

Tumor de células de *Leydig* *Reporte de nueve casos*

Leydig cell tumor *Report of nine cases*

Dres. Piana, M.;
Gueglio, G.;
Rey Valzacchi, G.;
Chernobilsky, V.;
Villalba, K.;
Damia, O.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es referir retrospectivamente la incidencia de tumores de células de *Leydig* en pacientes con tumores testiculares atendidos en el Servicio de Urología de Hospital Italiano de Buenos Aires, así como los aspectos diagnósticos y terapéuticos empleados. Asimismo se evalúa la evolución de los casos tratados.

Material y Métodos: Entre los meses de enero de 1990 y diciembre de 2003 inclusive fueron realizadas 152 cirugías por tumores de testículo. Los pacientes con diagnóstico de masa testicular fueron explorados quirúrgicamente por vía inguinal con realización de biopsia intraoperatoria por congelación. A aquéllos con diagnóstico de tumor de células de *Leydig* se les realizó orquiectomía radical o tumorectomía. Se efectuó seguimiento clínico y ecográfico. Valoramos la edad del paciente en el momento del diagnóstico, la forma de presentación, los antecedentes de patología testicular, el método de diagnóstico, el estudio hormonal, el patrón histológico, el tratamiento realizado y la evolución posterior, con un seguimiento mínimo de seis meses.

Resultados: Se diagnosticaron 9 (5,9 %) tumores de células de *Leydig* del total de neoplasias testiculares. La edad promedio fue de 30 años (14 a 57). El 67% se presentó como masa testicular, el 22% en forma incidental y el 11% con dolor. Uno se asoció con criptorquidia y no hubo síndromes de feminización. Todos los casos presentaron histología con caracteres de benignidad. Se realizaron 5 orquiectomías y 4 tumorectomías. Ningún paciente presentó metástasis a distancia o progresión local.

Conclusiones: El tumor de células de *Leydig* representó un porcentaje menor en el total de los tumores testiculares. La presentación más frecuente fue como masa testicular. Se diagnosticó en la adolescencia y edad adulta, en todos los casos con caracteres histopatológicos de benignidad, hecho confirmado sólo por el estudio diferido de la biopsia. No hemos hallado diferencias en el seguimiento de pacientes tratados con orquiectomía radical o con tumorectomía.

PALABRAS CLAVE: Tumor de células de *Leydig*; Células de *Leydig*; Orquiectomía.

Aim: The aim of this paper is to retrospectively assess the incidence of *Leydig* cell tumors in patients with testicular neoplasms treated at the *Hospital Italiano de Buenos Aires* and so the diagnostic and therapeutic issues. Also a brief description of the patients' evolution is done.

Material and Methods: Between January 1990 and December 2003, 152 testicular tumors were operated on. Such patients were approached through an inguinal incision with intraop. frozen biopsies. Patients with *Leydig* tumors were treated with radical orchiectomy or with tumorectomy. Clinical and ultrasound follow-up was performed. Patient's age, clinical presentation, history of testis abnormalities, diagnostic tools used, hormonal patterns, histology, treatment and follow-up (no less than 6 months) are described.

Results: 9 patients (5.9%) were diagnosed of having this type of tumor. Average age was 30 years (14-57). Sixty seven percent presented as having a testicular mass, in 22 % it was discovered incidentally and 11 % consulted for testis pain. One patient had a history of cryptorchidism

and there were no feminization syndromes. All the specimens showed benign features at the pathology exam. Five orchiectomies and four tumorectomies were done. No patient showed distant spread or local progression.

Conclusions: Leydig cells tumor represented a low percentage of all the testicular neoplasms treated at the *Hospital Italiano de Buenos Aires*. The most frequent presentation was as a testis mass. It was diagnosed in teenagers and in adult men. In both cases the histology was that of a benign entity. There were no differences in the evolution of patients treated with radical surgery than that of patients in whom a tumorectomy was done.

