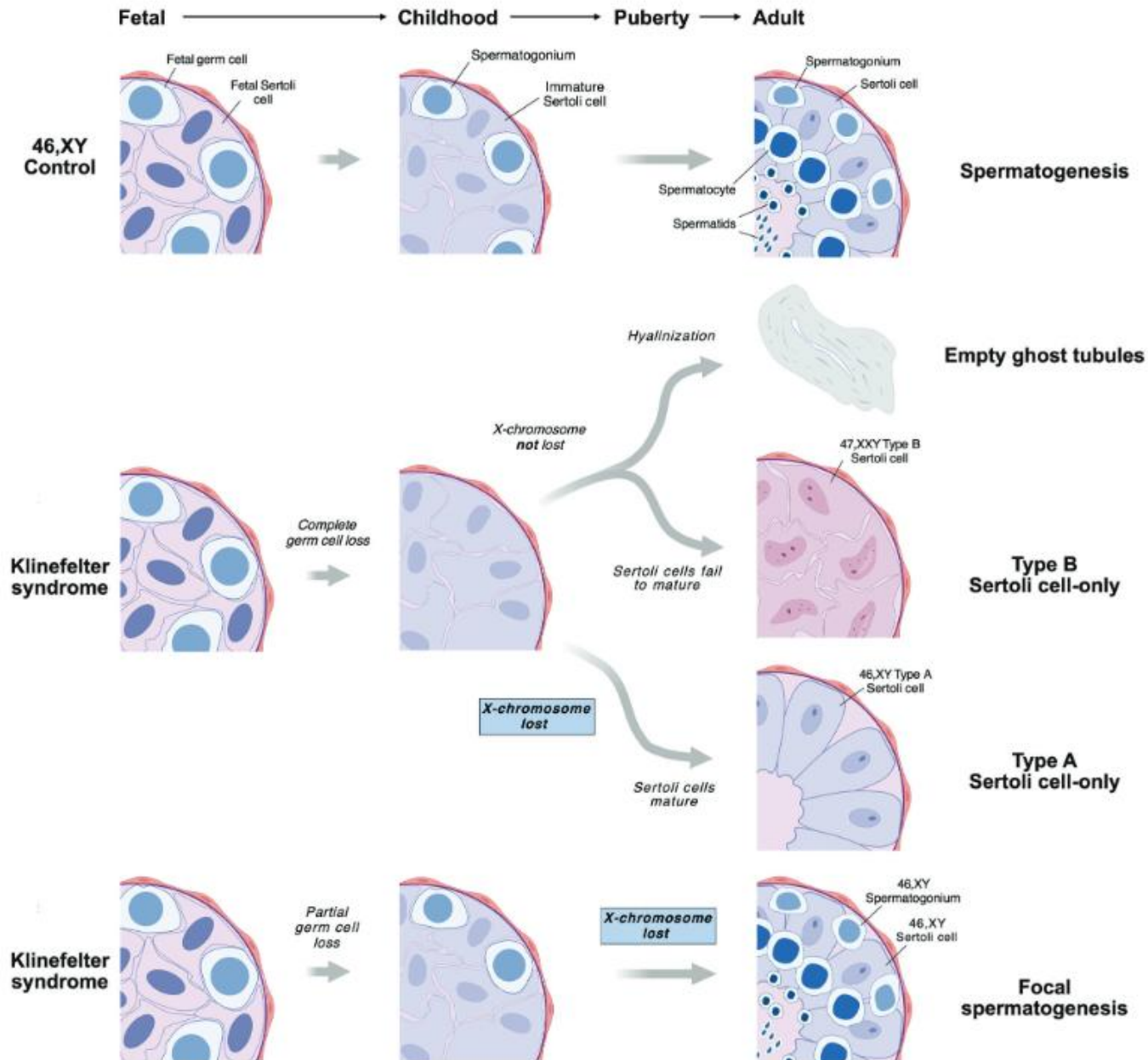
- Las células de Sertoli en los túbulos de **tipo B** no son maduras y tienen un cariotipo 47,XXY.
- mientras que las células de Sertoli en los túbulos de **tipo A** son maduras y tienen un cariotipo 46,XY
- Por lo tanto, la expresión de **XIST** se pierde en las células de Sertoli maduras de **tipo A** debido a una pérdida de micro-mosaicismo del cromosoma X adicional.



## CONCLUSIONES

- **En primer lugar**, el riesgo de un SK de engendrar un hijo con ploidía anormal del cromosoma X es similar al de los hombres con un cariotipo 46,XY, lo que concuerda con otros estudios (Maiburg et al.).
- **En segundo lugar**, solo las espermatogonias euploides están presentes en la edad adulta: esto sugiere que la pérdida del cromosoma X adicional en la espermatogonia no ocurre gradualmente después de la pubertad, lo que está en línea con un metaanálisis exhaustivo que muestra que la tasa de éxito de TESE no se ve afectada por la edad.
- **En tercer lugar**, podría ser injustificado criopreservar el tejido testicular de niños con SK para su posterior trasplante, lo que está en línea con investigaciones previas (Shepherd y Oates).





