

## EL SÍNDROME DE PASQUALINI: HIPOANDROGENISMO CON ESPERMATOGÉNESIS CONSERVADA

HERNÁN VALDÉS SOCIN, ALBERT BECKERS

*Servicio de Endocrinología, Centro Universitario de Lieja, Bélgica*

**Resumen** Pasqualini y Bur publican el primer caso de eunucoidismo con espermatogénesis conservada en 1950 en la Revista de la Asociación Médica Argentina. El síndrome de hipoandrogenismo con espermatogénesis incluye: (a) eunucoidismo bien definido, (b) testículos de volumen normal con espermatogénesis completa, llegando a espermatozoides maduros en una elevada proporción de tubos seminíferos, con células de Leydig indiferenciadas e inmaduras, (c) compensación funcional completa mediante la administración de gonadotropina coriónica, mientras ésta se aplique (d) gonadotropinas urinarias totales dentro de límites normales, y (e) esta definición fue ampliada con la actividad normal de las otras hormonas adenohipofisarias y la ausencia de malformaciones congénitas en la mayoría de los casos. En la fisiopatogenia del síndrome de Pasqualini, conocido también como síndrome del "eunuco fértil", se demostró primero la ausencia de hormona luteinizante (LH) en el plasma y orina de estos pacientes. El segundo gran avance fueron los estudios funcionales y genéticos que validaron la hipótesis de un déficit funcional de LH en estos hombres, extendido luego a las mujeres. Varios grupos, incluyendo el nuestro, demostrarían en estos casos una LH con diferentes grados de actividad inmunológica pero biológicamente inactiva, a partir de una o más mutaciones invalidantes en el gen *LHB*. Por último, la comprensión acabada del síndrome de Pasqualini permitiría revertir el fenotipo y la infertilidad de estos pacientes a partir de la utilización de gonadotropina coriónica y las modernas técnicas de fertilidad *in vitro*. Este artículo es una revisión histórica y un homenaje a la memoria de Rodolfo Q. Pasqualini.

**Palabras clave:** hormona luteinizante, gen *LHB*, mutación, hipogonadismo hipogonadotrófico

**Abstract** *Pasqualini's syndrome: hypoandrogenism with spermatogenesis.* Pasqualini and Bur published the first case of eunuchoidism with preserved spermatogenesis in 1950 in *Revista de la Asociación Médica Argentina*. The hypoandrogenism with spermatogenesis syndrome included: (a) eunuchoidism, (b) testis with normal spermatogenesis and full volume, with mature spermatozoa in a high proportion of seminiferous tubes and undifferentiated and immature Leydig cells (c) full functional compensation through the administration of chorionic gonadotropin hormone, while hCG is administered (d) total urinary gonadotrophins within normal limits (e) this definition supposes the normal activity of the pituitary and the absence of congenital malformations in general. A first step in the understanding of the physiopathogeny of Pasqualini syndrome or the so called "fertile eunuch" syndrome was the absence of LH in plasma and urine of patients. The second breakthrough was the functional and genetic studies that validated the hypothesis of a functional deficit of LH in these men: it will then also be described in some women. Different groups including ours demonstrated in these cases a LH with varying degrees of immunological activity but biologically inactive in most of the patients, due to one or more inactivating mutations in the *LHB* gene. Finally, the full comprehension of Pasqualini syndrome allowed to reverse the hypoandrogenic phenotype and to restore fertility in these patients through the use of chorionic gonadotropin and the modern *in-vitro* fertility techniques. This article is an historical review and a tribute to the memory of Rodolfo Q. Pasqualini.

**Key words:** luteinizing hormone, *LHB* gene, mutation, hypogonadotropic hypogonadism

El 7 de octubre de 1949 el Dr. Rodolfo Q. Pasqualini (ver foto 1) y el Dr. Grato E. Bur presentan el primer caso de eunucoidismo (hipogonadismo) con espermatogénesis conservada, en la sesión de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Enfermedades de la Nutrición. En 1950

publican esta observación en la Revista de la Asociación Médica Argentina<sup>1</sup>.