KEY WORDS: Leydig cell tumors; Leydig cell; Orchiectomy.

INTRODUCCIÓN

Las células específicas de las gónadas son de dos tipos, germinales y somáticas; tienen un origen y significado funcional diferentes. Ambas progenies tienen propiedades tumorigénicas dando lugar a los dos grandes grupos de tumores gonadales: los germinales, y los de los cordones sexuales y del estroma (previamente conocido como tumores del estroma gonadal específico).

Son escasas las publicaciones en la literatura mundial y en particular a nivel nacional, que presenten una casuística importante de pacientes portadores de tumores de células de *Leydig* y discutan los diferentes aspectos en cuanto a su diagnóstico, tratamiento y posterior seguimiento.

El objetivo de este trabajo es describir la incidencia de esta patología en pacientes con tumores testiculares atendidos en el Servicio de Urología de Hospital Italiano de Buenos Aires, así como los aspectos diagnósticos y terapéuticos empleados. Asimismo se evalúa la evolución de los casos tratados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los meses de enero de 1990 y diciembre de 2003 inclusive fueron realizadas en el Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires 152 cirugías por tumores de testículo. Para la revisión de la casuística de pacientes con tumores testiculares se utilizó un modelo retrospectivo y descriptivo con revisión de historias clínicas. Luego los datos obtenidos fueron tabulados y ordenados para la realización de esta presentación. No están incluidos en este reporte los pacientes tratados en el Servicio de Urología Pediátrica.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante anamnesis inicial. Este interrogatorio recabó antecedentes clínico-quirúrgicos generales y específicos de patologías uro-oncológicas. En todos los casos se realizó examen físico completo.

Los pacientes fueron evaluados con ecografía testicular bilateral utilizando ecógrafo General Electric 500 con transductor lineal multifrecuencia entre 7 y 12 MHz., o el ecógrafo Toshiba ECCOCEE con transductor lineal de 7,5 MHz. Se solicitó preoperatoriamente la concentración sérica de alfafetoproteína (AFP) y sub-unidad beta de la ganadotrofina coriónica humana (β hCG) utilizando el test Axim Meia de laboratorio Abbot. Fueron considerados como valores normales para AFP 1,5 a 9 ng/ml y para β hCG de 2 a 5 mUI/ml siendo el rango de medición de 0,4 a 7000 ng/ml y 2 a 200.000 mUI/ml respectivamente.

Los pacientes con diagnóstico de masa testicular fueron explorados quirúrgicamente por vía inguinal con realización de biopsia intraoperatoria por congelación. Desde el año 1999 en pacientes con tumores de difícil palpación se realizó ecografía intraquirúrgica para la identificación más precisa del parénquima patológico utilizando ecógrafo *Intraoperative Electronic Linear Probe*, Aloka Co. En pacientes con diagnóstico de tumor de células de *Leydig* se realizó orquiectomía radical o tumorectomía según el criterio del médico interviniente en cada caso. El material obtenido fue remitido a estudio diferido histopatológico con técnica de hematoxilina-eosina. Se evaluó tamaño celular, grado nuclear y patrón histológico, confirmándose el diagnóstico neoplásico en todos los casos. Los pacientes permanecieron internados hasta la mañana siguiente. El seguimiento de los pacientes se realizó con control en consultorios externos y ecografía testicular bilateral a los dos meses de la cirugía y luego anualmente.

Para el análisis del presente trabajo valoramos la edad del paciente en el momento del diagnóstico, la forma de presentación, los antecedentes de patología testicular, el método de diagnóstico, el estudio hormonal, el patrón histológico, el tratamiento realizado y la evolución posterior, con un seguimiento mínimo de seis meses.

RESULTADOS

Fueron diagnosticados 9 tumores de células de *Leydig* de un total de 152 tumores testiculares representando el 5,9 %. La distribución etaria fue de 14 a 57 años con una media de 30 años. La forma de presentación clínica se presenta en el Gráfico 1 (expresada en número y porcentaje).

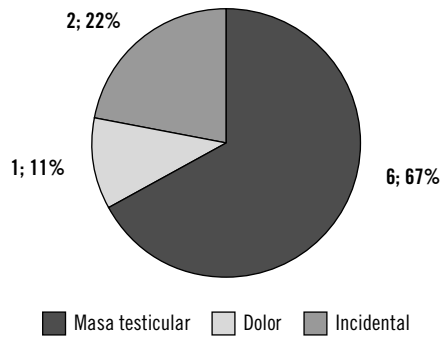


Gráfico 1. Forma de presentación clínica

Los dos incidentalomas fueron diagnosticados, en un caso por estudio de una criptorquidia acompañado de azoospermia, y en el segundo caso, en el estudio de un varicocele.

Seis tumores fueron derechos y tres izquierdos. No observamos síndromes de feminización. Sólo un paciente presentó antecedentes de criptorquidia.

El examen ecográfico mostró en todos los casos un

nódulo hipocogénico con un tamaño entre 4 a 15 mm con una media de 9,22 mm. La localización fue en 4 casos en el polo inferior, en 3 casos en el polo superior, y en 2, medio testicular. En ningún paciente se observó contacto con la albugínea. Todos los exámenes de AFP y β hCG fueron negativos. En todos los casos la conducta fue quirúrgica. Se realizó orquiectomía radical a 5 pacientes y tumorectomía a 4 pacientes. Los resultados del examen histopatológico se muestran en la Tabla 1.

El seguimiento promedio fue de 51,3 meses (6 a 105 meses).

Los controles posteriores en todos los casos mostraron ausencia de recaída de la enfermedad a nivel local y sistémico. En todos los casos el testículo contralateral se mostró con parénquima sano al examen por ultrasonido.

DISCUSIÓN

Las células de *Leydig* del testículo derivan del mesénquima primitivo gonadal, a partir del esbozo mesodérmico de la cresta gonadal e integran el grupo de los tumores derivados de los cordones sexuales y del estroma del testículo, y equivalen a algunos tumores masculinizantes ováricos.^{1,3,4} El más frecuente de aquéllos es el tumor de células de *Leydig*, con un 40%. En la mayoría de las series publicadas en la literatura su incidencia en relación con los tumores testiculares oscila entre 1 y 3% en los adultos y de 3 a 7% en niños. Descrito en todas las edades, presenta mayor frecuencia en la primera y cuarta década de la vida.^{1,2,3} Pueden presentar actividad hormonal, provocando síndromes de pseudopubertad precoz en la infancia por producción de testosterona

Paciente	Grado de anaplasia	Índice mitótico	Necrosis	Bordes	Invasión linfática	Tamaño (mm)	Conducta
1	Leve	Bajo	No	Netos	No	15	Orquiectomía
2	Moderada	Bajo	No	Difuso	No	9	Orquiectomía
3	Leve	Bajo	No	Netos	No	7	Orquiectomía
4	Leve	Bajo	No	Netos	No	10	Orquiectomía
5	Leve	Bajo	No	Netos	No	12	Orquiectomía
6	Leve	Bajo	No	Netos	No	5	Tumorectomía
7	Leve	Bajo	No	Difuso	No	6	Tumorectomía
8	Leve	Bajo	No	Netos	No	15	Tumorectomía
9	Leve	Bajo	No	Netos	No	4	Tumorectomía

Tabla 1. Examen histológico de las piezas quirúrgicas y conducta quirúrgica

na o feminización en los adultos, secundaria a la aromatización de la testosterona en estradiol. La forma más frecuente de presentación es como masa testicular. Puede producir ginecomastia (10%), disfunción sexual eréctil o pérdida de la libido.⁵ Nosotros también hallamos a la masa testicular como la presentación clínica más frecuente, aunque sólo en dos tercios de los casos. No se presentaron pacientes con rasgos feminizantes. Con respecto a la bilateralidad de esta patología no la hemos observado, aunque en la literatura se menciona una frecuencia aproximada del 3%.⁶

Si bien tradicionalmente se lo menciona como un tumor no relacionado con patología testicular previa, se han descrito casos de asociación con criptorquidia, así como con el síndrome de *Klinefelter* y con la esclerosis tuberosa. En nuestra serie en uno de los pacientes se asoció con criptorquidia.^{1,4}

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio anatomopatológico.^{2,7} El mayor reto para el patólogo es realizar un correcto diagnóstico diferencial entre un tumor de células de *Leydig* y una hiperplasia de esta estirpe celular, ya que no hay diferencia en las características morfológicas de las células. La hiperplasia respeta la estructura histológica del testículo, observándose los túmulos seminíferos íntegros y por fuera de éstos, un aumento difuso en el número celular, a diferencia del tumor en donde las células neoplásicas distorsionan la arquitectura parenquimatosa con límites netos y definidos (Figura 1).

El comportamiento de este tipo de tumores es mayoritariamente benigno, aunque un 10% de los casos, y siempre en adultos, son malignos. La presencia de metástasis a distancia es el único criterio absoluto de malignidad. Sin embargo, se han propuesto una serie de

hallazgos histológicos predictivos de malignidad, como ser: tumores grandes, marcada anaplasia celular, mitosis frecuentes o atípicas, falta de pigmento lipocrómico celular, margen infiltrante, necrosis, invasión linfática y/o de vasos sanguíneos, aneuploidía del ADN en la citometría de flujo (frente a la diploidía en los tumores benignos), y acumulación de proteína P53 a través de mutaciones.^{2,8}

Cheville J.C. y cols. describen en 30 tumores de células de *Leydig* las características histológicas predictivas de malignidad, halladas en su serie de 23 tumores benignos y 7 malignos.⁷ *Kim I. y cols.* publican 40 casos de esta patología con seguimiento efectivo en 30 de ellos, presentando una mortalidad específica del 18,8%.⁴ Estos pacientes presentaban características morfológicas como ser margen infiltrativo, invasión vascular y linfática, necrosis y alto número mitótico. En nuestra serie no hemos encontrado estos rasgos en ningún caso.

El tratamiento quirúrgico de los tumores de células de *Leydig* tradicionalmente ha sido la orquiectomía radical; sin embargo, otros autores han comenzado a plantear la posibilidad de realizar una tumorectomía dejando el parénquima sano con función conservada.⁹ Aquellos detractores de esta última conducta esgrimen argumentos como la dificultad de diferenciar clínica e imagenológicamente la existencia de un tumor germinal o uno de otra estirpe. Esto podría ser sorteado si se practica en forma rutinaria y sistemática una biopsia por congelación intraquirúrgica. Sin embargo aquí se presenta otro inconveniente de importancia debido a que los cortes por congelación obtenidos durante el acto quirúrgico no permiten evaluar los criterios tomados en cuenta para establecer el grado de malignidad de un tumor de células de *Leydig*. Este he-

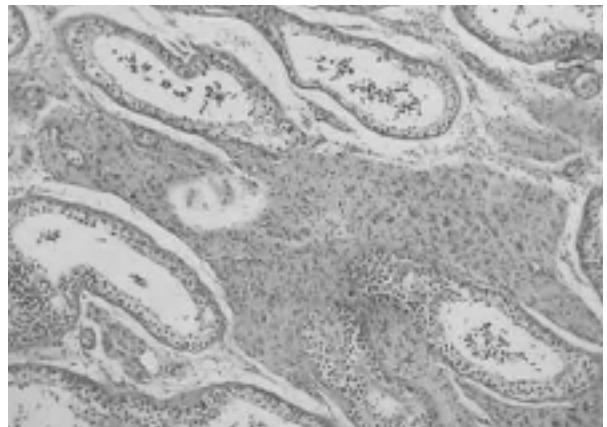
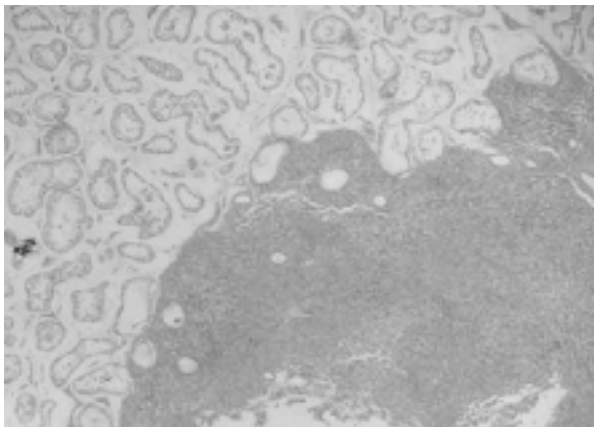


Figura 1. 1- Tumor de células de *Leydig*. 2- Hiperplasia de células de *Leydig*

cho se debe a que el material procesado no presenta el tiempo óptimo de fijación, los cortes realizados son de mayor grosor, es decir hay superposición celular impidiendo un estudio detallado del núcleo y el citoplasma. La coloración utilizada (toluidina) es rápida, metacromática, y no discrimina los detalles intracelulares. Además, sólo es estudiado una parte del material que no es representativo del total de la pieza quirúrgica, y por último, no se pueden realizar técnicas complementarias de inmunohistoquímica. También se argumenta el hecho de que se han publicado casos con metástasis hasta ocho años después del tratamiento quirúrgico amén de la pobre respuesta a la terapia radiante y quimioterápica.^{2,4}

En contraposición a estos conceptos se encuentran aquellos autores a favor del tratamiento conservador. Los argumentos de estos últimos se basan en el comportamiento benigno de la gran mayoría de los tumores de células de Leydig, así como la importancia de conservar parénquima testicular sano, con el fin de preservar la fertilidad, dado que es un tumor que habitualmente se presenta en personas jóvenes.^{5,9}

En nuestra serie se ha realizado tumorectomía en 4 pacientes al tener el diagnóstico de la congelación de tumor de células de Leydig sin encontrar en la biopsia diferida signos de malignidad. En el seguimiento de estos pacientes no hemos hallado metástasis a distancia ni recidiva local.

Series con mayor número de pacientes y con un seguimiento a más largo plazo aportarán más datos para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento conservador.

COMENTARIO EDITORIAL

En primer lugar, querría agradecer a las autoridades de la SAU, por haberme dado la oportunidad de comentar este trabajo.

Los autores desarrollan una revisión de su casuística de tumores testiculares en su Servicio (describiendo detalladamente el protocolo de estudio, diagnóstico, tratamiento, técnica quirúrgica y seguimiento) y analizan la incidencia de tumores de células de Leydig de donde surgen los 9 casos reportados, representando estos, el 5,9% del total de 152 neoplasias de su estadística de casi 14 años.

De hecho, el número de casos de tumores de Leydig como su porcentaje es elevado, según la bibliografía consultada, ya que este porcentual es de alrededor del 2-3%.

En la discusión se desarrolla una puesta al día del

CONCLUSIÓN

El tumor de células de Leydig representó un porcentaje menor de los tumores testiculares. La presentación más frecuente fue como masa testicular. Se diagnosticó en la adolescencia y edad adulta, en todos los casos con caracteres histopatológicos de benignidad.

No hemos hallado diferencias en el seguimiento a corto plazo de pacientes tratados con orquiectomía radical o con tumorectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponce de León Roca J., Algaba Arrea F., Bassas Arnau L.L., y cols.: Tumor de células de Leydig del Testículo. *Arch. Esp. de Urol.* Jul-Aug 53 (6): 453; 2000.
2. Cheville J.C.: Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. *Urol. Clin. North Am.*, 26 (3): 595; 1999.
3. Richie JP: Neoplasms of the testis. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, (Editores). *Campbell's Urology*. 7 ed. Philadelphia: Saunders Co: 2439; 1998.
4. Kim I, Young RH, Scully RE.: Leydig cell tumor of the testis. A clinicopathological analysis 40 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.*, 9 (3): 177; 1985.
5. Dilworth, J. P., Farrow, G. M., Oesterling, I. E.: Non-germ cell tumors of testis. *Urology*, 37 (5): 399; 1991.
6. Ilondo M, Mooter F.: Ultrasonography as a diagnostic aid.: *Eur J Pediatr*:137-221;1981.
7. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, y cols.: Leydig cell tumor of the testis. *Am. J. Surg. Pathol.* 22 (11): 1361; 1998.
8. Klein EA, Levin HS.: Non-Germ cell tumors of the testis in urologic oncology. Saunders Company 496; 1997.
9. Wegner, H., Dieckmann, K., y cols.: Leydig cell Tumor. Comparison of results of radical and testis sparing surgery. *Urol. Int.*, 59: 170; 1997.

estudio de estos tumores, en especial el diagnóstico diferencial con la hiperplasia celular y con las otras neoplasias testiculares, que desde el punto de vista anatomopatológico reviste suma importancia.

Como bien describen los autores estos tumores suelen ser funcionantes por lo cual pueden, en la infancia, producir una pseudopubertad precoz y en el adulto un cuadro de feminización, pudiendo ésta ser de alrededor del 40% de los casos observados en la bibliografía consultada.

En esta serie no se ha reportado ningún paciente con las modificaciones hormonales mencionadas.

Tampoco fueron observados pacientes con bilateralidad tumoral, pudiendo llegar ésta al 13% según la bibliografía internacional. Por lo que creo, que ante la presencia de un paciente con un cuadro como el des-

cripto, sumado a una tumoración testicular deben ser evaluados los niveles hormonales, en especial el de testosterona y los 17 cetosteroides urinarios, ya que éstos podrían encontrarse elevados en el niño y disminuidos o en niveles bajos en el adulto. Con el balance testosterona/estradiol descendido, esto se puede asociar con la aparición de la ginecomastia y obesidad ginoide.

Se debe considerar también la disminución de libido y la alteración en la distribución pilosa.

También debe ser evaluado el espermograma en donde se puede observar oligospermia o azoospermia.

Como bien lo expresan los autores, el único criterio de malignidad es la presencia de mts.

No hay datos histológicos absolutos de malignidad, pero se han aportado algunos criterios histopatológicos, predictores de una evolución agresiva y que los autores consideran expresamente, como tamaño mayor de 5 cm, pleoformismo celular e índice mitótico aumentado, invasión vascular, linfática o capsular y necrosis tumoral.

También algunos autores han aportado criterios hormonales como la elevación del estradiol sérico y urinario en pacientes sin ginecomastia y niveles elevados de 17 cetosteroides urinarios junto al incremento de los andrógenos séricos.

Tras la orquiectomía, se suele observar la normalización de los niveles hormonales lentamente, así como la regresión de los signos de feminización. Cuando esto no ocurre, se debe pensar en la presencia de mts.

Tal vez, un aspecto controversial del tratamiento quirúrgico realizado, es la tumorectomía, pero como bien lo expresan los autores, el seguimiento a largo plazo aportará más datos para una correcta evaluación de la conducta conservadora.

Para terminar, querría felicitar a los autores por su presentación, su importante casuística y detallado análisis de todos los aspectos evaluados, agregando que la bibliografía aportada no considera trabajos sobre este tema realizados en los últimos 30 años por los Servicios de Urología de los hospitales Churrucá, Antártida, Fernández, Roffo y Francés, publicados en la Revista Argentina de Urología.

Gracias

DR. RICARDO ALE
*Médico de planta del
Servicio de Urología del
Hospital Francés*