

Casos Clínicos

Arch. Esp. Urol., 59, 3 (293-296), 2006

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG. A PROPÓSITO DE UN NUEVO CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

José Antonio Cánovas Ivorra, José María Castillo Gimeno, Jesús Michelena Barcena, Daniel Alberto Ramírez y José Vera Román¹.

Servicio de Urología. Hospital Comarcal de Vinaroz. Castellón.
Servicio de Anatomía Patológica¹. Hospital General. Castellón. España.

Resumen.- OBJETIVO: Presentar un nuevo caso del infrecuente tumor de células de Leydig, junto a una revisión de la literatura.

MÉTODOS: Presentamos el caso de un varón de 38 años de edad con un diagnóstico clínico y ecográfico de tumoración testicular, con estudio hormonal y de extensión normal. Se interviene practicándose orquiectomía radical vía inguinal y la pieza fue informada como un tumor de células de Leydig. Estudiado como TINOMO no recibió tratamiento posterior con quimioterapia ni radioterapia. Tras 5 años de seguimiento no se ha evidenciado recidiva.

RESULTADOS: El enfermo no presenta recidiva de la enfermedad, habiéndose realizado estudios radiológicos de Radiografía de Tórax, T.C. abdominopélvico, Ecografía del testículo contralateral, así como estudio de marcadores tumorales.

CONCLUSIONES: Como conclusión, se aconseja el seguimiento a largo plazo con la práctica de ecografía del testículo contralateral, otros estudios radiológicos como T.A.C y radiografía de tórax, así como marcadores tumorales.

Palabras clave: Masa testicular. Neoplasia de testículo. Hormonas.

Summary.- OBJECTIVE: To report a new case of the rare Leydig cell tumor, and to perform bibliographic review.

METHODS: We report the case of a 38-year-old male with the clinical and ultrasound diagnosis of testicular tumor, and normal hormonal and extension studies. He underwent inguinal radical orchiectomy and the pathology report of the specimen showed a Leydig cell tumor. It was staged as TINOMO, not receiving any further treatment with chemotherapy or radiotherapy. Five years after surgery there is no evidence of disease on follow-up.

RESULTS: The patient does not show evidence of recurrence after chest x-rays, abdominal-pelvic CT scan, ultrasound of the contralateral testis, and tumor markers.

CONCLUSIONS: We recommend a long-term follow-up with contralateral testicle ultrasound, CT scan, chest x-ray, and tumor markers.

Keywords: Testicular mass. Testicular neoplasia. Hormones.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células de Leydig son los más frecuentes de los tumores del estroma gonadal representando aproximadamente el 3% del total de los tumores de testículo (1). La mayoría suelen aparecer entre los 20 y 60 años aunque una cuarta parte están descritos en prepúberes mayores de 4 años (1,3).

La forma de presentación más común es como una masa testicular indolora y en un 20% aparecen manifestaciones endocrinas, tales como pubertad precoz en el niño y feminización en el adulto. Generalmente son de evolución benigna, con solo un 10% de transformación maligna demostrada por la presencia de metástasis (3). En la edad pediátrica son de evolución benigna (1,4).

Correspondencia

José Antonio Cánovas Ivorra
Urbanización Montiboli 188 A-6
03570 Villajoyosa. Alicante. (España)
jacanovas@hotmail.com

Trabajo recibido: 18 de julio 2005

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 38 años de edad sin alergias conocidas, y antecedentes de exeresis de fibroma en la espalda, amigdalectomía y apendicectomía, que consulta por nódulo de consistencia dura en teste derecho de 3 meses de evolución sin signos inflamatorios asociados.

Mediante estudio ecográfico se demuestra una lesión hipoeoica de 2 cm. de diámetro mayor. Los niveles séricos de testosterona y LH fueron normales. Los marcadores ALPHA-FP y BETTA-HCG fueron normales. No se apreciaron signos androgénicos. La radiografía de tórax y la T.A.C. no mostraron alteraciones significativas

Se interviene practicándose orquiectomía radical vía inguinal y la pieza fue informada como un tumor de células de Leydig (Figuras 1, 2).

Al tipificarse como T1N0M0 no recibió tratamiento posterior con quimioterapia ni radioterapia.

Tras 5 años de seguimiento no se ha evidenciado recidiva.

DISCUSIÓN

La primera reseña bibliográfica de la descripción microscópica data de 1964 por Cervos Navarro (3). El tumor de células de Leydig representa entre un 1 y 3% de las neoplasias de testículo (2). La edad de presentación mas habitual puede oscilar entre los 20 y los 60 años, constatándose la cuarta parte en la edad pediátrica, casos todos ellos de evolución benigna y con predominio en niños mayores entre 4 y 10 años, y excepcionales en menores de 2 años (1,2,12); y un 10% en mayores de

60 años (3,5). La mayoría de los casos son unilaterales, aunque entre un 3 y 9% en función de las series puede ser bilateral (1,5).