Allí describen sus características, encuadrándolo dentro del eunucoidismo masculino de tipo hipo gonadotrófico. El síndrome de hipoandrogenismo con espermatogénesis incluye: (a) eunucoidismo bien definido, (b) testículos de volumen normal con espermatogénesis completa, llegando a espermatozoides maduros en una elevada proporción de tubos seminíferos, con células de Leydig indiferenciadas e inmaduras, (c) compensación funcional completa mediante la administración de gonadotropina

Recibido: 3-XI-2014

Aceptado: 2-XII-2014

**Dirección postal:** Dr. Hernán Valdés Socin, Servicio de Endocrinología, Centro Universitario de Lieja, Rue de l'Hôpital 1, B35 Liège (4000) Belgique

Fax: (0032) 087 77 3895

e-mail: Hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be

coriónica, mientras ésta se aplique, (d) gonadotrofinas urinarias totales dentro de límites normales, y (e) esta definición fue ampliada con la actividad normal de las otras hormonas adenohipofisarias y ausencia de malformaciones congénitas en la mayoría de los casos. Cuando es practicable, el espermograma revela azoospermia.

### Serendipismo y una nueva clasificación del hipoandrogenismo hipogonadotrófico

En 1999, próximo a los 90 años de edad, Pasqualini recuerda en sus memorias (“A la búsqueda de la Medicina Perdida”<sup>2</sup>) que dicho paciente fue estudiado en el Instituto Nacional de Endocrinología, del cual él era su flamante director (Fig. 1). El Instituto (Fig. 2), el primero en su tipo en la Argentina, fue impulsado por el Dr. Ramón Carrillo, neurocirujano y ministro de Salud durante la primera presidencia de Perón. El edificio se situaba en la desembocadura de la calle Godoy Cruz y la Avenida Juan B. Justo, en el barrio de Villa Crespo.

Debe decirse que en la descripción clínica de este paciente interviene una buena parte de serendipismo, palabra inventada por Pasqualini<sup>3</sup> (ya que adaptada del inglés *serendipity*). El serendipismo o mejor dicho seren-



Fig. 1.– Prof. Dr. Rodolfo Quirino Pasqualini (1909-2004)



Fig. 2.– Instituto Nacional de Endocrinología del cual el Prof. Pasqualini fue su primer director

dipidia, se refiere a la capacidad del investigador de poder prestar atención a eventos fortuitos en la vida cotidiana, que le permitirán hacer nuevos descubrimientos. En contrapartida, dice Pasqualini de Bernardo Houssay, y es citado a su vez por su esposa la Dra. Christiane Dosne de Pasqualini en esta misma revista<sup>4</sup>: “...los innumerables trabajos que realizó Houssay, desde el momento en que le interesaron por primera vez hasta finalizarlos, se cumplieron en tiempos breves o prolongados, mediante una manipulación simple o compleja, pero diseñada de antemano con criterio riguroso, sin desviaciones especulativas, no obstante la inteligencia, la lucidez y la sagacidad que los alentaba, pero invariablemente sin la intervención de accidentes afortunados. Y es que las virtudes científicas de Houssay eran tan estrictas en su aposición –como las piedras de Machu Picchu– que no dejaban resquicios para el serendipismo”<sup>3, 4</sup>. Inspirado por este caso, y analizando las posibles combinaciones fisiopatológicas que resultaban en una insuficiencia testicular, Pasqualini diseñó una clasificación deductiva de los posibles síndromes de insuficiencia testicular según

(Ambas fotos son cortesía de la Dra Christiane Dosne de Pasqualini)

fueran pre o postpuberales<sup>5</sup>. En la clasificación original de la insuficiencia testicular de Pasqualini se tiene en cuenta el estado androgénico (normal, insuficiencia discreta, eunucoidismo completo), la secreción de gonadotrofinas (orientando hacia una localización hipofisaria o testicular según estuviesen disminuidas o aumentadas), y el estado de la espermatogénesis (incluyendo el espermograma pero por sobre todo el resultado de la biopsia testicular). En base a esta clasificación, lo que se conoce hoy en la literatura anglosajona como “*Only Sertoli cell Syndrome*” corresponde a una insuficiencia testicular prepuberal, normo androgénica, normo o hipergonadotrófica, agametogénica. Dicho sea de paso, es también recordado por los memoriosos como síndrome de Del Castillo, Trabucco y de la Balze. Del Castillo y col. estudiaron el primer caso en un paciente del Hospital Rivadavia en 1947, pudiendo demostrar histológicamente una aplasia germinativa de los túbulos seminíferos<sup>6</sup>.

