

Tumor de células intersticiales de testículo

Dres. VILLAMIL, A.; MUNDO, M. E.; LEMA, B.

RESUMEN: Se actualiza el tema, tumor de células intersticiales de testículo, presentando un caso. Se comentan las características más importantes de dicho tumor, su clínica, diagnóstico y pautas terapéuticas.

(Revista Argentina de Urología, Vol. 57, pág. 135, 1992)

Palabras Clave: Testículo - Tumor de células intersticiales

INTRODUCCION

Las células de Leydig se desarrollan en el feto a partir de las células mesenquimatosas del estroma testicular, entre los túbulos seminíferos en formación.

Estas células, en conjunto, constituyen una glándula endócrina difusa, productora de testosterona, con la particularidad que se origina del estroma mesenquimatoso y no a partir de la superficie epitelial como ocurre con la mayor parte de las glándulas.

Los testículos contienen dos tejidos dotados de receptividad endócrina: uno, las células de Leydig, ya que la luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica (HCG) las estimulan para sintetizar y secretar testosterona, entre la secreción de testosterona y LH existe un circuito de retroalimentación negativa. El otro tejido es el túbulo seminífero, ya que la foliculoestimulante (FSH) estimula espermatogénesis, entre la secreción de testosterona, estrógeno e inhibina y la FSH existe un circuito de retroalimentación negativa. En el feto la FSH y LH son indetectables, sólo se eleva la HCG derivada de la madre, produciendo el estímulo de las células de Leydig para que sinteticen y secreten testosterona y el factor de regresión de Müller (cuyo lugar de síntesis y estructura química quedan por determinar) dichas sustancias producirían la diferenciación normal de los genitales masculinos internos y externos.

Durante los primeros tres años de vida la LH, FSH y testosterona tienen concentraciones semejantes a la edad adulta, luego declinan hasta la edad prepuberal a partir del cual aumentan hasta los valores standards del adulto.

La testosterona libre y total comienza a disminuir a partir de los 50-60 años de edad, con aumento de la LH a pesar de que ese aumento no es de la magnitud de la mujer post-menopáusica.

Las neoplasias testiculares se clasifican histológicamente en: primaria y secundarias. Las primeras pueden ser de origen germinal o no germinal.

La baja frecuencia y su controvertida histogénesis han llevado a la dificultad de la clasificación de los tumores no germinales, también llamadas tumores mesenquimatosos de los cordones sexuales, tumores del estroma gonadal, o tumores del estroma de los cordones sexuales. Teilum (1971) y Young y Talerman (1987) prefirieron denominar los tumores de los cordones sexuales haciendo analogía con las neoplasias ováricas.

Estos tumores pueden dividirse en:

- 1) Formas bien diferenciadas - tumor de células de Leydig, de Sertoli o de la granulosa o la teca.
- 2) Formas mixtas o gonadoblastomas.
- 3) Formas poco diferenciadas o androblastomas.
- 4) Neoplasias miscelaneas - adenocarcinoma de rete testis, tumor carcinoide, tumor de restos adrenales, etc.

Se da la denominación de tumor de células de Leydig a los tumores testiculares compuestos predominantemente por hiperplasia focal o difusa de las células intersticiales asociado generalmente a la atrofia de túbulos seminíferos, cuando el tumor es grande. En la pequeña hiperplasia puede observarse espermatogénesis en los túbulos seminíferos adyacentes al tumor y ausencia en los túbulos más alejados.

El tumor de células de Leydig ha recibido varias denominaciones: Ginandroblastoma, Intersticioma, Adenoma Leydigiano o Leydigoma. La primera observación de dicha patología fue hecha por Sacchi (1895).

Se utiliza los mismos criterios que los demás tumores testiculares para la clasificación TNM de la UICC, P (categoría histopatológica) y clasificación por estadios de Maier.

Frecuencia: Representan del uno al tres por ciento de los tumores testiculares primarios y son los más frecuentes de los tumores no germinales.

Distribución etaria: El 75% de estos tumores se dan entre los 20 y 60 años, el 25% antes de la pubertad.

Etiología: No se conoce, no se asocia a la criptorquidea y se cree que puede haber una base hormonal (la administración crónica de estrógenos en ratones puede producir estos tumores).

