**MASAS DE TUMORES TESTICULARES DEL SÍNDROME ADRENOGENITAL. Presentación de un caso****TESTICULAR MASSES OF ADRENOGENITAL SYNDROME. Report of a case**

Dres. Kahn, A. G.; Arrossi, A. V.; Avagnina, A.; García, M.; Coimbra, F.; Elsner, B.

RESUMEN: *Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 19 años de edad que consultó por tumefacción testicular bilateral. El estudio ecográfico reveló formaciones nodulares sólidas, bilaterales. Se efectuó una orquiectomía bilateral.*

Macroscópicamente se observaron sendas formaciones tumorales de 4,8 y 4 cm de diámetro, sólidas, de color marrón claro y bordes lobulados que reemplazaban casi totalmente el parénquima testicular. Se observaban, además, pequeños nódulos a nivel del epidídimo.

Histológicamente las masas testiculares estaban constituidas por células de citoplasma amplio, granular, eosinófilo, con pigmento lipofucsínico intracitoplasmático y ausencia de cristaloides de Reinke con un grado variable de fibrosis interpuesta entre las mismas. Los hallazgos observados correspondían a las masas tumorales del síndrome adrenogenital el que fue confirmado por los datos clínicos y de laboratorio del paciente.

El diagnóstico de esta rara entidad permite un tratamiento adecuado. Desde el punto de vista morfológico en ausencia de datos clínicos, como en nuestro caso, es necesario hacer el diagnóstico diferencial, con tumores de células de Leydig.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, Nº 3, Pág. 155, 1999)

Palabras clave: Síndrome adrenogenital; Hiperplasia adrenal congénita; Masas testiculares.

SUMMARY: *We report a case of a 19-year-old male who consulted because of bilateral testicular enlargement. Ultrasound examination revealed bilateral testicular masses. A bilateral orchiectomy was done.*

Grossly both testis were almost completely replaced by lobulated, solid, tan, yellow-brown tumors measuring 4,8 and 4 cm. in its greatest diameter. The epididymis also showed several small nodules.

Microscopic examination showed that the tumors were composed of polygonal cells with abundant granular cytoplasm without Reinke crystalloids and with the presence of intracytoplasmic lipochrome pigment in a hyalinized fibrous stroma. Histologic features were consistent with the testicular masses seen in adrenogenital syndrome which was confirmed by the clinical and laboratory findings.

Departamento de Patología y División de Urología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA.

Dirección postal: Dr. Boris Elsner, Peña 2967, (1425) Buenos Aires. Argentina.

Fax 4805-7683, e-mail: belsner@inpsat1.com.ar

The diagnosis of this rare entity permits its adequate treatment. In the absence of clinical data, as in our case, the lesion must be histologically differentiated from Leydig cell tumors.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, Nº 3, Pág. 155, 1999)

Key words: Adrenogenital syndrome; Congenital adrenal hyperplasia; Testicular masses.

INTRODUCCIÓN

El síndrome adrenogenital (SAG) resulta de un defecto enzimático congénito en la síntesis de hormonas esteroideas, el cual produce una disminución de los niveles séricos de cortisol y consecuente aumento de sus precursores y de ACTH. Existen dos tipos de deficiencia: a) de 21-hidroxilasa que representa más del 90% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita; y b) deficiencia de 11-β-hidroxilasa que corresponde a la casi totalidad del 10% restante⁽¹⁾.

Clínicamente estos pacientes pueden permanecer asintomáticos o manifestar síntomas al momento del nacimiento como virilización o más tardíamente pubertad precoz, acompañados o no de síntomas vinculables con el hipoaldosteronismo (hiponatremia, hiperkalemia, hipotensión, vómitos y coma), según se trate de la forma perdedora de sal o no⁽¹⁾.

Algunos pacientes de sexo masculino portadores del SAG, que no se encuentran bajo tratamiento hormonal o se hallan inadecuadamente tratados, pueden desarrollar masas testiculares, generalmente bilaterales, que representan nódulos hiperplásicos y retrogradan generalmente con la normalización de los valores séricos de ACTH, mediante una sustitución hormonal adecuada. Estas lesiones han sido designadas como "tumores testiculares del síndrome adrenogenital" (TTSAG). Hasta el presente se han descrito en la literatura 42 casos de esta patología. En algunos pacientes el SAG no era clínicamente evidente en el momento del diagnóstico⁽²⁻⁵⁾.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 19 años de edad, que consultó en el Servicio de Urología por tumefacción testicular bilateral que había sido advertida por el paciente con posterioridad a un traumatismo ocasionado 1 mes antes, desconociéndose el tiempo de evolución preciso de la lesión. En el examen físico se comprobó que ambos testículos estaban aumentados de tamaño, de consistencia duro elástica, no dolorosos. El resto del examen físico fue de características normales.