### Hacia una validación fisiopatológica del síndrome de Pasqualini

Pasqualini atribuyó la condición de hipogonadismo con espermatogénesis en su paciente a una insuficiencia de la hormona luteinizante o LH, con la consiguiente deficiencia puberal de testosterona, determinante del eunucoidismo. Paralelamente, se conserva la producción de la hormona foliculoestimulante o FSH, responsable del mantenimiento de la espermatogénesis y de la presencia de gonadotrofinas urinarias.

En 1952<sup>7</sup> y 1953<sup>8</sup> Mc Cullagh y col. publicaron cinco casos con el síndrome integrado. En ellos determinaron la LH urinaria con un método biológico semicuantitativo basado en el aumento de la fosfatasa alcalina prostática en ratas hipofisoprivas. Hallaron en tres casos una disminución de la acción biológica de LH, en tanto que la medición de las gonadotrofinas urinarias totales (incluyendo, claro, la FSH) era normal<sup>8</sup>.

El segundo de estos trabajos incluye un *addendum* que dice: “*after this paper had been submitted, a letter to the editor of the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (13:128, 1953) from Dr RQ Pasqualini came to our attention<sup>9</sup>. Dr Pasqualini presented a brief case (RQ Pasqualini and Bur GE: Síndrome hipoandrogénico con gametogénesis conservada, Rev Asoc Méd Argent 64:6, 1950), evidently similar to the 5 cases described by us. The hypothesis offered by Pasqualini as the possibility of a deficiency of ICSH as a cause of the Leydig cell hypoplasia observed in these patients has been confirmed by us in 3 of the cases studied*”. Pasqualini anota sutilmente, en un artículo de revisión de 1979 publicado en esta misma revista<sup>10</sup>: “En realidad, el breve sumario al que se refieren es el que figura en la Carta al Editor<sup>9</sup> y no a la publicación original<sup>1</sup> que era bien detallada”.

Mc Cullagh y col. introducen así en la literatura anglosajona el término de eunuco fértil. Dicha apelación es infeliz, pues como lo explica el propio Pasqualini estos pacientes no son ni eunucos ni totalmente fértiles. La apelación original de hipoandrogenismo con espermatogénesis conservada nos parece más conforme a la realidad. Pasqualini retoma diciendo: “*Excusándose de vanidad, el autor debe mencionar que la bibliografía europea, y más limitadamente la norteamericana, incurren en el eponismo de llamarlo síndrome de Pasqualini, más disculpable que descender al chauvinismo bibliográfico de escribir: “the syndrome was first described in English by McCullagh et al”*. Y prosigue con un dejo de amargura en sus memorias: “*y en nuestro país fue más veces silenciado que mencionado*”<sup>2</sup>.

En 1968 Faiman y col.<sup>11</sup>, utilizando métodos de radioinmunoensayo comprueban la disminución de la LH plasmática, en tanto que la FSH se mantenía en niveles normales, condiciones que fueron comprobadas sucesivamente por otros investigadores: Santen y Paulsen<sup>12</sup>, Horstein y col.<sup>13</sup>, Del Pozo y col.<sup>14</sup>, Williams y col.<sup>15</sup>, Smals y col.<sup>16</sup>. Christiansen pudo comprobar a su vez la disminución de la LH urinaria<sup>17</sup>.

En 1979 y 1981, Axelrod y col.<sup>18,19</sup> describen un hombre con hipoandrogenismo y oligospermia (espermatogénesis conservada). La FSH y curiosamente, también la LH estaban elevadas. Esta última no respondía a la estimulación por LHRH. La bioactividad en plasma y orina de la LH se evaluó en células intersticiales de ratón, hallándose bajos los niveles de testosterona y la producción de AMPc en relación a los controles. Los autores sugieren que el paciente produce una LH activa desde el punto de vista inmunológico pero inactiva biológicamente: su peso molecular es similar a la LH normal. El misterio que oculta dicha LH inactiva debe esperar una década más para ser revelado. En 1992, el mismo equipo con Weiss<sup>20</sup> como primera autor, amplía el estudio bioquímico e incorpora nuevos hallazgos genéticos. Incluyen en el estudio otros miembros de la familia, entre ellos 3 tíos maternos infértiles.