Existen ciertas controversias respecto a su relación con la criptorquidia, dado que algunos autores afirman que no existe tal relación (1,4) y otros lo relacionan incluso con el síndrome de Klinefelter y la esclerosis tuberosa (2) o la administración de estrógenos (5).

La forma de presentación mas frecuente es la masa testicular indolora, aunque algunos autores describen la forma incidental ecográfica como mas frecuente (1,3).

Desde el punto endocrinológico debe ser tenido en cuenta dada su asociación con manifestaciones endocrinas que varían en función de la edad, consistiendo en prepúberes en pubertad precoz isosexual con aumento del tamaño peneano, pubarquia, cambio de voz, comportamientos agresivos y en un 10% se acompañan de ginecomastia.

Esta clínica puede deberse a la secreción aumentada de testosterona y en ocasiones androstenodiona, dehidroepiandrosterona (1,2) y elevación de los 17-cetosteroides urinarios (3). Estos datos analíticos suelen ir acompañados de descenso de las gonadotropinas, lo que obliga a un diagnóstico diferencial de hiperplasia adrenal congénita (5). En adultos se observan manifestaciones endocrinológicas en la tercera parte de los enfermos, con signos de feminización. La ginecomastia es el más frecuente, apareciendo en un 15% de los casos y cuyas características típicas son: ser bilateral, sincrónica e indolora. Su tiempo de evolución varía entre 6 meses y 10 años, con una media de 3 años, y en casos puede preceder a la detección de la masa testicular (1). La ginecomastia acompaña al 3% de los tumores de testi-

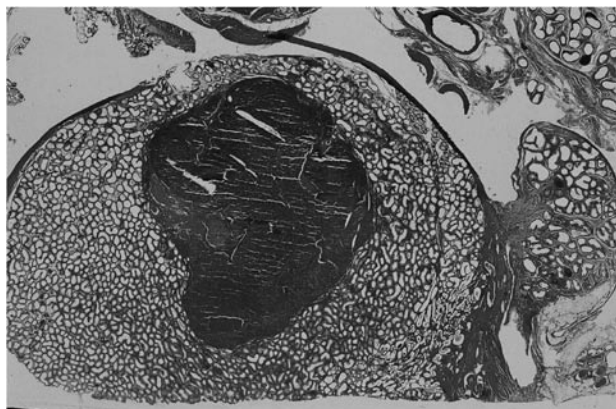


FIGURA 1. Exposición micro-macro del tumor en la que se observa buena delimitación del parénquima testicular.

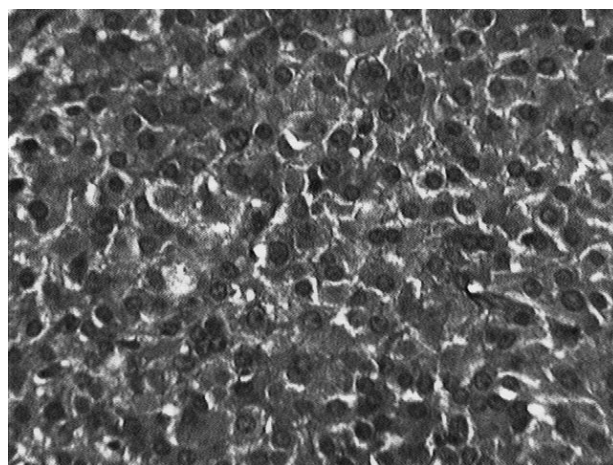


FIGURA 2. Células de Leydig formando a modo de placa. Las células tienen citoplasma redondeado a hexagonal y núcleos redondeados uniformes. HE 40X

culo, donde casi el 40% son tumores de células de Leydig y de Sertoli (5). Otros hallazgos son la impotencia, la disminución de la libido, oligozoospermia y signos atróficos en el teste contralateral como consecuencia del incremento relativo de los estrógenos (2).

El diagnóstico de sospecha debe establecerse ante una masa testicular asociada a un cuadro de androgenización o feminización con marcadores tumorales negativos (AFP, B-HCG y LDH). En estos casos se aconseja realizar un estudio con niveles de Testosterona, Prolactina, Estradiol, FSH y LH. En casos, es de interés la estimulación con HCG, la cual aumenta la actividad aromatasas de las células de Leydig y disminuirá el balance testosterona/estradiol (5).

El fenómeno de feminización se intenta explicar bien por la producción directa de estrógenos por parte de las células neoplásicas o la producción de hormonas esteroideas con capacidad de transformarse en estrógenos en órganos diana por el efecto de la enzima aromatasas microsomal contenida en las células de Leydig (2,3). Otras teorías apoyan que el efecto hormonal nace del desbalance entre estrógenos y andrógenos circulantes. Las hormonas hipofisarias suelen estar disminuidas, aunque existen casos en que están aumentadas o normales (4).

El método diagnóstico de elección es la ecografía (1,2,3,5). Es una prueba muy sensible pero de baja sensibilidad dados los múltiples patrones que presenta: hipoeoico, hiperecoico, quístico, pseudoquístico con septación interna y normoeoico, aunque lo más frecuente es que sea hipoeoico (1,5).

Se ha demostrado que la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) con uso de contraste puede visualizar tumores de Leydig no detectados en el estudio ecográfico (12), presentándose como iso-hipointenso en T1 y marcadamente hipointenso en T2. Dado que estas características no permiten diferenciarlo de otros tumores testiculares, lo convierten en un estudio muy sensible pero de escasa especificidad (1).

El diagnóstico diferencial se establece con tumores de restos adrenales, hiperplasia de células de Leydig, tumor de células de Sertoli variante calcificante, linfomas y metástasis testiculares, malacoplaquia testicular, plasmocitomas, microlitiasis, quistes dermoides, carcinomas indiferenciados o ginecomastia idiopática (3,5).

Generalmente, los tumores de Leydig están bien delimitados y de un tamaño inferior a 5 cm. en un 85% de los casos, sin áreas de necrosis ni hemorragia (5). Se caracterizan por presentar células poligonales, núcleo central esférico, pequeño nucleolo y citoplasma granular eosinófilo. En un 30% aparecen cristales de Reinke, el cual se considera patognomónico de esta entidad (5) y en un 20% pigmento lipocrómico citoplasmático (1). El estroma suele ser escaso, fibroso, mixoide o calcifi-

cado, y el parénquima circundante muestra signos de atrofia compresiva. En el paciente prepúber aparecen fenómenos de maduración precoz del túbulo seminífero y en el adulto, una detención de la maduración espermatogénica (5).

Tan solo en 10% de esos tumores son malignos, siendo el criterio absoluto de malignidad la presencia de metástasis linfáticas o viscerales (3,7) que por orden de frecuencia son: ganglios linfáticos inguinales y retroperitoneales, pulmón, hígado y hueso. En una extensa serie, Chevillat y colaboradores concluyen que existen características histológicas que pueden ser predictivas de metástasis (2,5,6), a saber:

- Necrosis tumoral
- Invasión angiolímfática
- Actividad mitótica más de 5 por 10 campos de gran aumento
- Atipia nuclear
- Crecimiento infiltrativo
- Invasión peritesticular
- Aneuploidía del ADN
- Aumento de la actividad del MIB-1
- Tumores grandes, y
- Alta expresión de p53

La presencia de 4 o más de estos factores hace que se consideren potencialmente agresivos (5).

El comportamiento maligno es más habitual en pacientes entre la 5 y 6ª década de la vida, un tamaño tumoral mayor de 5 cm. y su asociación a ginecomastia. (5,6). La supervivencia media en este tipo de enfermos se sitúa en torno a 2 o 3 años (7).

La diseminación suele ser vía linfática, por este orden, a ganglios linfáticos ilíaco-retroperitoneales, pulmón, hígado, hueso y riñón. La aparición de metástasis tras la cirugía radical es baja oscilando en torno a un 8%, pero está descrita incluso de forma tardía (4 meses-9 años), con una media de 28 meses (5,13). Deben ser reevaluados los pacientes con elevación de estradiol sérico dada su sospecha de recurrencia de la enfermedad (13).

El tratamiento de elección es la orquiectomía radical inguinal, aunque algunos autores (7) proponen la exéresis local de prepúberes dado el comportamiento benigno en esta edad. En adultos se debe optar por la cirugía radical puesto que no es posible distinguirlo clínicamente ni ecográficamente de un tumor germinal ni la predicción futura de comportamiento, por lo que este tipo de pacientes deben ser seguidos a largo plazo (1,5).

En casos de pacientes jóvenes, monárquicos o teste contralateral patológico y deseo de descendencia futura se propone por algunos autores la exéresis local (3,11). En paciente monárquicos, la cirugía radical conllevaría irremediablemente a la situación de anorquia, con el

consecuente tratamiento hormonal sustitutivo, no exento de complicaciones (hepatopatía, riesgo incrementado de carcinoma prostático,...), y el compromiso de la fertilidad (5). En los pacientes que optan por la opción conservadora, se debe garantizar un adecuado seguimiento (5).

En casos en enfermedad diseminada, el pronóstico es infausto, dada su quimio- y radioresistencia. La radioterapia podría hallar su indicación en el tratamiento sintomático del dolor producido por las metástasis óseas (3,8). Los agentes quimioterápicos más usados son la vincristina, actinomicina, ciclofosfamida, adriamicina, mitotane, bleomicina y lonidamida (5,9).

Los pacientes con enfermedad diseminada mueren dentro de los tres primeros años de diagnóstico del tumor, independientemente del tratamiento elegido (10), por lo que la linfadenectomía retroperitoneal profiláctica no ha demostrado tener efecto profiláctico en los casos publicados (3,7,10). Se han descrito casos con desaparición de lesiones hepáticas tras la administración de 4 ciclos de Bleomicina, Etopósido y Cisplatino (2,7).

CONCLUSIONES

Como conclusión a este caso clínico, aunque el tumor de células de Leydig es generalmente de evolución benigna, se aconseja, dado su potencial de malignidad, el seguimiento de estos enfermos a largo plazo con Ecografía del Teste Contralateral (para descartar un tumor de células de Leydig metacrónico, hiperplasia de células de Leydig o metástasis tardías (3), Radiografía Torácica trimestral; y T.A.C. semestral, así como marcadores y niveles de testosterona, estradiol, progesterona, FSH y LH (2,3,5,7).

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- **1. CRUCEYRA BETRIU, G.; TEJIDO SÁNCHEZ, A.; DUARTE OJEDA, J.M. y cols.: "Tumor de células de Leydig. Presentación de ocho casos y revisión de la literatura". *Actas Urol. Esp.* 26: 36, 2002.
- *2. RADO VELÁZQUEZ, M.A.; DEL VALLE SCHAAN, J.I.; MARTÍN GARCÍA, B. y cols.: "Tumor de células de Leydig. Aportación de dos casos y revisión de la literatura". *Actas Urol. Esp.* 25: 371, 2001.
3. HERRERA PUERTO, J.; HERRERA FLORES, C.; PIERNA MANZANO, J. y cols.: "Tumor de células de Leydig. Dos nuevos casos". *Actas Urol. Esp.*, 26: 302, 2002.
- **4. PONCE DE LEÓN ROCA, J.; ALGABA ARREA, F.; BASAS ARNAU, L. y cols.: "Tumor de células de Leydig del testículo. Comentarios sobre cinco casos". *Arch. Esp. Urol.* 53: 453, 2000.
5. PEREIRA ARIAS, J.G.; ATECA DÍAZ-OBREGÓN, V.; ULLATE JAIME, J.M^a. y cols.: "Tumor testicular de células de Leydig contralateral metacrónico: Tratamiento Conservador". *Actas Urol. Esp.* 25: 133, 2001.
- **6. CHEVILLE, J.C.; SEBO, T.B.; LAGER, D.J. y cols.: "Leydig cell tumor of the testis. A clinicopathologic, DNA content and MBI-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors". *American Journal Surgical Pathology*, 22: 1361, 1998.
- *7. RODRIGO GUANTER, V.; SERRANO DURBÁ, A.; BELTRÁN ARMADA, J.R. y cols.: "Tumor de células de Leydig: presentación de dos casos". *Actas Urol. Esp.* 23: 270, 1999.
8. CUERVO PINNA, C.; RODRÍGUEZ RINCÓN, J.P.; ABENGOZAR GARCÍA-MORENO, A. y cols.: "Tumor de células de Leydig". *Arch. Esp. Urol.* 51: 480, 1998.
- **9. DILWORTH, J.P.; FARROW, G.M.; OESTERLING, J.E. y cols.: "Non-germ cell tumors of the testis". *Urology*, 37: 399, 1991.
- *10. JIMENÉZ LÓPEZ-LUCENDO, N.; FERNÁNDEZ DURÁN, A.; MARTÍN GARCÍA, C. y cols.: "Tumor maligno de células de Leydig. Presentación de un caso y revisión de la literatura". *Arch. Esp. Urol.* 52: 174, 1999.
- *11. WEISSBACH, L.: "Organ-preserving surgery of malignant germ cell tumors". *Journal of Urology*, 153: 90, 1995.
- *12. FERNÁNDEZ, G.C.; TARDÁGUILA, F.; RIVAS, C. y cols.: "MRI in the diagnosis of testicular cell tumor". *The British Journal of Radiology*, 77: 521, 2004.
- *13. MAEDA, T.; ITOH, N.; KOBAYASHI, K. y cols.: "Elevated serum estradiol suggesting recurrence of Leydig cell tumor nine years after radical orchiectomy". *Internacional Journal of Urology*, 9: 659, 2002.