**Fig. 4** Schematic illustration of germ cell loss and the proposed model of X-chromosome loss in specific cell stages in the testes from men with Klinefelter syndrome (KS). During fetal life (first column), the seminiferous tubules contain fetal germ cells (initially gonocytes and

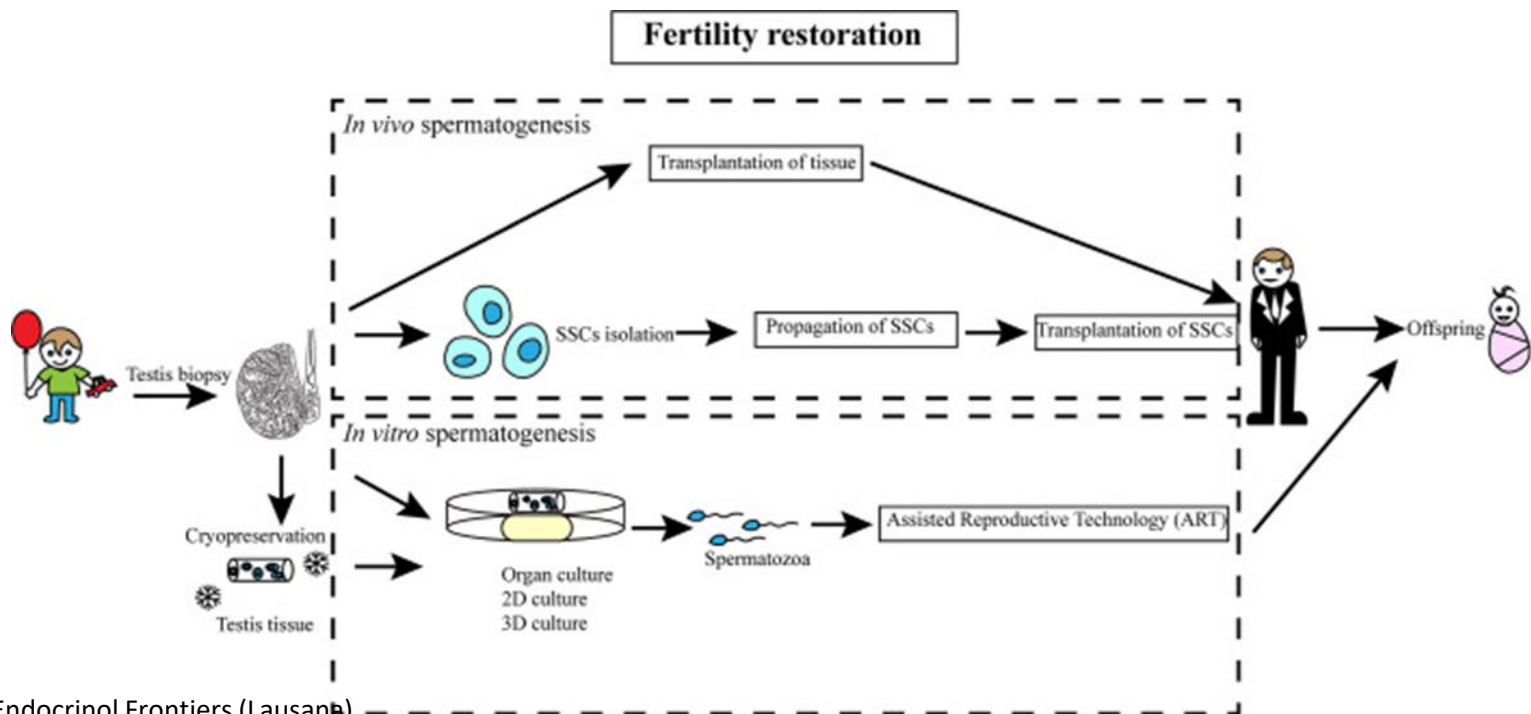
# Aplasia germinal (SCOS) : Perspectivas de tratamiento

**Takahashi y Yamanaka** idearon la inducción de células madre pluripotentes (PSC) a partir de células somáticas tanto en ratones como en [humanos](#) (**Premio Nobel 2012**).

-Se ha reportado la producción in vitro de células germinales haploides humanas a partir de iPSC, SSC derivadas de SSC utilizando cultivos bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D)

-Reprogramación directa de células Sertoli humanas en células madre de línea germinal masculina con potenciales de autorrenovación (Zhang W 2021).

-El xenotrasplante y el autotrasplante de SSC en testículos en roedores han logrado una espermatogénesis completa y han ganado descendencia (Gauthier Fisher 2020).



# Epilogo

- **From Sertoli to Lonnie (Sertologo) :**

**“Let my children go”**

*“Since the beginning of your life  
I took care of you  
Knowing your needs and my limits  
I grew up and developed as much as I could  
At some critical moments  
I took you in my arms  
And you deeply touched my soul  
Now, my dear friend  
It is time for you to go  
Good luck on your Journey  
And I will always be here for you”*

- **De Sertoli a Lonnie (Sertologo) :**

**“Dejad partir a mis niños”**

*“Desde el inicio de tu vida  
Me ocupé de ti  
Conociendo tus necesidades y mis límites  
Crecí y me desarrollé todo lo que pude  
En algunos momentos críticos  
Te tomé en mis brazos  
Y acariciaste profundamente mi alma  
Ahora, mi querido amigo  
Es hora de que te vayas  
Buena suerte en tu viaje  
Yo siempre estaré aquí para ti”*