Identifican entonces una mutación que causa una sustitución de arginina por glutamina en el amino ácido 54 de la subunidad LH $\beta$  de los pacientes. Se recordará que la hormona LH es activa cuando dos subunidades alfa y beta están dimerizadas. La mutación en la subunidad LH $\beta$  impide la dimerización, y por ende, la unión de la LH con su receptor. La falta de LH impide la pubertad y determina infertilidad cuando la mutación es heredada en el estado homocigota (dos copias del gen *LHB* mutadas). En los tíos, heterocigotos (una copia del gen mutada y una normal) las anomalías son más sutiles, resultando en un déficit de la esteroideogénesis y un mayor grado de infertilidad (tres de cuatro hombres lo eran). Las mujeres heterocigotas de dicha familia tenían un desarrollo sexual normal siendo a su vez fértiles.

## El síndrome de Pasqualini: perspectivas fisiopatológicas y terapéuticas en el siglo XXI

Hacia mediados del 2002, encontrándome en el Hospital Universitario de Lieja, en Bélgica, recibo la interconsulta urgente de un urólogo. En su consultorio, procedo a examinar a un paciente camerunés de 30 años. El mismo consulta por impuberismo e infertilidad. Recuerdo al colega diciéndome: "debe ser un caso más de *only Sertoli syndrome* o algún caso similar que ustedes los endocrinólogos afecionan tanto". No era pues el síndrome del Castillo, pero se trataba, yo solo lo sabría mucho más tarde, del síndrome descrito por otro endocrinólogo argentino. Y tenía razón el colega, el caso prometía ser muy interesante.

El paciente presentaba un hábito eunucoide, no había mudado la voz, los testículos tenían un volumen de 8 ml y el pene era hipoplásico. La biología confirmaba un hipoandrogenismo ya que la testosterona estaba en rango

infantil: la FSH estaba elevada pero la LH era indetectable (ver Tabla 1). Con excepción del caso de Weiss y col.<sup>20</sup> señalado más arriba, la literatura reciente no detallaba ningún caso similar. En los libros de texto más antiguos, se evocaba el síndrome del "eunuco fértil". Esto tampoco me ayudaba entonces, pues el paciente, se sabe ya, era infértil. Discutiendo de este caso con mi jefe Albert Beckers y con nuestro *staff*, resultaba llamativo que el paciente sufriese de hipogonadismo "mixto" a la vez hipo (por los niveles LH) e hipergonadotrófico (por los niveles elevados de FSH). Los estudios de pulsatilidad, la estimulación por LHRH y la utilización de diferentes radioinmunoensayos RIA e IRMA nos permitieron confirmar la ausencia de LH en el plasma de nuestro paciente. La hipófisis era de aspecto normal en la resonancia magnética.

Fue entonces tomando cuerpo la hipótesis de una mutación de LH, biológica e inmuno lógicamente inactiva: un hecho aún sin precedentes. Colaboramos luego con un equipo suizo integrado por los Dres. Salvi, Pralong y

TABLA 1.- Características clínicas, biológicas y genéticas publicadas en los pacientes con deficiencia congénita de LH (adaptado de Valdes Socin y col.<sup>32</sup>)\*

