

HOSPITAL DOCENTE "DR. SALVADOR ALLENDE"

Síndrome de Reifemstein-KSinefelter-Albright

Por los Dres.:

ARMANDO HERNANDEZ HADDAD,³⁵ SALOMON MITRANI SEVY,³⁶ ALFREDO JANET LARA,* HATUEY PITA DE LA VEGA³⁷ y WILFRIDO BENITEZ ALDAYA³⁸

Hernández Haddad, A. y otros. *Síndrome de Reifeinstein-Klinefelter-Albright*. Rev Cub Med 18: 4, 1979.

Se presenta el primer caso en Cuba del síndrome de Reifeinstein-KMnefelter-Albright; se valora su historia y se señala la definición del síndrome dada por sus autores en 1942. Se afirma cómo los distintos autores observaron que los túbulos pueden estar totalmente hialinizados o con todas las células germinales, pero disminuidos; se señalan en el paciente, cuyo caso se describe: su fenotipo, la ausencia de *recessus temporalis*, la ginecomastia bilateral, hipospadias, testículos y pene pequeños; se avala mediante estudio, como cariotipo XY; cromatina sexual oral y en sangre: negativos; 17-hidroxicorticosteroides: normales; y 17-cetosteroides: disminuidos. La biopsia bitesticular señala túbulos seminíferos de diámetro normal, con células de Leydig normales y de Sertoli anormales; dermatoglifos normales. Se afirma el diagnóstico diferencial del caso.

Bosquejo Histórico

Esta entidad fue señalada por *Reifeinstein*, *Klinefelter* y *Albright* en 1942 y son pocas las citas bibliográficas que existen en las distintas revisiones realizadas por nosotros y muy pocos los casos informados en la bibliografía médica mundial.^{1,26}

INTRODUCCION

Esta enfermedad ha sido motivo de discusión y hasta puesta en duda y negada por otros.

Reifeinstein y *colaboradores* señalaron las características clínicas en las que se basaban para afirmar que una nueva enfermedad había sido encontrada por ellos y diferenciarla de otras parecidas.

Señalaban que era un pseudohermafroditismo masculino y realizaron estudio familiar al considerarlo hipogonadismo primario con fenotipo masculino que comienza en la adolescencia, asociado a hipospadias, ginecomastia bilateral, azoopermia con testículo pequeño y gonadotropinas urinarias aumentadas, y que en la anatomía patológica encontraban túbulos hialinizados con presencia de células de Leydig normales o moderadamente reducidas y túbulos seminíferos degenerados y hialinizados e infertilidad y ligera o muy ligera virilización.

35 Residente de medicina interna. Hospital docente "Dr. Salvador Allende".

36 Especialista de I grado en medicina interna. Jefe de la sala "Juan Manuel Márquez". Hospital docente "Dr. Salvador Allende".

37 Instructor de medicina interna. Especialista de I grado en medicina interna. Hospital docente "Dr. Salvador Allende".

38 Residente de medicina interna.

Se han ido presentando en estos casos esas distintas modalidades de alteración^{1-5,8,12,13,17,19,20,27-29} que pudieran presentar el túbulo seminífero, pues se señaló que los túbulos pudieran estar totalmente hialinizados, o que pudieran presentar células de Sertoli normales, y que la gran mayoría de células germinales eran espermatogonios, así como que en ocasiones era posible ver un espermatocito. Se señalaba que no se veía maduración más allá del espermatocito primario, pero ya *Williams*⁴ afirma categóricamente que el túbulo seminífero puede ser viable y que pudiera presentarse desde totalmente hialinizado hasta aquellos con todas las células germinales, pero disminuidos en número.

Se ha afirmado que las células de Leydig en esta entidad evidencian tamaño y formas normales con núcleos normales y que no señalan cromatina sexual; estas células evidencian secreción activa y la presencia de gránulos eosinófilos y colección de un material parecido al coloide. Han seguido apareciendo informes en cuanto a los túbulos seminíferos del síndrome Reinfeinstein-Klinefelter-Albright, pues midiendo los túbulos seminíferos completamente hialinizados, medían un diámetro de 156 μ m³.

Como hecho relevante afirmativo de que esta afección aparece en fase pospuberal de los pacientes, es la presencia de fibras elásticas rodeando los túbulos, lo que es indicativo de que la atrofia de éstos ocurrió —si es que hay atrofia— después de la maduración de éstos.

Ha sido minucioso el estudio de estos casos⁴ y se plantea en las nuevas investigaciones que en estos pacientes hay una deficiencia en la 17-beta-hidroxiesteroide oxidoreductasa, y como ya lo expresa *Williams* en su libro de texto, es factible señalar esta entidad como un defecto enzimático de la biosíntesis testicular.