Aspecto macroscópico: Generalmente pequeños, de color amarillo a castaño, circunscriptos y raramente presentan hemorragia o necrosis.

Aspecto microscópico: Consisten en células estrechamente agrupadas, relativamente uniformes, grandes, poliédricas de 20 o más micras, bordes citoplasmáticos poco definidos, núcleo esférico algo excéntrico pálido, con uno o más núcleos. Citoplasma eosinófilo de aspecto granuloso, con algunas vacuolas de lipoides, algunas células contienen lipofuscina, a veces de detecta una inclusión muy característica que son los cristales de Reinke.

Predomina la uniformidad en forma y tamaño celular, los grandes pleomorfismos celulares y las figuras mitóticas son infrecuentes, más aún las características ultraestructurales por microscopía electrónica no hacen una distinción categórica entre células de Leydig hiperplásicas o neoplásicas.

Presentación clínica: Clínicamente en el adulto puede presentarse como nódulos testiculares únicos o múltiples, dolorosos o no, generalmente unilaterales y de tamaño pequeño.

Estos tumores pueden producir hormonas esteroideas por lo tanto es posible un desequilibrio hormonal bioquímico y o clínico, aunque han sido reportados algunos casos sin trastornos hormonales. En el adulto los signos que pueden acompañar a esta patología son feminizantes.

La hipersecreción androgénica por las células de Leydig sufre una alteración en el metabolismo de degradación que la transforma en estrógenos mediante un proceso de aromatización.

Diversos reportes indican que la estimulación de receptores de las células tumorales (beta-adrenérgicos, PGE1 y PGE2) son el instrumento para la regulación de la esteroidogénesis.

Se ha detectado en el 70% de células de Leydig neoplásicas receptores de estrógenos, progesterona, cytokeratina y vimentina, donde su estimulación produce un índice infiltrativo tumoral mayor, por lo tanto un factor pronóstico de alfafetoproteína por algunos tumores de Leydig. Es común la detección de estrógenos plasmáticos y urinarios en estos tumores.

Cronológicamente los signos pueden presentarse:

- 1 Tumor palpable sin alteraciones endocrinológicas.
- 2 Tumor palpable y luego alteraciones endocrinológicas
- 3 Alteraciones endocrinológicas y luego tumor palpable.

Esta última forma es la presentación más común del adulto. Los signos feminizantes más característicos son ginecomastia con cierta obesidad ginecoide, disminución de la libido, impotencia y redistribución feminoide del bello corporal. Hay varios reportes que indican que en la ginecomastia de causa oscura está indicado la realización de cateterismo venoso selectivo y medición de estrógenos del efluente venoso testicular. Los 17 cetosteroides no se modifican pero el estradiol urinario aumenta sensiblemente. En el espermograma se descubre una oligo o azoospermia.

El tiempo de la latencia para que se origine el tumor palpable es en promedio de tres años, lo que indica la lenta progresión tumoral. El diagnóstico diferencial lo debemos hacer de acuerdo al momento evolutivo de la enfermedad. Cuando existen alteraciones endocrinológicas y tumor testicular palpable el diagnóstico diferencial debe hacerse con otros tumores testiculares capaces de producir feminización (tumor de células de Sertoli). En estos casos la anatomía patológica hará la distinción. Cuando existe alteraciones endocrinológicas, fundamentalmente la ginecomastia, sin tumor testicular palpable, el diagnóstico diferencial debe hacerse con:

- 1 Insuficiencia testicular primaria (orquitis vírica, enfermedad granulomatosa de los testículos, etc.)
- 2 Tumores productores de estrógenos o HCG (tumores suprarrenales, gástricos, hepáticos y pulmonares).
- 3 Alteración de la síntesis o la actividad de los andrógenos (deficiencia de 17 alfa-hidroxilasa, defectos enzimáticos de la síntesis de testosterona, feminización testicular, defectos incompletos de los receptores androgénicos, hipospadias perineoescrotal seudovaginal por déficit de la 5 alfa-reductasa).
- 4 Cirrosis.
- 5 Insuficiencia renal.
- 6 Hiperprolactinemia.
- 7 Inanición.
- 8 Fármacos (alcohol, cimetidina, digital, marihuana, etc.).

En el prepúber la presentación cronológica más frecuente es el trastorno endocrinológico y luego tumor testicular palpable. El trastorno endocrinológico es la pseudo pubertad precoz. Bouin y Ancel, en 1901, describieron la acción virilizante del tumor de células de Leydig en el niño. El tumor testicular tiene los mismos lineamiento que en el adulto.

La precocidad isosexual se manifiesta con macrogenitosomía, aumento desproporcionado de la musculatura, hipertricosis y voz grave. Las erecciones se hacen frecuentes y se observa cierta conducta agresiva. Se observa aumento de la actividad en los núcleos de osificación. En el espermograma se describe azoospermia. Hay aumento de testosterona en plasma y de 17 cetosteroides urinarios.

El estradiol y las gonadotropinas se hallan normales o disminuidas. El diagnóstico diferencial se plantea con aquellas patologías capaces de producir un síndrome de exceso hormonal androgénico, la pubertad precoz y la pseudopubertad precoz.

La aparición de la pubertad en niños menores de 10 años se considera precoz, y tiene su causa en la liberación prematura de gonadotropinas por parte del eje hipotálamo-hipofisiario. Hay aumento de testosterona, espermatogénesis y tanto el crecimiento como la osteogénesis se aceleran inicialmente. La etiología puede ser hereditaria, idiopática, por lesión orgánica del hipotálamo o inducida por andrógenos o HCG exógena.

Las causas más comunes de la pseudopubertad precoz son tumores testiculares, suprarrenales y la hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a bloqueos enzimáticos. La diferenciación de la pseudopubertad precoz de origen testicular o suprarrenal a veces es difícil ya que la corteza suprarrenal y las células de Leydig tienen el mismo origen embriológico, puede haber restos celulares de la suprarrenal en testículos, y a veces la presencia de la 21-hidroxilasa en las células de Leydig con la cual es capaz de producir cortisol. Dicha diferenciación se lleva a cabo por la determinación de cortisol plasmático y 17 ceto e hidroxisteroides urinarios antes y después de la estimulación con la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y la supresión con dexametasona. La presencia de 17 ceto e hidroxisteroides urinarios orienta hacia etiología suprarrenal. Cuando el único hallazgo es una elevación de la testosterona sérica, es frecuente que exista un tumor de células de Leydig.

En la pseudo pubertad precoz las concentraciones de gonadotropinas son bajas, no se inicia la espermatogénesis y los testículos son chicos ya que no son estimulados.

Evolución: El 90% de estos tumores son de evolución benigna, en el prepúber son todos benignos. El 10% de estos tumores tienen una evolución maligna y es sospechada cuando es de gran tamaño, necrosis extensas, evidencia macro o microscópica de infiltración cápsula, epidídimo o cordón, actividad mitótica excesiva, embolias tumorales en el cordón y/o adenopatías retroperitoneales, supraclaviculares o metástasis óseas o pulmonares.

Pautas terapéuticas: En la evaluación prequirúrgica se solicitará, si se sospecha de este tipo de tumor, además de los estudios habituales nivel sérico y urinario de estrógenos, andrógenos, gonadotropina coriónica y corticosteroides.

El tratamiento es la orquidofuniculectomía que lleva a la curación y a la regresión de las características virilizantes o feminizantes si la enfermedad es localizada y benigna.

Con el diagnóstico histológico de tumor de células de Leydig está indicada la evaluación endocrinológica y clínica para estadificación tumoral. No se tiene información aún

acerca de la valoración hormonal como marcadores de enfermedad metastásica.

Se ha recomendado la linfadenectomía retroperitoneal en aquellos pacientes con tumor de Leydig histológicamente malignos.

Los datos existentes sugieren relativa radiorresistencia de este tumor. Se han utilizado varios agentes quimioterapéuticos sin beneficios convincentes, pero la experiencia es muy limitada.

Estudios experimentales en el ratón sustentan una posible base para ensayos con endocrinoterapia.

MATERIAL Y METODOS

Paciente de 49 años, casado, dos hijos, que había notado aumento del tamaño testicular derecho de una semana de evolución. Entre sus antecedentes fue operado de fimosis a los 34 años y traumatismo testicular en esa misma época. No existían signos feminizantes y su vida sexual era normal.

Al examen físico se constata testículo derecho moderadamente aumentado de tamaño y consistencia, indoloro, con ausencia de otros signos o síntomas.