	Weiss y col. 1992 <sup>20</sup>	Valdes-Socin y col. 2004 <sup>21</sup>	Lofrano-Porto y col. 2007 <sup>29</sup>	Achard y col. 2009 <sup>30</sup>	Basciani y col. 2012 <sup>31</sup>
Mutación <i>LHB</i>	Glut54Arg Homocigota	Glyc36Asp Homocigota	IVS+1G>C Homocigota	Del10HisProLeu Homocigota	IVS+1G>C 12-bp deleción en el Exón 2 Heterocigota
Exón	Exón 2	Exón 2	Intrón 2	Exón 2	Exón 2
Estudios funcionales de LH	Bioactividad de LH reducida	- <i>Knot cystein</i> -LH sin dimerización, no hay LH secretada	-Estructura terciaria anormal - LH sin dimerización	Bioactividad de LH reducida	No hay secreción de LH
LH plasmática	LH=64	LH indetectable	LH indetectable	LH indetectable	LH indetectable
Mujeres	no	no	1, amenorrea	1, amenorrea	1, oligomenorrea
Varones	1 varón, impúber FSH = 113	1 varón, impúber Hipoandrogenismo FSH = 23 $\alpha$ SU = 0.8 Inh B = N	2 varón, FSH y SU $\alpha$ elevadas SU $\alpha$ =1.28 Inh B = N	1 varón, impúber FSH = 20.7 Inh B = N AMH elevada	1 varón FSH= 8.7
Biopsia testicular	Leydig = 0 SPG bloqueada	Leydig + SPG disminuida	Leydig = 0 SPG bloqueada	Leydig+/- SPG +	(post hCG) Leydig+ SPG+
Fertilidad	-	azoospermia	azoospermia	Normospermia pero formas anormales	Oligospermia
Tratamiento	T2 luego hCG	T2 luego hCG	T2	T2 luego hCG	T2 luego hCG

\*Todos los pacientes, salvo uno (el de Basciani y col.)<sup>31</sup> son portadores de una mutación homocigota inactivante de la subunidad  $\beta$ LH.

SU  $\alpha$  (alfa subunidad), inhB (inhibina B), AMH (antimüllerian hormone), SPG (espermatogénesis), T2 (testosterona), N: normal, Anorm: anormal, Dim: dimerización

Valores normales: FSH (2-14 UI/l), LH (2-10 UI/l), alfa subunidad (<1.2 mUI/l)

Gaillard para los estudios genéticos y funcionales. El Dr. Tebeu, desde Camerún, nos envió el ADN de 100 controles de la misma etnia babileke. Demostramos así que se trataba de una mutación invalidante de la LH y no de una variante genética o de un simple polimorfismo<sup>21</sup>. El paciente presentaba ambos genes *LHB* mutados, con una glicina en posición 36 sustituyendo a un aspártico, en el exón 2 de la sub unidad LH beta. Esta mutación homocigota confortaba los antecedentes de consanguinidad en su familia. Dicha mutación Gly36Asp, involucra un cinturón vital o *knot sea belt* de cisteínas, que modifica la estructura espacial de la proteína. Las subunidades alfa (común a todas las hormonas glicoproteicas) y beta (específica de la LH) no pueden dimerizarse, lo que impide la secreción y la actividad de la hormona luteinizante. El tratamiento con gonadotropina coriónica humana restauró la secreción de testosterona circulante, promovió la virilización y se asoció con una producción de espermatozoides normales pero en bajas concentraciones. Luego de un año y medio de aplicarle las inyecciones de gonadotropina coriónica, la FSH se normalizó, demostrándose espermatozoides en la biopsia testicular de nuestro paciente. Describimos los cambios de la histología testicular antes y después del tratamiento. El paciente y su esposa pudieron luego concebir, por primera vez en este tipo de patología y gracias a técnicas de IFSI, un niño varón que heredó un solo gen mutado *LHB*<sup>22</sup>. Comprobamos así que la minipubertad (período de 4-10 semanas postnatal) en un portador heterocigota de la mutación se acompaña de una secreción y estímulo normal de la LH<sup>22, 23</sup>. La publicación del *knock out* de LH en el ratón confirmaría estos hallazgos. La presentación de este caso causaría repetidamente interés en el mundo endocrinológico. Para citar a Luis Federico Leloir parafraseando a Winston Churchill: *"never have I received so much for so little."* Es decir, en nuestra lengua: ¡nunca recibí tanto por tan poco!

Las diferentes comunicaciones y presentaciones de este caso<sup>25-27</sup>, además de recompensar a nuestro grupo con premios y honores, permitieron alertar a la comunidad endocrinológica sobre el fenotipo de este tipo de pacientes, tal cual Pasqualini y Bur lo describieran más de 50 años atrás. Tiempo después, un segundo paciente de origen marroquí, de similares características nos sería referido desde Francia<sup>28</sup>. Identificamos en esa familia una nueva mutación que causaba una pérdida de una lisina en posición 20 de la proteína afectando su estructura espacial y función. La publicación de Lofrano Porto y col. en 2007<sup>29</sup>, describe posteriormente en una familia brasileña una nueva mutación invalidante de LH en dos hombres y por primera vez se describe el fenotipo del déficit de LH en una mujer. La versión femenina del síndrome de Pasqualini se caracteriza por presentar las características sexuales secundarias femeninas normales, pero las mujeres presentan ciclos irregulares y anovulatorios. Se

sucedían luego las publicaciones<sup>30-31</sup> de Achard y col. y Basciani y col. resumidas en la Tabla 1.

## Perspectivas y conclusiones

El síndrome de Pasqualini o síndrome de hipoandrogenismo con espermatogénesis conservada fue descrito por primera vez hacia fines de la década del cuarenta. Apenas descrito, su descripción original intentaría ser reivindicada por un grupo norteamericano bajo la apelación de "eunuco fértil". La existencia del síndrome de Pasqualini sería luego ampliamente discutida en las décadas del cincuenta y del sesenta. Pasqualini se vería obligado a volver en su defensa en la década del setenta en un artículo de revisión publicado en esta misma revista. El síndrome caería en el olvido por más de veinte años. Con el advenimiento de la biología molecular, su fisiopatología sería por fin aclarada bajo la forma de un déficit funcional congénito del gen de la subunidad beta de la LH<sup>32</sup>.

El síndrome de Pasqualini nos permite comprender la importancia de la hormona luteinizante en la maduración sexual y en la fertilidad en el hombre. Se destaca así mismo el rol capital durante la etapa fetal de la hCG placentaria, que explica el desarrollo masculino aun en ausencia de LH fetal. En efecto, el feto masculino tiene una diferenciación masculina gracias a la secreción de testosterona inducida por la hCG. Esta última hormona (pero en principio también la LH recombinante más difícil de prescribir por su costo) fue a su vez utilizada con éxito por los diferentes grupos en el tratamiento del síndrome de Pasqualini en el varón.

Como discípulo de Bernardo A. Houssay, el profesor Rodolfo Q. Pasqualini (1909-2004) contribuyó a la comprensión de la función y la regulación de la neurohipófisis a partir de su estudio en el modelo del célebre sapo *Bufo arenarum Hensell*. Como endocrinólogo y docente, Pasqualini nos dejó un importante legado de interesantes observaciones originales sobre el síndrome de Klinefelter así como también varios libros de texto sobre Medicina Interna y Endocrinología utilizados y reimpresos en múltiples oportunidades en Latinoamérica. Es éste un sincero y justo homenaje al primer endocrinólogo capaz de comprender con ojo clínico sagaz y con lógica de fisiólogo las consecuencias fisiopatológicas del síndrome que hoy lleva su nombre.

**Agradecimientos:** Al Fondo Nacional de la Investigación Científica de Bélgica (FNRS) por su apoyo. Agradecemos a la Dra. Christiane Dosne de Pasqualini las fotos que ilustran este artículo.

