

A regulação do lobo anterior da hypophyse por um hormonio testicular, especialmente sob o ponto de vista morphologico

por

THALES MARTINS e ARNOLDO ROCHA

Laboratorio de Endocrinologia, Instituto Oswaldo Cruz

(Com a estampa XXVII)

O SYNDROMO PUBERDADE PRECOCE POR PARABIOSE

Quando se unem em parabiose dois ratos infantis, um dos quaes castrado, o companheiro normal apresenta em poucos dias todos os signaes da puberdade precoce.

Assim, si femea, observa-se a maturação do ovario, caracterisada pelo crescimento dos folliculos, que vão até á ruptura e ovulação. O hormonio ovariano influe secundariamente sobre o utero e vagina, provocando o estro. Este syndromo da *pubertas precox* já se observa a partir de 7 dias de vida parabiótica, e é condicionado pela passagem dos hormônios prehypophysarios do animal castrado para o normal, como foi demonstrado por Kallas, Fels e Martins.

Após a castração ha, portanto, uma inundação do organismo por esses hormônios.

Sendo as gonadas órgãos utilizadores dos increta hypophysarios, esses ficariam accumulados no meio circulante, por falta de fixação. Mas argumentos experimentaes demonstram que ha sobretudo uma hyperfunção da pituitaria anterior.

Assim, nos pares femea castrada + femea normal, a injeção na primeira de extractos contendo oestrina, impede a puberdade precoce da segunda; entretanto, si o companheiro castrado é do sexo masculino, o tratamento é inactivo (Kallas).

Por outro lado, a implantação de testiculo, ou a injeção de macerados testiculares tem acção impediante, quando o companheiro castrado é macho (Martins e Rocha).

(*) Recebido para publicação a 24 de Janeiro de 1931.

Dessa maneira se demonstra que as gonadas têm uma influencia activa sobre a hypophyse, regulando o seu funcionamento; é sobretudo a ausencia desse factor limitante que explica o conjuncto dos phenomenos sexuaes dos parabiontes.

ALTERAÇÕES HISTOLOGICAS DA HYPOPHYSE APÓS A CASTRAÇÃO

Além da prova physiologica descripta, a histologia constitue um test apreciavel do momento funcional da glandula.

A ablação cirurgica das gonadas resulta em modificações da proporção normal de typos cellulares do lobo anterior (eosinophilos, basophilos e cellulas principaes), além de alterações na propria estructura da cellula.

Os autores, desde Fichera, discordam no considerar essas alterações. O elemento mais imponente é o apparecimento de grandes cellulas de cytoplasma granular, mal coraveis, tendo um vacuolo cheio de material colloide e no centro, um disco de coloração mais forte; são elementos inconfundiveis. A' medida que se alonga o tempo após a castração, o vacuolo cresce, o cytoplasma fica reduzido a um annel peripherico, cercando uma cavidade transparente. A posição excentrica do nucleo dá á cellula um aspecto de annel de timbre, como foi comparado por Schleidt.

Essas cellulas são ordinariamente chamadas cellulas de castração. Quanto á natureza, Biedl-Zacherl admittem que provenham das eosinophilas, e Lehmann, Nukariya, Schenk, Van Wagenen, Addison, das basophilas; julgamos essa ultima origem a mais acceitavel.

De qualquer modo, são elementos facilmente diagnosticaveis, e qualitativos, porque não existem na hypophyse normal.

Mesmo nos animaes infantis, na phase prepuber em que o funcionamento da hypophyse é reduzido, a castração provoca muito precocemente o apparecimento de alterações cytologicas no lobo anterior.

CONTROLE DO LOBO ANTERIOR PELA INTRODUÇÃO DE MATERIAL TESTICULAR.

Os dados resumidos no quadro são referentes a uma serie de parabioses de ratos infantis, constituida por femeas normaes unidas a castrados. Em cada par, o companheiro gonadectomizado era submettido a implantações¹ de testiculo ou de outras glandulas endocrinas. O resultado

¹ Convem lembrar que se trata no caso de implantações, isto é, introdução do orgão com o fito de agir pela absorpção das substancias nelle contidas. Enxerto é a implantação que pega, que funciona no organismo receptor. Se se tratasse de enxerto, as nossas experiências seriam apenas variantes da parabiose de dois animaes normaes, caso em que não se verifica nenhuma acção hypophysaria, de um animal sobre o outro.

quanto aos efeitos hypophysarios já foi descripto em trabalho anterior, e é dito em resumo no inicio deste.

Para o estudo histologico, fixava-se a glandula em Zenker-formol, coloração pela hemat. eosina, e contava-se o numero de cellulas com inicio de vacuolisação, isto é, cellulas de castração em suas fórmias iniciaes. A figura 1 dá um exemplo desses elementos. As nossas observações confirmam as de Lehmann, que, pela implantação de testiculo em ratos machos adultos e castrados, constatou o desapparecimento das cellulas de castração.

Em relação aos efeitos observados na companheira normal, elles reflectem fielmente o que revelou a histologia da hypophyse. Assim, nos casos em que a hypophyse do castrado não tinha as cellulas caracteristicas, nenhum estimulo da genitalia era encontrado. Ao contrario, as companheiras dos portadores de cellulas de castração abundantes, mostravam todos os signaes da puberdade precoce.

Podemos portanto considerar que no rato, as alterações cytologicas do lobo anterior acima descriptas caracterisam o quadro morphologico da glandula em hyperfuncção, no tocante aos hormonios reguladores das gonadas.

Tratando-se de elementos basophilos, tal observação reforça a hypothese de que os hormonios estimulantes das glandulas sexuaes sejam secretados pelos elementos basophilos, ao passo que as cellulas eosinophilas elaborariam o hormonio de crescimento, como foi aventado por Evans e Simpson.

A HYPOPHYSE ANTERIOR EM DIFFERENTES MOMENTOS FUNCIONAES.

Si tomarmos agora em consideração a hypophyse durante a gravidez, impõe-se á primeira vista uma grande differença de estructura, comparada á dos castrados. O que se verifica em tal caso é o apparecimento de numerosas cellulas chamadas *de gravidez*, provenientes das cellulas principaes. Ora, sabido que, pelo menos nos primatas, a gestação innunda o organismo de substancias de acção analoga aos hormonios hypophysarios (Aschheim e Zondek), tem todo o cabimento a duvida de que tal quadro histologico corresponda tambem á condição funccional de supersecreção de hormonios gonado-estimulantes.

E' verdade que ainda não se conseguiu verificar, nos pequenos roedores, a mesma symptomatologia hormonal gravidica dos primatas, e convém insistir nas pesquisas, antes da conclusão negativa. Mas o facto é que, comparados os resultados das hypophyses implantadas, as de doa-

dores prenhas não são apreciavelmente mais ricas e activas que as de não prenhas (Evans e Sympson, utilizando hypophyses de vaccas e ratos).

Philipp fez um estudo comparativo da hypophyse de mulheres gravidas e não; constatou o facto muito importante que a hypophyse de gestantes tem actividade menor ou nulla, a julgar pelo methodo das implantações em animaes infantis.

E' que a placenta é provavelmente a maior fonte desses hormonios, por uma serie de argumentos que desenvolvemos em artigo anterior. São muito eloquentes as observações de chorio-epithelioma, em que Aschheim encontrou até 250.000 unidades por litro; em uma paciente portadora de mola hydatiforme, ainda no 4º dia após a curetagem, encontramos 65.000 unidades morganho (camondongo) por litro de urina. O tecido trophoblastico é pois, com toda a probabilidade, responsavel pela elaboração das substancias analogas aos hormonios hypophysarios durante a gravidez.

PLURALIDADE DOS HORMONIOS TESTICULARES.

Agora se apresenta o problema de saber si o hormonio regulador da hypophyse, no macho, é o mesmo que actua sobre os caracteres sexuaes secundarios.

Em varios trabalhos anteriores temos desenvolvido argumentos e factos, tendentes a provar a dualidade dos hormonios testiculares. Assim, as intervenções que modificam o epithelio seminal (vasoligadura, cryptorchidismo), sem alteração visivel da genitalia accessoria, influem no funcionamento do lobo anterior da hypophyse. As nossas experiencias de parabiose de cryptorchidicos estabelecem ainda que nessa situação os hormonios hypophysarios circulam em quantidade notavel. No ponto de vista hypophysario, o cryptorchidismo é uma castração attenuada; a degeneração do epithelio germinal diminue portanto a acção limitante do testiculo sobre a prepituitaria.

Outra dissociação de efeitos se depara pela introduccão de material testicular em castrados. Assim, as implantações de testiculo referidas atraz mantem normal a hypophyse dos ratos infantis castrados, sem que se observe a menor influencia sobre a genitalia, que permanece infantil.

Não só prophylactico, mais ainda regenerador, pode ser tal tratamento. A injeccão de macerados ou extractos aquosos de testiculo, normalisa o aspecto histologico da hypophyse, mesmo em animaes de longo prazo de castração. Ainda nestes, nenhum effeito positivo é observado relativamente ás glandulas accessorias, que permanecem identicas ás do controle não tratado.

Esses resultados contradictorios se harmonizam si admittirmos a dualidade dos hormonios testiculares.

SUBSTRATO ANATOMICO DA SECREÇÃO DO HORMONIO TESTICULAR REGULADOR DA HYPOPHYSE. NOMENCLATURA.

Discute-se ainda a fonte do hormonio masculino classico, dividindo-se as preferencias entre os adeptos do intersticio e do epithelio germinal. Quanto ao segundo hormonio, ora aventado, parece-nos forte a evidencia de que seja elaborado pelos elementos seminaes.

Admittida tal dualidade não será possível evitar confusões e circumloquios, sem uma terminologia adequada. Os nomes dados a hormonios não obedecem a criterio uniforme; no caso do testiculo, a ausencia de bases chimicas, morphologicas, ou funcçionaes solidas difficultam uma escolha definitiva; mas não ha inconveniente grave no uso, ainda que provisorio, de uma denominação qualquer. Por esse motivo, e sem ter pretensões quanto á sobrevida longa, passaremos a denominar—Andrhormon ou Andrina—o hormonio testicular que regula o funcionamento do lobo anterior da hypophyse. Tal denominação evidencia a sua caracteristica essencialmente masculina, pois dentro de certos limites quantitativos, elle só age sobre a hypophyse do macho. Elle é muito mais especifico do sexo que o hormonio classico, porque este ultimo viriliza a femea em sua morphologia genital.

O test para este hormonio é a hypophyse dos castrados. Injectado, deve prevenir as modificações caracteristicas da gonadectomia, ou normalisar a glandula já alterada. A parabiose será um revellador funcional, pois a introduccção de andrina no parceiro castrado impedirá o syndromo puberdade precoce da companheira normal.

*
**

Concentrando os dados anteriores, podemos concluir que:

- 1º A hypophyse anterior do macho é controlada por um hormonio testicular;
- 2º O testiculo infantil já elabora esse hormonio, que tem uma certa especificidade de sexo;
- 3º A identidade deste com o hormonio testicular classico é muito duvidosa;
- 4º A sua elaboração, com toda a probabilidade, compete ao epithelio germinal.

QUADRO 1

Pares macho castrado + femea normal.

N. de ordem	Tempo de castração (dias)	Material implantado no castrado. (doador : rato)	Hypophyse do castrado. Número de cellulas do lobo anterior com vacuolisação inicial (em 10 campos, $\times 1000$)
5	14	Testiculo infantil	2
7	12	« «	0
8	12	« «	3
11	9	« «	0
12	9	» «	0
14	9	« «	2
19	9	« adulto	1
27	10	« «	4
18	9	Thymo	24
28	9	«	13

Pares femea castrada + femea normal.

6	14	Testiculo infantil	26
9	12	« «	31
16	8	« «	23
22	9	« adulto	39
21	9	« «	35
29	10	« «	17
20	12	Suprarenal	15

BIBLIOGRAPHIA

- ADDISON, W.—Anal. rec., 10, 171, 1916.
 ASCHHEIM, S. e B. ZONDEK —Klin. Woch., 7, 1323, 1928.
 BIEDL, A.—Innere Sekretion, 2, 108, 1916.
 EVANS, H. M. e M. SIMPSON—Am. J. of Physiol., 89, 379, 1929.
 ———— J. of the Am. Med. Ass., 91, 1337, 1928.
 ENGLE, E.—Am. J. of Physiol., 88, 101, 1929.
 FELS, E.—Arch. für gynäk., 138, 16, 1929.
 FICHERA—Arch. ital. Biol., 43, 405, 1905.
 KALLAS, H.—Pflüger's Arch., 223, 232, 1929.
 ———— —Klin. Wochsch., 9, 1345, 1930.
 LEHMANN, J.—Pflüger's Arch., 216, 729, 1927.
 MATSUYAMA, R.—Frankf. Zeits. f. Pathol., 25, 436, 1921.
 MARTINS, TH.—C. rend. Soc. Biol., 102, 614, 1929.
 ———— —Idem, 105, 789, 1930.
 ———— —Brasil Med., 1416, 1929.

- MARTINS, TH. e A. ROCHA—C. rend. Soc. Biol., 105, 793 e 795, 1930.
NUKARIYA, S.—Pflüger's Arch., 214, 697, 1926.
PHILIPP, E.—Zbl. f. Gynäk. 54, 430, 1930.
SCHENK, F.—Zeitsch. f. Geburtsh., 91, 483, 1927.
SCHLEIDT, —Zbl. f. Physiol., 27, 1170, 1914.
VAN WAGENEN, G.—Anat. rec., 29, 398, 1925.

SUMMARY

THE REGULATION OF THE ANTERIOR HYPOPHYSIS BY A TESTICULAR HORMONE, PRINCIPALLY UNDER MORPHOLOGICAL CONSIDERATION.

The authors summarize the results of former works, based on the technics of parabiosis.

After parabiotic union of two infantile rats, normal + castrate, the normal fellow enters into precocious puberty in about 7 days (Kallas).

In the case of pairs: castrated male + normal female, the implants of testicles, or injection of maceration or aqueous extracts of testis in the castrated fellow, prevents the induction of early puberty in the normal female.

In the case: castrated female + normal female, no inhibiting effect is provoked by that treatment.

There is therefore a testicular hormone that regulates the hypophysis. After castration, this gland manifests a hyper-function and shows histological alterations, the chief character of these being the appearing in the anterior lobe, of the so-called castration cells, probably originated from basophile cells.

Implants or injections of testis material prevent those alterations.

This is a useful test; the effect is controlled by estimating the castration cells in the microscopic field.

The testicular hormone that regulates the anterior lobe is probably another one, quite different from that which regulates the accessory genitalia.

On account of the facts and experiments, it may be assumed that this new hormone is elaborated by the germinal epithelium of the testicles.