Se realizó un estudio ecográfico, en el que se observaron 3 formaciones nodulares sólidas, una en testículo derecho, y las restantes en el izquierdo, con ecogenicidad disminuida.

El espermograma reveló azoospermia y el espermocultivo fue negativo. Los marcadores tumorales séricos como alfa-beto proteína y gonadotropina coriónica humana resultaron dentro de los límites normales. El paciente fue operado, realizándose una orquiectomía bilateral.

Considerando el diagnóstico histopatológico de ambas masas testiculares, el paciente fue reevaluado clínicamente, constatándose el antecedente de crecimiento acelerado a partir de los 7 años, alcanzando su estatura final a los 13 años (1,61 m).

Se realizó un estudio hormonal cuyos resultados detectaron niveles séricos elevados de ACTH, androstenediona y 17 hidropregesterona, y excreción urinaria aumentada de 17 cetosteroides (Tabla 1).

Resultados de laboratorio

	Valor Hallado	Valor Normal
Androstenediona	7 ng/ml	hasta 2,77
Dehidroepiandrosterona	2.540 ng/ml	2.800-6.400
Testosterona	2,2 ng/ml	3-9
ACTH	390,0 pg/ml	hasta 90
17 OH Progesterona	100 ng/ml	hasta 3,3
Cortisol	8,8 µg/dl	5-23
Sodio	141 mEq/ml	135-145
Potasio	4,4 mEq/ml	3,5-5

Ng/ml: nanogramos por mililitro; pg/ml: picogramos por mililitro; µg/dl: microgramos por decilitro; mEq/ml: miliequivalentes por mililitro; OH: hidroxilo.

Tabla 1.

Teniendo en cuenta los antecedentes clínicos y los hallazgos de laboratorio obtenidos, se realizó el diagnóstico de un SAG debido a una deficiencia de 21 hidroxilasa.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Las piezas de orquiectomía derecha e izquierda tenían un diámetro mayor de 5 y 5,5 cm., respectivamente.

En ambos especímenes la túnica albugínea era lisa y blanquecina, y al corte, el parénquima testicular se presentaba reemplazado casi en su totalidad por masas, sólidas, no encapsuladas, de color marrón claro, aspecto homogéneo y bordes lobulados, que medían 4 cm y 4,8 cm de diámetro mayor, las correspondientes al lado derecho e izquierdo, respectivamente.

Adyacentes a ambos epidídimos se observaban además 2 nódulos, de 0,8 cm de diámetro mayor el derecho, y de 0,4 cm de diámetro mayor el izquierdo, de similares características a las formaciones testiculares (Figura 1).

Los cortes histológicos mostraron un reemplazo casi total del parénquima testicular por células de citoplasma amplio, granular, eosinófilo, con pigmento lipofuscínico intracitoplasmático focal y núcleos redondos con moderada anisonucleosis y nucléolo evidente. Las mismas se disponían en nidos sólidos o planchas, separadas por gruesas bandas de tejido conectivo. Las lesiones presentaban un borde expansivo, comprimiendo el parénquima testicular remanente, sin una cápsula definida. El estudio histológico de los nódulos epididimarios reveló hallazgos de similares características. Se observaron sectores de atrofia de los túbulos seminíferos y otros con hiperplasia focal de células de *Sertoli* (Figuras 2 y 3).

El diagnóstico histológico fue el de TTSAG.

DISCUSIÓN

Los pacientes con SAG asintomático o aquellos que se hallan controlados inadecuadamente mediante el tratamiento hormonal, pueden desarrollar masas testiculares, descritas en la literatura como TTSAG. La frecuencia de estos tumores es difícil de establecer fehacientemente debido a la implementación de la terapéutica moderna y es variable en las distintas series publicadas⁽⁴⁾. En un estudio de evaluación ecográfica de 30 pacientes con SAG, se comprobó que un 27% de los casos presentaban TTSAG, incluyendo tumores no palpables clínicamente⁽⁶⁾.

Los TTSAG se manifiestan generalmente en varones adultos jóvenes, son bilaterales, y se considera que corresponden a nódulos hiperplásicos cuyo desarrollo se produce como consecuencia de los niveles séricos elevados de ACTH, debidos estos últimos a la disminución del cortisol plasmático⁽⁴⁾.

Si bien se han expuesto diversas teorías, la histogénesis de los TTSAG no está totalmente establecida. La similitud bioquímica de estas células con las de la corteza adrenal hiperplásica sugiere que los TTSAG se originarían a partir de restos adrenales presentes en la vecindad de los testículos. Sin embargo, el 95% de estos tumores se desarrollan a nivel intratesticular, no se hallan encapsulados ni



Figura 1: Macrofotografía que muestra reemplazo del parénquima en ambos testículos por masas tumorales de bordes mal delimitados.