La ecografía testicular informó: formación nodular sólida, hipocogénica y heterogénea bien delimitada en parénquima de 2,4 x 2,7 x 2,7 centímetros. Previa evaluación hematológica habitual, cardiovascular, radiografía de tórax y extracción de sangre para marcadores biológicos se operó por vía inguinal realizándose biopsia intraoperatoria y por inclusión que informó tumor de células de Leydig, momento en el cual se realizó la orquidofuniculectomía derecha con buena evolución postoperatoria.

Resultados de los marcadores preoperatorios:

Gonadotropina coriónica sub-B: 8mUI/ml V.N.O. a 5mUI/ml.

Alfa fetoproteína: 2ugr/ml V.N. hasta 10ugr/ml.

Antígeno Carcino Embrionario: 10ng/ml V.N. hasta 7,5ng/ml.

Informe anatomopatológico:

Descripción macroscópica: pieza de orquiectomía que mide 4,5 x 4 x 3,2 cm y pesa 60 grs sin particularidades externas, albugínea conservada que presenta al corte, una formación tumoral bien delimitada de aproximadamente 3 cm de diámetro, superficie de corte amarillenta parduzca, en zonas de aspecto adematoso, blanda y friable; el resto del parénquima testicular se halla comprimido en forma de un casquete sobre la formación tumoral descrita; epidídimo y cordón espermático de aspecto macroscópico normal.

Descripción microscópica: La formación tumoral corresponde a una proliferación de células de núcleos redondeados y citoplasma acidófilo, dispuestas en forma difusa, en zonas en forma de gruesos cordones separados por un estroma con zonas de edema y de hialinización. Los bordes de la formación tumoral son bien delimitados, no observándose infiltración del parénquima testicular adyacente, ni

embolizaciones vasculares; algunas zonas con regular pelomorfismo celular, con células fusiformes y regular cantidad de figuras de mitosis. No se observan zonas de necrosis. Se observan algunos focos de hiperplasia de células intersticiales de Leydig.

Epidídimo y cordón espermático de aspecto microscópico normal.

Diagnóstico: Tumor de células de Leydig.

Los resultados de la evaluación endócrina fueron los siguientes:

Testosterona: 4,5ugr/ml V. N. hasta 8,2ugr/ml.

Estradiol: 30pg/ml V.N. hasta 60pg/ml.

Cortisol plasmático: 21ng/dl V.N. 5 a 25ng/dl.

L.H.: 11uUI V.N. hasta 11uUI.

F.S.H.: 6uUI V.N. hasta 7,8uUI.

Prolactina: 10ugr/ml V.N. hasta 17ugr/ml.

17 cetoesteroides urinarios: 10mg/24 horas V.N. 8 a 18mg/24 horas.

17 hidroxicorticoesteroides urinarios: 12mg/24 horas V.N. 2 a 12mg/24 horas.

Los resultados de los marcadores biológicos postoperatorios, al mes, fueron:

Gonadotropina coriónica sub-B: 1mUI/ml V.N? 0 a 5mUI/ml.

Alfa fetoproteína: 2ugr/ml. V.N. hasta 10ugr/ml.

Antígeno Carcino Embrionario: 4ng/ml V.N. hasta 7,5ng/ml.

La tomografía axial computarizada control fue normal.

A los dos años sin evidencia clínica ni bioquímica de enfermedad.

COMENTARIOS

Se remarcan algunas características relevantes del tumor de Leydig:

- 1 Tumor de baja frecuencia. Constituyen el 3% de los tumores testiculares primarios.
- 2 Generalmente pequeños y circunscriptos.
- 3 Algunas características microscópicas particulares como los cristales de Rainke.
- 4 Dificultad en hacer una distinción categórica entre células de Leydig neoplásica e hiperplásica.
- 5 Generalmente capaz de ser hormosecretante.
- 6 La forma cronológica más frecuente de aparición de los signos de la enfermedad son trastornos endocrinológicos y luego tumor testicular palpable. Este último en un tiempo de latencia promedio para su aparición de tres años.
- 7 La manifestación endocrinológica en el adulto es feminizante.
- 8 La manifestación endocrinológica en el prepúber es masculinizante.

- 9 Evolución benigna en el 90% de los casos, en el prepúber son todos de evolución benigna.
- 10 El 10% de estos tumores tienen evolución maligna y es sospechada cuando es de gran tamaño, necrosis extensas, evidencia de infiltración a albuginea, epidídimo o cordón o metástasis regionales, yuxtaregionales o a distancia.
- 11 Diagnóstico diferencial con otros tumores testiculares y trastornos adrenocorticales.
- 12 El tratamiento es la orquiofunculectomía. Si es benigno, conducta expectante con controles periódico. En el caso de ser maligno existen tendencias a realizar tratamiento radiante o vaciamiento lumbosacro.

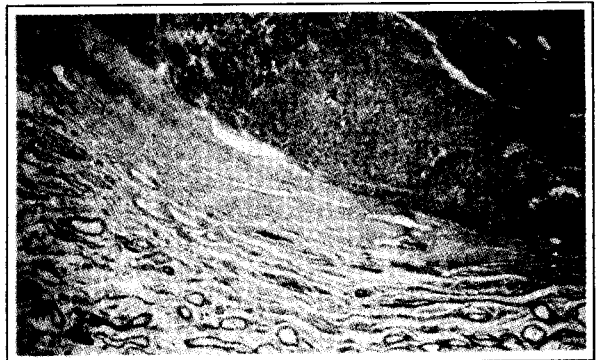


FOTO 1: Formación tumoral de bordes bien delimitados sin infiltración del parénquima adyacente.

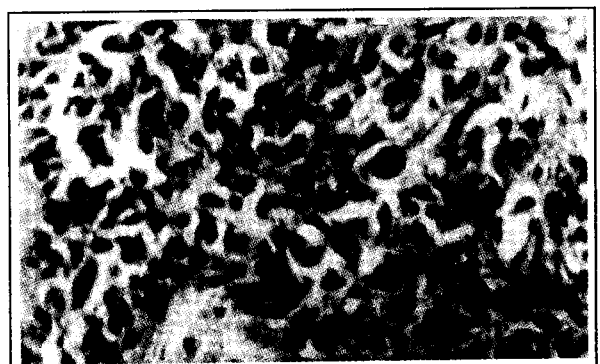


FOTO 2: Las células del tumor tienen núcleos redondeados y citoplasma acidófilo dispuestas en forma difusa.



**Ahora Ud. puede comenzar
la regresión de la
Hiperplasia Prostática Benigna**

NUEVO



PROSCAR

**® 5 mg
una vez
al día**

(finasteride, MSD)

Prescriba una sola dosis diaria de 5 mg apenas reconozca los síntomas de HPB.

Para información detallada sobre dosificación, contraindicaciones, precauciones y efectos colaterales, sírvase consultar la información para prescribir al dorso



SUPREFACT®

BUSERELIN



MECANISMO DE ACCION UNICO

1. El hipotálamo secreta LHRH que se une a los receptores hipofisarios.

Cada hormona se une a un receptor de célula (complejo hormona - receptor).

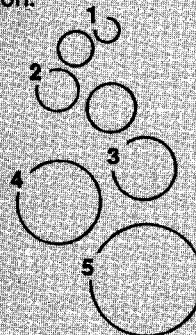
2. Se produce la síntesis proteica iniciando la liberación hipofisaria de FSH y LH.

3. Si un agente antihormonal -superagonista LHRH como SUPREFACT® se une a la célula, se logra una mayor permanencia y persistencia del proceso anterior.

4. Este proceso, es decir, una gran estimulación de la célula mediante dosis permanentes de SUPREFACT® hace que ...

5. ... la célula se protege a sí misma regulando la cantidad de receptores.

Suprime así la producción y secreción de testosterona en los testículos reduciendo la a niveles de castración.



BEHRING
Solutio

Hoechst

LA MEJOR QUINOLONA

FLOXIL

Ofloxacina original

Supera los límites de la terapia antimicrobiana oral

Prostatitis

86%

Eficacia clínica

Altas concentraciones en fluido y tejido prostático, las cuales superan 3-6 veces la CIM₉₀ para *Escherichia coli* y *Chlamydia trachomatis*

Uretritis/Cervicitis

98%

Eficacia clínica

FLOXIL, único quinolónico con demostrada actividad en infecciones por *N. Gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, solas o asociadas.