EXPLICAÇÃO DA ESTAMPA XXVII

ESTAMPA XXVII

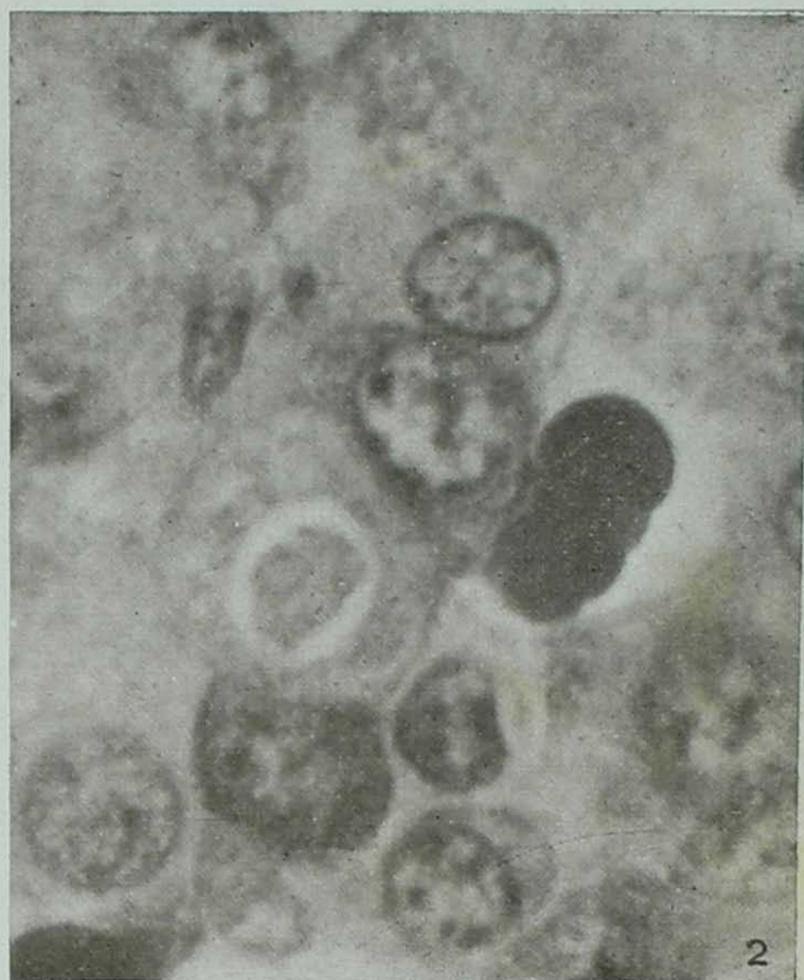
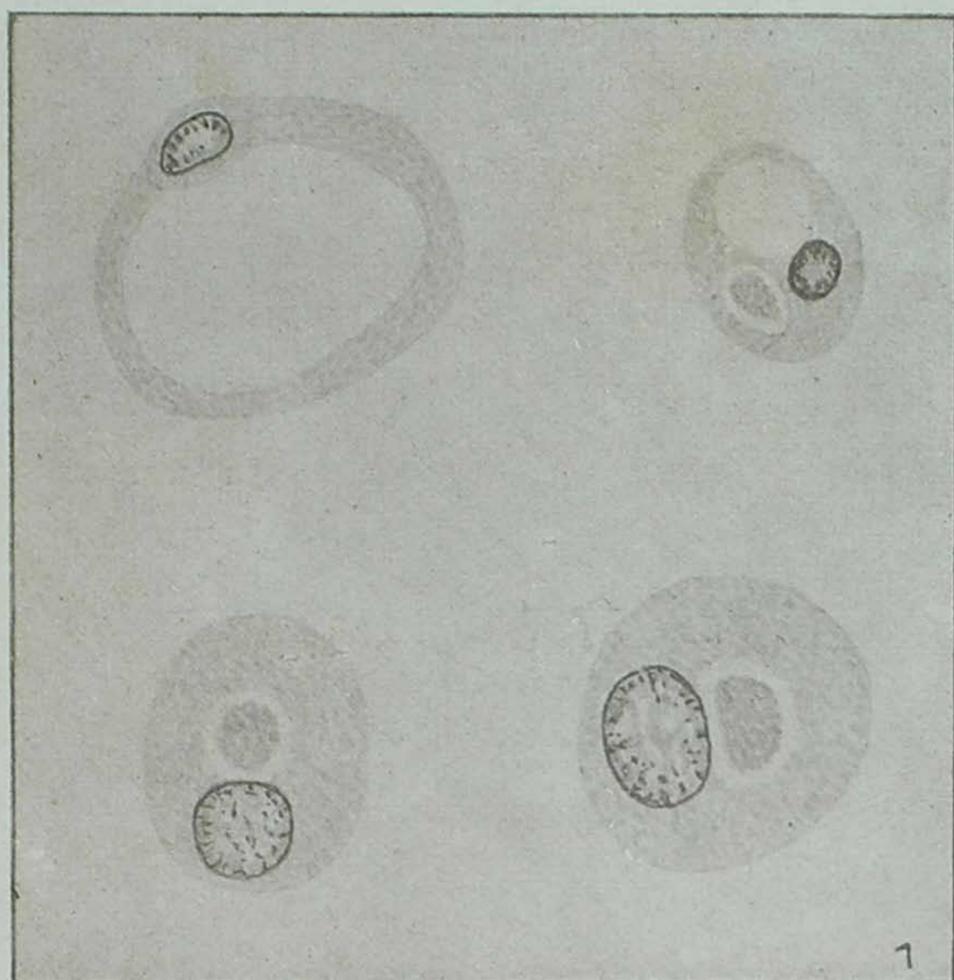
Fig. 1.—Desenho em camara lucida, ($\times 1400$). Cellulas de castração; fórmulas de vacuolização inicial, e uma típica em anel, em um mesmo campo microscópico. Hypophyse anterior de rato femea, 8 semanas após a castração.

Fig. 2.—Cellula com vacuolisação inicial. 9 dias após a castração, rato femea infantil. Microphot., ($\times 2000$).

Fig. 3.—Hypophyse anterior de rato, 50 dias após a castração. Fórmias em anel e typos de transição. Microphot., ($\times 800$).

Desenho de P. de Moraes.

Photos de J. Pinto.



Thales Martins e Arnaldo Rocha : A regulação do lobo anterior da hypophyse por um hormonio testicular, especialmente sob o ponto de vista morphologico.