Estudiando el aspecto genético^{14,9,10} ya desde el aporte inicial de *Reinfeinstein*, quien señalaba el estudio de una familia donde la entidad era transmitida por las mujeres; en dicha familia había 5 hermanos que sufrían la enfermedad; sus tres hermanas no presentaban anomalías evidentes, pero una de ellas tenía 2 hijos afectados por el síndrome, y la segunda hermana tenía 3 hijos, 2 que padecían la enfermedad, por lo que, de los 10 hombres de dos generaciones, 9 padecían la enfermedad. Este aspecto se ha valorado como que la hembra es portadora y que el hombre la padece en dos formas de herencia, una recesiva unida a un cromosoma X o en una forma autosómica dominante limitada a un cromosoma X.

Otros señalan una forma de Tray recesivo.

MATERIAL Y METODO

Historia clínica

Motivo de consulta: Aumento de volumen de las mamas.

HEA (figuras 1, 2 y 3).

Paciente I.G.M., de 16 años de edad, de la raza blanca, con antecedentes de haber sido intervenido quirúrgicamente por hipospadias en las edades de 5, 8 y 11 años.

Refiere que después de la segunda operación comenzó a notar aumento de volumen en mamas, a la edad de 10 ó 11 años, así como dolores en las mismas que ya no presenta. También refiere haber notado poco desarrollo de sus genitales, por lo que consultó a un facultativo que le indicó 10 ampullas de gonadotropina coriónica, 12 ampullas de androgenona, diurotizida, metil-tetosterona y tiroides 120 mg, sin que notara mejoría alguna. En visita a otros facultativos siguió otra dosificación de gonadotropinas (6 ampullas) sin notar mejoría alguna.

Ahora en ocasión de un examen por el Servicio Militar General es remitido al policlínico, de donde fue enviado a

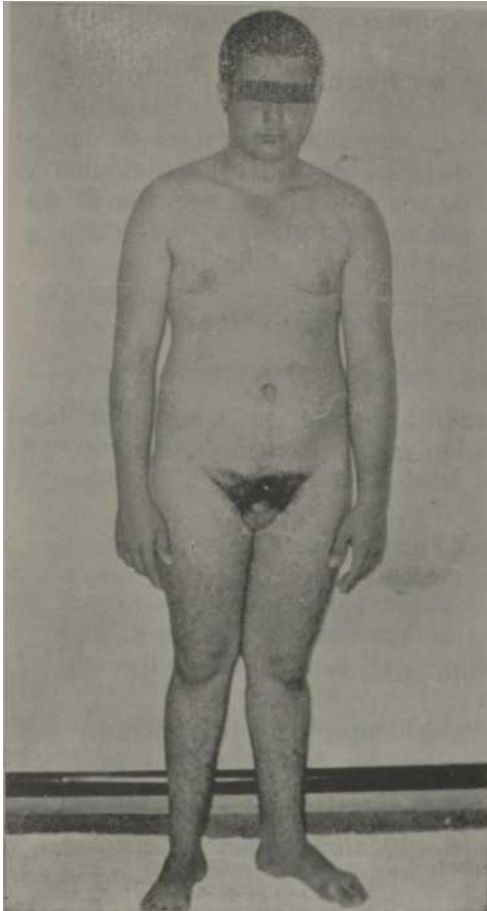
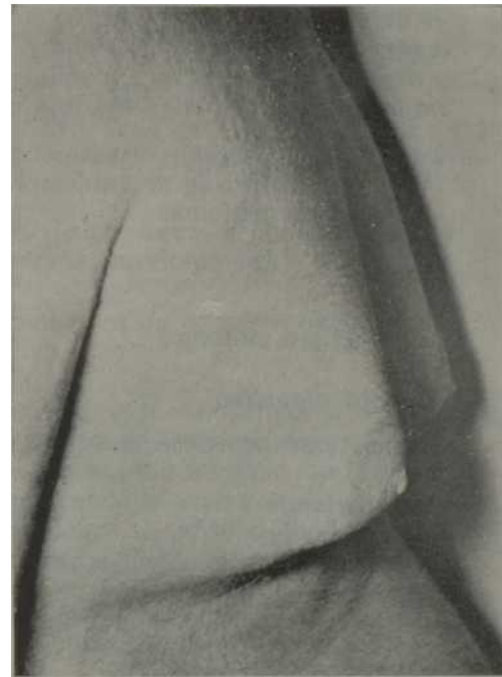
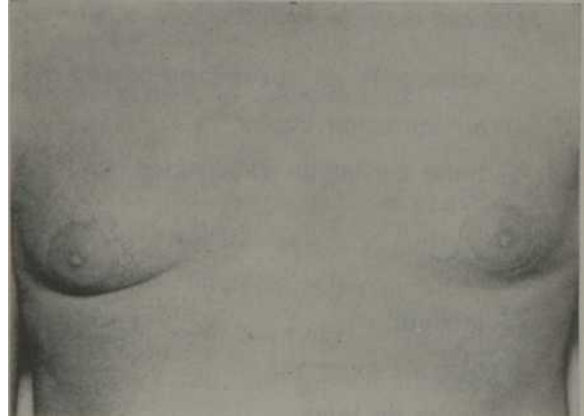


Figura 1. Se observa que no hay *recessus temporalis*. hay *ginecomastia bilateral*, vello pubiano tipo femenino, distancia *biacromial* mayor que la distancia *bitrocantérea*; se observan pene y testículos pequeños.



Figuras 2 y 3. Se observa *ginecomastia bilateral*.

- no transfusión sanguínea
- no traumatismo

Antecedentes heriditarios y familiares

- madre viva y sana
- padre vivo y sano
- dos hermanos vivos, 1 bronquitis asmática

nuestro centro para su mejor estudio y tratamiento.

Refiere tener buena erección, se ha masturbado, eyaculación blanquecina y no ha tenido relaciones sexuales.

APP

- sarampión
- parotiditis
- rubéola
- no reacción a medicamentos

Género de vida

- estudiante de secundaria básica
- alimentación buena
- tiene carnet de vacunación actualizado

Vivienda

- madera
- piso de cemento
- techo de tejas
- agua de acueducto
- servicios sanitarios de uso exclusivo

Interrogatorio por aparatos

Aparato respiratorio

- no refiere síntomas

ACV

- no refiere síntomas

Aparato digestivo

- constipado en ocasiones

Genitourinario

- operado de hipospadias en tres ocasiones
- ardor miccional en los últimos tiempos

Hemolinfopoy ético

- adenopatías en cuello y axila desde hace 3 a 4 meses

Sistema nervioso

- no refiere síntomas
- *Endocrino*
- lo expresado en HEA
- *Otros datos*

- no refiere *Examen físico*

general

- Paciente obeso de facies no característica de proceso patológico y de marcha normal que guarda decúbito preferido en el lecho y deambula sin dificultad.

Mucosas: normocoloreadas.

Piel: blanca, normotérmica.

Faneras – pelo: castaño con implantación y consistencia de acuerdo con su edad y raza.

Vello axilar

- apenas existe

Vello pubiano

- abundante, con tendencia a ser triangular y escaso en la línea alba

Uñas

- con estrías longitudinales y no pronunciadas, lúnulas presentes, no onicomycosis

TCS

- no infiltrado

Panículo adiposo

- aumentado

Peso habitual: 185 lb.

Peso actual: 178 lb.

Talla: 174 cm.

SOMA

- sin alteraciones

Brazada: 177 cm

Altura: 174 cm

Vértex-pubis: 88 cm

Pubis-pies: 86 cm

Bíacromial: 42,5 cm

Bitrocantéreo: 40 cm

Cabeza

–cráneo: de aspecto y configuración normal

– cara: ausencia de *recessus temporalis*

Cuello

– corto, grueso, flexible, no doloroso, tiroides no visible ni palpable. Resalto laringotraqueal presente. Pulsos carotídeos presentes y sincrónicos. No adenopatías.

Tórax: propio de su biotipo. *Mamas:* aumentadas de tamaño, observamos ambas mamas aumentadas de tamaño y en forma cuneiforme. No dolorosas a la palpación. No secretantes, pigmentación normal.

Abdomen: globuloso, depresible, que sigue los movimientos respiratorios y los golpes de tos, no doloroso a la palpación. Timpanismo abdominal normal. Ruidos hidroaéreos presentes. Maniobras abdominales negativas.

– *extremidades:* sin alteraciones

– *CV:* normal

Por Aparatos

Aparato respiratorio: expansibilidad torácica normal. *Sonoridad:* pulmonar normal, murmullo vesicular normal.

ACV: latido de la punta, no visible ni palpable. Submatidez cardíaca dentro de límites normales. Tonos cardíacos rítmicos y bien golpeados. PR: 80 minutos.

TA: MS – 120 – 80

MI – 150 – 110

Pulsos periféricos presentes y sincrónicos.

No várices, ni microvárices.

Aparato digestivo

– *boca:* sepsis oral

– *lengua:* húmeda, saburral

– *orofaringe:* normal

– *hígado:* BS: 6to. espacio intercostal

Bl: no rebasa el reborde costal derecho.

Tacto rectal: no hemorroides. No tumores anales. Esfínter normotónico. Próstata pequeña de tamaño y consistencia normal.

Genitourinario-riñones: no palpables, no peloteables, ni pinzables.

PPRU: superiores y V2 anteriores y posteriores: no dolorosos

– *maniobra de puñopercusión:* negativa

Genitales externos: (figuras 4 y 5): pene de pequeño tamaño que se incurva en un pequeño trayecto hacia abajo, desembocando la uretra en la cara ventral sin llegar al extremo distal, aunque sí próxima a éste asoma un pequeño mechón de vello en la desembocadura de la uretra.

– *testículos pequeños*

– *testículo izquierdo:* 3,75 cm

– *testículo derecho:* 4,5 cm

– escroto arrugado y pigmentado.

Sistema hemolinfopoyético

– *bazo:* no percutible ni palpable.

– no adenopatías

Sistema nervioso

– dentro de límites normales



Figura 4. Se observa la hipospadias en la cara interior del pene que es bien pequeño y unido al surco balanoprepucial y en su cara inferior.

Historia psicosocial

Paciente I.G.M., de 16 años de edad, de la raza blanca y nacido de un parto normal el 6 de julio de 1958. Refiere que no recuerda a la edad que empezó a caminar ni a hablar. Es el primero de 4 hermanos, todos hijos de un mismo matrimonio. Ha pasado toda su infancia y adolescencia con sus hermanos.

Fue al colegio por primera vez a la edad de 7 años, ya que la operación de hipospadias se lo había impedido.

Actualmente cursa el octavo grado de secundaria básica. Refiere no haber tenido relaciones sexuales hasta ahora; inhibido en gran parte por su enfermedad y esto lo hace sentirse mal; no obstante, esto, él trata de comportarse lo mejor y más de acuerdo posible en cada situación. Dice no rehuir las amistades, pero es obvio que se siente preocupado por su enfermedad. Actualmente piensa curarse pronto y hacer todo lo posible a su alcance. Del personal que lo atiende tiene muy buena opinión.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Examen parcial de orina: dentro de límites normales.

Eritrosedimentación: 4 mm por hora.

Serología: negativa (Stabs - 00)

Glicemia: 78 mg% Leucocitos - 8 200 (Segs -61)

Urea: 36 mg% (Basof - 00)

Hb: 15 g% (Eos - 03)

Hto: 50 Vol% (Linfo - 36)

Heces fecales:

directo: - endolimax nana - 3 x campo concentrado: -
negativo

Glicemia: 63 mg%.

Epermocitograma: no se observan espermatozoides.

Rayos X de tórax: no hay lesión pleuropulmonar.

Informe: prominencia del arco medio.

Urograma descendente - Defecto del cierre del arco posterior de S-1.

Sombras renales de tamaño normal.

No hay cálculos en el TU.

Buena eliminación por ambos lados.

Vejiga: normal (Dr. Riverón).

17-hidroxicorticosteroides: 8 mg en 24 horas (orina - 900 cc

(creatina 2,5 mg

17-cetosteroides- 4.71 mg en 24 horas

Cromatina en mucosa oral: 0% cuerpos de Barr

Sexo genético: XY masculino

Biopsia de ambos testículos (figuras 6, 7, 8, 9). Túbulos del diámetro normal del adulto con algunos de ellos que señalan alteraciones de la desorganización y descamación del epitelio tubular; otros con los cambios del arresto es- permatogénico, y se observa hasta es- permatocito; otros con los de la aplasia germinal.

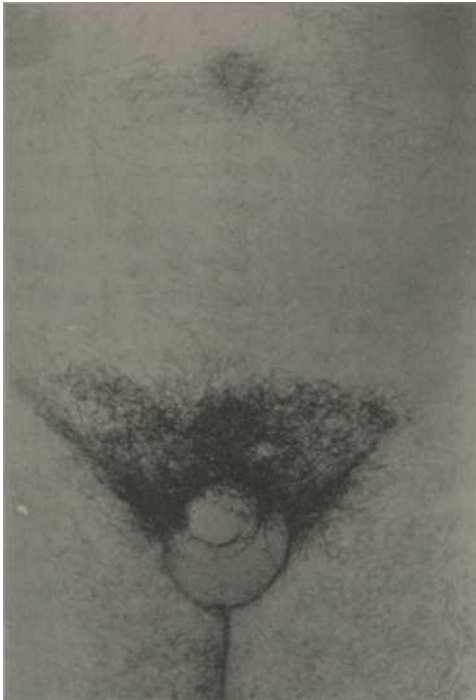


Figura 5. *Pene pequeño, testículos pequeños pigmentados y arrugados, el escroto, vello pubiano de forma triangular o femenino.*



Figura 7. *Se observan túbulos seminíferos de diámetro normal del adulto; se observan células de Sertoli normales; hay cambios del arresto espermatogénico. Pueden verse espermatocitos u otros túbulos con aplasia germinal. En el intersticio hay células de Leydig normales; a veces, al parecer, de tipo compacto; hay sustancia parecida al plasma.*

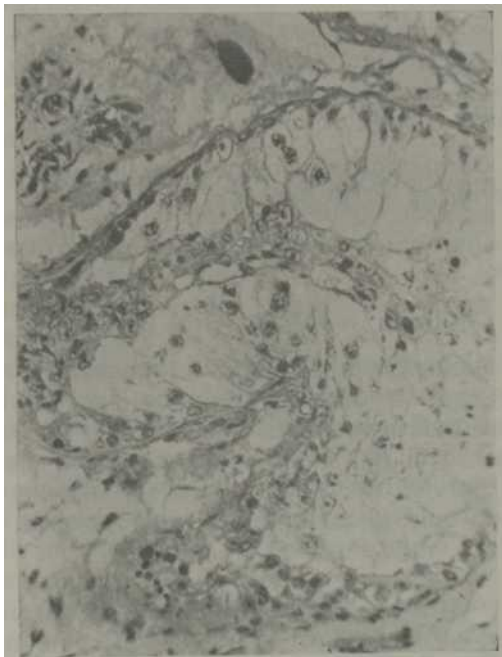


Figura 6. *Se observa la biopsia testicular, donde se ve desorganización y descamación del epitelio tubular.*

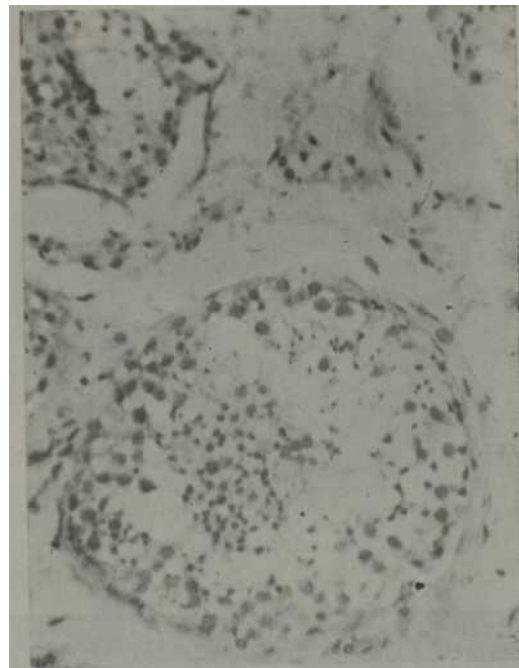


Figura 8. *Se observa desorganización y descamación del epitelio tubular.*

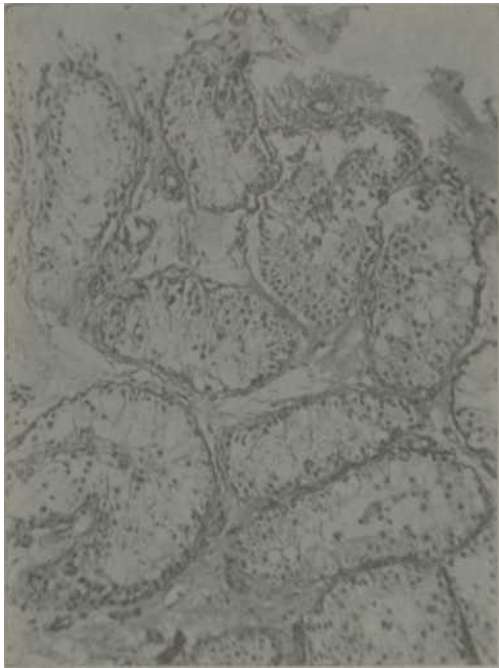


Figura 9. Se suman todos los hechos referidos *"vide supra"*, ya que en esta toma de los túbulos seminíferos es a mayor aumento.

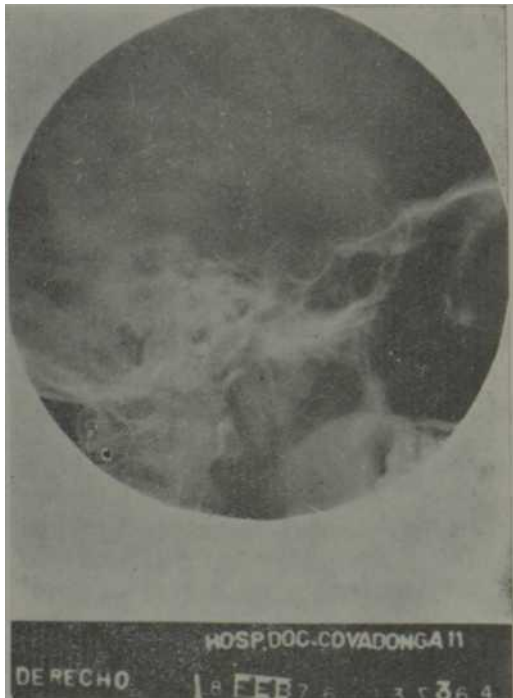


Figura 10. Silla turca normal.

Se observan células de Sertoli normales.

Al nivel del intersticio se observan algunos nidos de células de Leydig normales, a veces al parecer de tipo compacto; también se observa en el intersticio una sustancia parecida al plasma.

ECG: trazo normal.

Test psicológico.

Autoanálisis de PBC: 29-1-28 6 Stens.

Raven: PB – 39 Percentil: 1 + 50

16 PF Casteil: rasgos primarios: desconfiado, imaginativo, descontrolado, poca estabilidad emocional y sensibilidad como rasgo secundario.

Sujeto de inteligencia y ansiedad dentro de límites normales.

Su rasgo primario es la desconfianza (Ldo. *Orestes*).

Rayos X de cráneo: silla turca: normal (figura 10).

Edad ósea

Rodilla y manos: se trata de un paciente que ha terminado su crecimiento óseo. No alteraciones del 4to. metacarpiano y ángulos del carpo normales.

Dermatoglifos: cabe dentro de límites normales (Dra. *Borbolla*).

Cromatina sexual: cuerpos de BARR: 0%.

Cariotipo – 46 XY (Dra. *Borbolla*).

Evolución: el paciente se mantuvo ingresado 37 días asintomático; se realizaron las investigaciones precedentes y se dio el alta; más tarde reingresó en el servicio de cirugía para ser intervenido quirúrgicamente por ginecomastia.

COMENTARIOS

Se afirma que nuestro paciente presenta el síndrome de Reifeinstein-Kline- felter-Albright, pues tiene clínicamente ginecomastia bilateral, pene pequeño,

hipospadias, testículos pequeños, escroto arrugado y pigmentado, ausencia de *recessus temporalis*, el vello pubiano de forma triangular y la distancia biacromial mayor que la bitrocantérea, la distancia vértex-pubis mayor que la distancia pubis-pies y la brazada es mayor que la alzada, asociado este cuadro clínico se avala con el cuadro humoral y radiográfico; cariotipo XY; cromatina sexual de la mucosa oral y sangre, negativas.

Dermatoglifos: normales,

Azoospermia; 17-cetosteroides: bajos; 17-hidroxiesteroides: normales.

Angulos del carpo: normales; y estudio del 4to. metacarpiano: normal, así como los trastornos ausentes de la articulación de la rodilla, y los datos aportados por la biopsia bitesticular, lo cual afirma categóricamente que nuestro paciente es un caso de pseudohermafroditismo masculino pospuberal, lo que cumple con todos los criterios clínicos hormonales, radiográficos, genéticos de esta enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Con qué enfermedad debemos compararla, si debemos hacer un diagnóstico diferencial obligado, es con el síndrome de Klinefelter.

El Klinefelter puede ser esporádico o familiar con signos de elevada estatura generalmente y de forma eunucoide con brazada mayor que la alzada y con la distancia pubis-pies mayor que la de vértex-pubis; es posible, en algunos casos, ver criptorquidia e hipospadias; el testículo con el Klinefelter es menor que el Reifeinstein-Klinefelter-Albright. Hay ciertos casos de retraso mental, inadaptación social y conducta psicópata que han sido motivo de estudio, y publicaciones, tanto extranjeras como cubanas, con un cariotipo que se diferencia francamente de nuestro caso, pues tienen extraordinarias formas de presentación; pero hay más de una X, o sea XXY, y son tantos los mosaicos descritos que no es factible expresarlos aquí y se ha asociado, por ejemplo, el cario-

tipo de Klinefelter tipo XXYY con una estatura extraordinariamente elevada y tendencia a la delincuencia o conducta más agresiva; inclusive, otros autores han asociado a más presencia de cromosomas X en el cariotipo con retraso mental.

En cuanto a presencia de cromatina sexual sabemos que en el síndrome de Reifeinstein - Klinefelter - Albright, como es en un cariotipo XY, no tiene cromatina sexual, o sea, que en todos sus tejidos hay XY y en el síndrome de Klinefelter hay cromatina sexual presente, aunque también se ha señalado Klinefelter sin cromatina sexual. Otros autores,⁸ midiendo aun los tamaños de los túbulos seminíferos han llegado a diferenciarlos o aportar un dato más en el diagnóstico diferencial, y señalan que en el síndrome de Reifeinstein-Klinefelter-Albright, tenían los túbulos atrofiados con diámetro mayor de 156 μ m¹, en tanto que en pacientes con síndrome de Klinefelter el diámetro de los túbulos hialinizados en ellos era de 87 μ m³; además, estos últimos no tenían en el intersticio las fibras elásticas, y también en el caso de los de Klinefelter tenían células de Sertoli con cromatina sexual, lo que no existe en el síndrome Reifeinstein-Klinefelter-Albright. A su vez, las células de Leydig en el Klinefelter son aberrantes en general y sin cristaloides (señalado por otros autores).

En cuanto al testículo feminizante en estos casos, el diagnóstico diferencial es fácil, pues el fenotipo es aparentemente femenino sin menstruación, poco vello pubiano, presencia de genitales masculinos en el abdomen, todo lo cual lo diferencia del síndrome de Reifeinstein-Klinefelter-Albright. También con los hermafroditismos verdaderos, ya que en éstos hay genitales o gónadas masculinas y femeninas, cosa que no tiene nuestro caso.

El diagnóstico con los síndromes suprarrenogenitales es fácil, y con el congénito, aún más; la edad de aparición lo descarta, ya sea al nacer, o en la edad de la lactancia.

Con la distrofia miotónica o enfermedad de Curshmann-Steiner el diagnóstico clínico cobra valor; es una enfermedad heredodegenerativa con caracteres herenciales autosómicos dominantes con fenómenos genéticos de anticipación y potenciación, y en esta entidad hay atrofiás musculares en cara, cuello y músculos distales de las extremidades con atrofiás musculares temporales, mejillas, maseteros, por miopatía, facies inexpresiva o triste, toma de los músculos esternocleidomastoideo, calvicie prematura, catarata, todo lo cual lo separa clínicamente del síndrome de Reifeinstein-Klinefelter-Albright, pues sabemos que las lesiones testiculares se asemejan a las del síndrome Reifeinstein-Klinefelter-Albright.

CONCLUSIONES

1. Se presenta el primer caso en Cuba del síndrome de *Reifeinstein-Klinefelter*

Albright.

2. Se hacen señalamientos clínicos, humorales, genéticos y de anatomía patológica de esta entidad.
3. Se señala que nuestro paciente presenta ginecomastia bilateral, fenotipo masculino, cariotipo XY, dermatoglifos normales, azoospermia, testículos pequeños, pene pequeño, hipospadias, 17-cetosteroides disminuidos.
4. En la anatomía patológica: células de Leydig normales, túbulos seminíferos de tipo adulto, aplasia del epitelio germinal.
5. Se razona clínicamente nuestro planteamiento del síndrome.
6. Se hace el diagnóstico diferencial.
7. Se señala que esta entidad puede clasificarse como defecto enzimático de la biosíntesis testicular, así como también *la deficiencia de 17-hidroxiesteroideoxidoreductasa.*

SUMMARY

Hernández Haddad, A. et al. *Reifeinstein-Klinefelter-Albright syndrome. Rev Cub Med: 18* 4, 1979.

The first case of Reifeinstein-Klinefelter-Albright syndrome in Cuba is presented. Its backgrounds are assessed, and the definition of the syndrome given by authors in 1942 is pointed out. Different authors have found that tubules may be completely hyalinized or may disclose the whole germinal cells though their number is reduced. The following aspects of the patient are pointed out: his phenotype, the absence of recessus temporalis, bilateral gynecomastia, hypospadias, little penis and testes. The study disclosed an XY karyotype. Oral and blood sexual chromatin was negative. 17-hydroxycorticosteroid levels were normal, and 17-ketosteroid levels were diminished. Biopsies of both testes showed seminiferous tubules with a normal diameter, normal Leydig's cells and abnormal Sertoli's cells. Dermatoglyphics yielded normal results. The differential diagnosis was confirmed.

RÉSUMÉ

Hernández, Haddad, A. et al. *Syndrome de Reifeinstein-Klinefelter-Albright. Rev Cub Med 18: 4, 1979.*

Nous présentons le premier cas à Cuba du syndrome de Reifeinstein-Klinefelter-Albright; son histoire est évaluée, et la définition du syndrome que les auteurs ont donné en 1942 est signalée. Les différents auteurs ont observé que les canalicules peuvent être totalement hyalinisés ou avec toutes les cellules germinales, mais diminués; à propos du cas décrit, on signale: le phénotype, l'absence de *recessus temporalis*, la gynécomas-tie bilatérale, hypospadias, testicules et pénis de petite taille; au moyen d'une étude, on constate le caryotype XY; chromatine sexuelle orale et sanguine: négatifs; hydroxy-17 corticostéroïdes: normaux; et 17-cétostéroïdes: diminués. La biopsie bïtesticulaire indique que les canalicules séminifères sont de diamètre normal, avec des cellules interstitielles du testicule normales, des cellules de Sertoli anormales et des dermatoglyphes normaux. Nous affirmons le diagnostic différentiel du cas.

BIBLIOGRAFIA

1. *Reifeinstein, Jr. et al.* Syndrome characterized by ginecomastia, aspermatognesis without a Leydigismo and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 615, 627, Nov., 1942.
2. *Reifeinstein, E.C. Jr.* Hereditary familial hipogonadism. *Proc Am Fed Clin Res* 3: 86, 1947.
3. *Cecil-Loeb.* Tratado de medicina interna. Tomo II. pág. 1372.
4. *Williams.* Textbook of Endocrinology. p. 335, 342, 343, 449, 484, 1974.
5. *Dalieu, E. et al.* Patología medical. Espix, pag. 306, 1973.
6. *Güell, R.* Esterilidad de origen genético. Cuadernos de endocrinología. No. 3, Sep- Dic., pág. 11, 1974.
7. *Ionescu, D. et al.* Sterilitates masculina de origen genética. *Spitalud* 84: 1971.
8. *Bowen, P. et al.* Heredity male pseudo-hermafroditism with hypogonadism, hipospadias and gynecomastia - Reifeinstein Syndrome. *Ann Intern Med.*
9. *Klinefelter, H. R. Jr.; Albright, F. Griswold.* Exercise with a genital test for normal or decreased amounts of follicle stimulating hormone in arriving to a endocrinology diagnosis. *J Clin Endrinol* 15: 182, 3: 529, 1943.
10. *Peters, J. et al.* Familial gynecomastia associated with genital abnormalities. Report of a family. *J Clin Endocrinol Diag* 15: 182, 1955.
11. *Dreyfus, G. et al.* Bealism elude dur gsas familial andrenoidismo avec hipospadias grave gynecomastic et hypoestrogenic. *Ann Endocrinol (Paris)* 18: 93, 1957.
12. *Grumbach, M. M. et al.* Sex cromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorder. Relationship to true hermaphroditism and to Klinefelter Síndrome, with a review of gonadal ontogenesis. *J Clin Endocrinol* 17: 703, 1957.
13. *Bunge, R. E. et al.* Newer concepts of the Klinefelter Síndrome. *J Urol* 76: 758, 1956.
14. *Milcu, St., M. et al.* Endocrinopatie genéticas. Edit. Academia Bucuresti, 1968.
15. *Lichwitz, A.; Parlier.* Clínica terapéutica endocrina. Págs. 604, 636, 1958. Editorial Paz Montalvo.
16. *Harrison.* Medicina Interna. Tomo I. Págs. 663-666. Tercera Edición en Español, 1968.
17. *Lawson Wilkins, M. D.* Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas. Págs. 287-293. Edit. Espaxs, 1965.
18. *Ljun Bergit.* Hereditary ginecomastia. *Acta Med Scand* 168, 1960.
19. *Heller, G.; Nelson, W. O.* Hyalinization of the seminiferous tubule associated with normal or failing Leydig cell function. *J Clin Endocrinol* 5: 1-12, 1945.
20. *Nelson, W. O.; Heller, C. G.* Hyalinization of the seminiferous tubulis associated with normal or failing Leydig-cell function microscopio picture in the testis and associated changes in the breast. *J Clin Endocrinol* 5: 13, 1945.
21. *Enríquez Elezgaray, J.* Notas de clases magistrales.
22. *Mitrani, S.* Notas de clases magistrales.
23. *Maclas Castro, I.* Notas de clases magistrales.
24. *Jiménez Jiménez, J. A.* Notas de clase en sala.
25. *Dorticós Torrado.* Notas de clase en sala.
26. *Arce, B.* Comunicación personal.
27. *Drucker, W. D. et al.* The testis in myotonic dystrophy. A clinical and pathology study with a comparison with the Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol* 23: 59, 1963.
28. *Pedro Pons, A.* Patología y clínicas médicas. Tomo V. págs. 940-943, 1967.
29. *Güell, R.* Endocrinología Infantil, 1975.
30. *Proceeding of the Royal Society of Medicine.* 56: 577.