F.D.A. (E.E.UU.)
Unico quinolónico aprobado para estas indicaciones

Presentaciones:

Comprimidos con 200 mg de ofloxacina, en envases por 6, 10 y 14

PRECIOS A PACIENTES P.A.M.I.

Comp. x 6	\$ 8,49
Comp. x 10	12,14

CILAG FARMACEUTICA S.A.
Mendoza 1259
1428 - Buenos Aires

Cilag

BIBLIOGRAFIA

1. Amador y Roca.: Tumor bilateral de células intersticiales de testículo. El Médico Argentino, noviembre 1971.
2. Conway, Gs.; Mac Connell, T.: Importance of scrota ultrasonography in gynaeomastia. *BMJ*; 297 (6657); P. 1176-7; Nov. 1988.
3. Due Wi Diwckmann, K. P. y col.: Immunohistological determination of oestrogen receptor, progesterone receptor, and intermediate filaments in Leydig cell Tumors, Leydig cell hiperplasia, and normal Leydig cells off the human testis. *J. Pathol.*; 157 (3); P 225-34; Mar. 1989.
4. Erichsen, A.; Hansson, V.: Transplantable rat Leydig cell Tumor. *Acta Endocrinol.*; 142 (5); P. 499-505; April 1989.
5. Hass, G.P.; Pitaluga, S. y col.: Clinically occult Leydig cell Tumor presenting with ginecomastia. *J. Urol.*; 142 (5); P. 1325-7; Nov. 1987.
6. Kijima, Y.; Maeda, Y. y col.: A case of virilizing Leydig cell Tumor of the accessory adrenal. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*; 78 (4); P. 549-56; April 1989.
7. Kleinhans, G.; Cohausz, G. y col.: Late metastasis of an extragonadal Leydig cell Tumor. *J. Urol.*; 28 (4); P. 231-3; Jul. 1989.
8. Le Guillou, M.; Perrin, P.: Tumeurs du Testicule. *Encycl. Med. Chirurg. Paris*. 18650 a 10. 1982.
9. Lewis, L.: Feminizing testis Tumors. *J. Urol.* 64:518, 1950.
10. Mellor, S. G.; Mc Cutchan, J. D.: Gynaecomastia and occult Leydig cell Tumor of the testis. *J. Urol.*; 63 (4); P. 420-2; April 1989.
11. Michel, J.; Morse; Whitmore, W.: Tumores de testículo. *Campbell Urol.* ED. 5; Cap. 32; 1985.
12. Mostofi: International histological classification of tumor. *Histological typing of tumors of testis*. 1977.
13. Motoyama, I.; Watanabe, H.: Ovarian Sertoli-Leydig cell Tumor with elevated serum alpha-fetoprotein. *Cancer*; 63 (10); P. 2047-53; May 1989.
14. Mottola, A.; Di Cello, V. y col.: Leydig cell tumor of the testis. Therapeutic and anatomopathologic clinical study of 2 new cases. *Arch. Esp. Urol.*; 42 (5); P. 433-5; June 1989.
15. Pasik, L. y col.: Leidigioma de testículo. Dos casos. *Rev. Arg. de Urol. y Nefrología*. 48-3 58. 1982.
16. Schwarzman, M. I.; Russo, P.: Hormone secreting metastatic interstitial cell Tumor of the testis. *J. Urol.*; 141 (3); P. 620-2; Mar. 1989.
17. Solish, S. B.; Goldsmith, M. A.: Molecular characterization of a Leydig cell Tumor presenting as congenital adrenal hiperplasia. *J. Endocrinol. Invest.*; 69 (6); P. 1148-52; Dec. 1989.
18. Taniyama, K.; Suzuki, H.: An alpha-fetoprotein producing Sertoli-Leydig cell Tumor. *Can No Rinsho*; 35 (1); P. 107-13, Jan. 1989.
19. Valensi, P.; Coussieu, C.: Feminizing Leydig cell tumor: endocrine and incubation studies. *J. Endocrinol. Invest.*; 10 (2); P. 187-93; April 1987.
20. Young, R.; Talerman, A.: Seminars in diagnostic pathology. Vol. 4:342-360. 1987.
21. Zabala, E.; Pertusa, P. y col.: Leydig cell Tumor. *Arch. Esp. Urol.*; 42 (5); P. 463-5; June 1989.