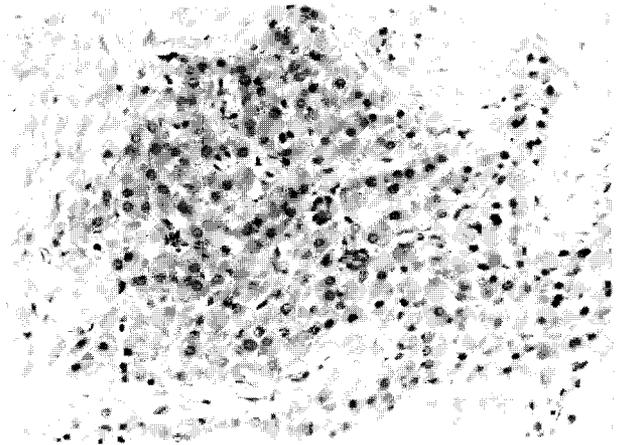


Figura 2: Proliferación de células separadas por bandas de tejido fibroso dispuestas difusamente. (HE, 100 x).

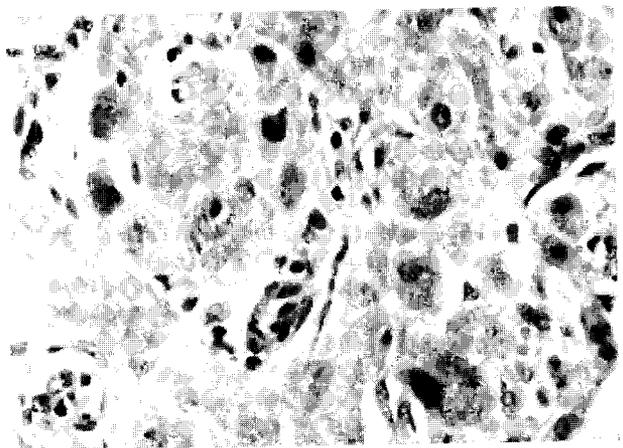


Figura 3: Microfotografía que muestra células de citoplasma amplio, granular, con pigmento lipofuscínico correspondientes a masas testiculares del síndrome adrenogenital. (HE, 400 x).

presentan fasciculación, hallazgos característicos de los restos adrenales⁽⁴⁾. A su vez, existe una semejanza morfológica de las células de las lesiones testiculares del SAG con las células de *Leydig*, lo que induciría a pensar que podrían originarse a partir de estas últimas. Sin embargo, la frecuente bilateralidad, la ausencia de cristaloides de *Reinke* y las diferencias histológicas de los TTSAG comparados con los tumores de células de *Leydig*, descartarían esta hipótesis. Una teoría más aceptada explicaría la génesis de los TTSAG a partir de células pluripotenciales del hilio testicular. Estas células retienen la capacidad para producir glucocorticoides ante el estímulo de niveles elevados de ACTH y explicarían la infrecuente localización extratesticular de los TTSAG^(4, 7).

En el 75% de los casos, los TTSAG disminuyen de tamaño con una terapéutica sustitutiva esteroidea que normaliza los niveles de ACTH. Se ha especulado que los tumores que no lo hacen han desarrollado autonomía, transformándose en verdaderas neoplasias. En el SAG se ha descrito progresión de la hiperplasia adrenal a carcinoma adrenocortical, lo que hipotéticamente podría también ocurrir en el testículo⁽⁴⁾.

Las características morfológicas de los TTSAG plantean el diagnóstico diferencial con los tumores de células de *Leydig*, existiendo hallazgos clínicos y bioquímicos que ayudan a distinguirlos⁽⁸⁾.

Clínicamente, en más del 90% de los TTSAG se hallan los caracteres clínicos del SAG como pubertad precoz, vómitos, diarrea, deshidratación, los que se desarrollan en niños menores de 9 años, junto con un crecimiento rápido durante la infancia, alcanzando su estatura final precozmente. Como se dijo antes, la presencia de estos estigmas clínicos no son constantes o los mismos pueden ser poco evidentes como en nuestro paciente. A diferencia de los TTSAG, los tumores de células de *Leydig* ocurren en pacientes de cualquier edad, que en un 30% consultan por ginecomastia, en algunos casos acompañada de impotencia sexual y disminución de la libido⁽⁹⁾.