Este artículo es una síntesis de la jornada-homenaje al Prof Pasqualini, organizada por la Prof Graciela Cross el 13/11/2014 en el Hospital de Clínicas José de San Martín.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Pasqualini RQ, Bur GE. Síndrome hipoandrogénico con gametogénesis conservada. *Rev Asoc Méd Argent* 1950; 64: 6-10.
- Pasqualini RQ. En búsqueda de la medicina perdida. Buenos Aires: El Ateneo, 1999.
- Pasqualini CD. Serendipity en investigación. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 439-42.
- Pasqualini RQ. Houssay y serendipismo. *Medicina (B Aires)* 1981; 41: 827-30.
- Pasqualini RQ. Endocrinología. 4<sup>ta</sup> Ed. Buenos Aires: El Ateneo 1956, 280 pp.
- Del Castillo EB, Trabucco A, de la Balze FA. Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1947; 7: 493-502.
- McCullagh EP, Beck JC. A syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis and normal FSH (Abstract). *J Clin Endocrinol Metab* 1952; 12: 947.
- McCullagh EP, Beck JC, Schaffenburg CA. A syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis, normal urinary FSH and low or normal ICSH: (fertile eunuchs). *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 489-509.
- Pasqualini RQ. Hypoandrogenic syndrome with normal spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 128-9.
- Pasqualini RQ. In defense of the syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis. *Medicina (B Aires)* 1979; 39: 409-19.
- Faiman C, Hoffman DL, Ryan RJ, Albert A. The "fertile eunuch" syndrome: demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technic. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 661-7.
- Santen RJ, Leonard JM, Sherins RJ, Gandy HM, Paulsen CA. Short- and long-term effects of clomiphene citrate on the pituitary-testicular axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 970-9.
- Hornstein OP, Becker H, Hofmann N, Kleissl HP. Pasqualini-syndrome ("fertile eunuchoidism"). Clinical, histological and hormone-analytical findings. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974; 27; 99: 1907-11.
- Del Pozo E, Bolté E, Very M. Suprasellar disturbance in the syndrome of fertile eunuchoidism: case report. *Acta Endocr* 1975; 80: 165-70.
- Williams C, Wieland RG, Zorn EM, Hallberg MC. Effect of synthetic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in a patient with the "fertile eunuch" syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 176-9.
- Smals AG, Kloppenborg PW, van Haelst UJ, Lequin R, Benraad TJ. Fertile eunuch syndrome versus classic hypogonadotropic hypogonadism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 87: 389-99.
- Christiansen P. Urinary gonadotrophins in nine fertile eunuchs. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1972; 71: 454-68.
- Axelrod L, Neer HM, Kliman B. Hypogonadism in a male with immunologically active, biologically inactive luteinizing hormone: an exception to a venerable rule. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 279-87.
- Beitins IZ, Axelrod L, Ostrea T, Little R, Badger TM. Hypogonadism in a male with an immunologically active, biologically inactive luteinizing hormone: characterization of the abnormal hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1143-9.
- Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326: 179-83.
- Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, et al. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 2004; 351: 2619-25.
- Valdes-Socin H1, Salvi R, Thiry A, et al. Testicular effects of isolated luteinizing hormone deficiency and reversal by long-term human chorionic gonadotropin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3-4.
- Daly A, Valdes-Socin H, Beckers A. Diagnostic Dilemmas: Images in Endocrinology. A tall man with hypogonadism pp 204-207. Ed Leonard Wartofsky 2011 ISBN/EAN: 1-879225-87-5. En: <http://hdl.handle.net/2268/100753>; consultado el 1/11/2014.
- Valdes Socin H, Betea D, Quatrezoos P, Gaillard R, Hennen G, Beckers A. Le syndrome de déficience isolée de beta LH avec élévation de FSH chez l'homme hypogonadique infertile: études hypophysaires, testiculaires et génétiques. (abstract). *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 2002. En: <http://hdl.handle.net/2268/64849>; consultado el 1/11/2014.
- Valdes Socin H. Medical Student achievement Award for outstanding achievement in Endocrinology. *The Endocrine Society*, 2003 (Abstract book).
- Valdes Socin H, Salvi R, Pralong F, Betea D, Gaillard R, Beckers A. LH isolated deficiency: From pathology to gene, from gene to physiology. Premio "best Young investigator" *Sociedad Belga de Endocrinología* 2003. En: <http://hdl.handle.net/2268/66010>; consultado el 1/11/2014.
- Valdes Socin H, Salvi R. LH isolated deficiency. Premio "Best Young Investigator" *ENE A (European Neuroendocrine Associations)* 2004. En: <http://hdl.handle.net/2268/64906>; consultado 1/11/ 2014.
- Burlacu MC, Daly A, Salvi R, et al. Characterization of a family harboring a novel LHBeta subunit mutation associated with hypogonadism. 17th *Meeting of the Belgian Endocrine Society*; Bruxelles, 25 novembre 2007. Pfizer Young Investigator award 2007. En: <http://hdl.handle.net/2268/65992>; consultado el 1/11/2014.
- Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, et al. Luteinizing hormone mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med* 2007; 357: 897-904.
- Achard C, Courtillot C, Lahuna O, et al. Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone. *N Engl J Med* 2009; 361: 1856-63.
- Basciani S, Watanabe M, Mariani S, et al. Hypogonadism in a patient with two Novel mutations of the luteinizing hormone -subunit gene expressed in a compound heterozygous form. *J. Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3031-8.
- Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, smell and neurodevelopmental disorders: Genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front Endocrinol* 2014; jul 9; 5: 109. doi: 10.3389/fendo.2014.00109.