Las alteraciones bioquímicas hormonales y la persistencia de las mismas luego de la resección de las masas testiculares en los TTSAG, ayudan también a diferenciar ambas lesiones. Los niveles disminuidos de cortisol plasmático en los TTSAG, producen un aumento de la ACTH y acumulación de los precursores del cortisol, proximales al defecto enzimático. Consecuentemente, se obtienen valores elevados de ACTH, androstenediona y 17-hidroxi-progesterona a nivel plasmático y de 17-cetoesteroides y pregnantriol a nivel urinario, con niveles de testosterona normales o aumentados. Los tumores de células de *Leydig* presentan, principalmente aumento de los niveles séricos de testosterona, mientras que la androstenediona a nivel plasmático y los 17 cetoesteroides a nivel urinario, pueden ser normales o elevados⁽⁹⁾.

Las diferencias morfológicas entre las dos entidades se exponen en la Tabla 2.

Diagnóstico diferencial entre los TTSAG y los tumores de células de Leydig.

	TTSAG	T. de Leydig
Bilateralidad	83%	3%
Ubicación en hilio testicular	Frecuente	Rara
Bordes	Imprecisos	Definidos
Cristales de Reinke	Ausentes	Presentes
Pigmento lipofuscínico	Presente	Ausente
Alteraciones en túbulos seminíferos	Frecuentes	Raras

TTSAG: tumores testiculares del síndrome adrenogenital; T. de Leydig: tumores de células de Leydig.

Tabla 2

BIBLIOGRAFÍA

- Foz, M.: Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: Medicina Interna de Farreras, 12ª edición Barcelona: Doyma; p. 2.091-2.098, 1992.
- Clark, R. V.; Albertson, B. D.; Munabi, A.; Cassorla, F.; Aguilera G.; Warren, D. W.; Sherins, R. J.; Loriaux D. L.: Steroidogenic enzyme activities, morphology and receptor studies of a testicular adrenal rest in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 70: 1.408-1.414, 1990.
- Knudsen, J.; Savage, A.; Mobb, G. E.: The testicular "tumour" of adrenogenital syndrome – a persistent diagnostic pitfall. *Histopathology* 19: 468-470, 1991.
- Rutgers, J. L.; Young, R. H.; Scully, R. E.: The testicular "tumour" of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am. J. Surg. Pathol.*; 12: 503-513, 1988.
- Adesokan, A.; Adegboyega, P. A.; Cowan, D. F.; Kocurek, J.; Neal, D. E.: Testicular "tumour" of the adrenogenital syndrome. A case report of an unusual association with myelolipoma and seminoma in cryptorchidism. *Cancer* 80: 2.120-2.127, 1997.
- Vanzulli, A.; Del Maschio, A.; Paesano, P.; Braggion, F.; Livieri, C.; Angeli, E.; Tomasi, G.; Gatti C.; Severi F.; Chiumello G.: Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: US findings. *Radiology* 183: 425, (United States), 1992.
- Shanklin, D. R.; Richardson, A. P. Jr.; Rothstein, G.: Testicular hilar nodules in adrenogenital syndrome. The nature of the nodules. *Am. J. Dis. Child.* 106: 243-250, 1963.
- Young, R. H.; Talerman, A.: Testicular tumors other than germ cell tumors. *Semin. Diagn. Pathol.*, 4: 342-360, 1987.
- Kim, Y.; Young, R. H.; Scully, R. E.: Leydig cell tumors of the testis. A clinico-pathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.*, 9: 177-192, 1985.

COMENTARIO EDITORIAL

Para la valoración detallada de este trabajo científico, en el cual se describe un caso interesante y raro en la literatura médica internacional, realizamos algunos comentarios al respecto sobre el artículo.

En relación al título, éste es pertinente al trabajo.

La forma o composición de éste es adecuada en relación a los padrones internacionales de la literatura, pero su abstract deberá contener un mínimo de 250 palabras para ser colocado junto con la publicación de la revista.

Las palabras claves están correctas y la introducción del caso es bastante detallada y contiene inclusive la fisiopatología de la enfermedad.

En cuanto a la discusión del caso clínico, le recomendamos hacer algunas alteraciones. Debe darse mayor énfasis si el paciente no presentó ninguna sintomatología previa a S.A.G. La historia familiar también deberá ser incluida en la discusión del caso, como por ejemplo de la

altura media de la familia y la evidencia de virilización precoz. Solamente así podrá ser justificado el tratamiento quirúrgico bilateral realizado, en vez de la reposición de corticoesteroides como es la terapia preconizada.

Los hallazgos histopatológicos son compatibles con el diagnóstico de masa testicular de S.A.G., estando de acuerdo con las descripciones anatómo-patológicas de la literatura.

También deberá acrecentar la conclusión, mostrando los diagnósticos diferenciales entre tumores testiculares bilaterales y masas testiculares; es bastante difícil, pero le recomendamos la investigación endocrinológica previa para una mejor ilustración diagnóstica del caso y para orientar una correcta decisión terapéutica.

Prof. Dr. Sami Arap

Titular da Disciplina de Urologia

*Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo*