

## TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG. APORTACIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

M.A. RADO VELÁZQUEZ\*, J.I. DEL VALLE SCHAAN\*, B. MARTÍN GARCÍA\*,  
R. HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ\*, J.A. PORTILLO MARTÍN\*,  
M.A. CORREAS GÓMEZ\*, J.L. GUTIÉRREZ BAÑOS\*, A. ROCA EDREIRA\*,  
A. HERNÁNDEZ CASTRILLO\*, J. FERNANDO VAL BERNAL\*\*,  
J. PINTO BLÁZQUEZ\*\*

*\*Servicios de Urología y \*\*Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Santander, Cantabria.*

### **PALABRAS CLAVE:**

Tumor de testículo. Tumor de células de Leydig. Pseudopubertad precoz. Ginecomastia.

### **KEY WORDS:**

Testicular Neoplasms. Leydig cell tumor. Isosexual precocity. Gynaecomastia.

Actas Urol Esp 25 (4): 371-376, 2001

### **RESUMEN**

El tumor de células de Leydig es el más frecuente de los tumores testiculares no germinales. La clínica de este tipo de tumores depende de la edad de presentación. Aportamos dos nuevos casos de Tumor de Células de Leydig, diagnosticados en un niño de 8 años con pseudopubertad precoz y en un adulto de 42 con ginecomastia. Realizamos una revisión de la literatura existente con respecto a esta rara patología y consideramos que la iconografía aportada es de gran interés para el conocimiento de la misma.

### **ABSTRACT**

The Leydig cell tumor is the most frequent of non-germ cell tumors of the testis. Clinical findings depend on the age of presentation. We present two cases of Leydig Cell tumors of the testis, diagnosed in a 8 years old child with isosexual precocity, and a 42 years old adult with Gynaecomastia. After reviewing the existing literature on this uncommon pathology we consider that the iconography presented is very interesting for furthering the knowledge on this subject.

El tumor de células de Leydig, es el más frecuente de los tumores no germinales del testículo<sup>1</sup> y ha sido descrito en todas las edades, si bien presenta dos picos de incidencia en niños prepúberes y en adultos en la 3ª - 4ª déca-

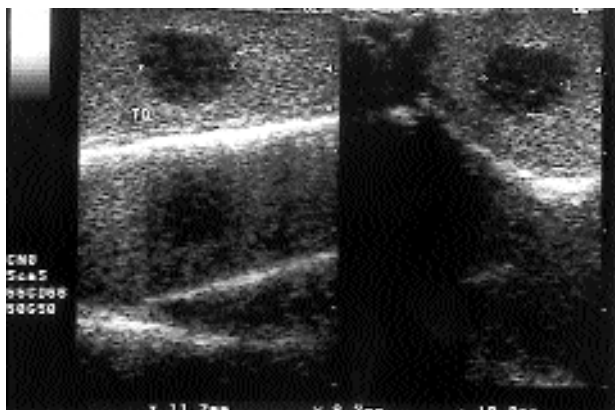
da. La forma de presentación es diferente para los dos grupos de edad. Presentamos dos casos, uno en un adulto de 42 años, y otro en un niño de 8, que ejemplifican la clínica de este tipo de tumores.

## CASOS CLÍNICOS

**Caso 1.** Paciente de 42 años, remitido desde clínica privada, porque tras realizarle una ecografía testicular en un chequeo rutinario, le diagnostican de tumoración testicular derecha. Los antecedentes personales no aportan nada significativo, refiriendo el enfermo que acude a realizarse el chequeo por lumbalgias ocasionales. El paciente no cuenta ningún tipo de sintomatología y niega haber notado nódulos o aumento de tamaño de los testículos, aunque si refiere aumento de tamaño de la mamila izquierda.

La exploración es normal, no apreciándose aumento del tamaño del teste derecho, ni ningún tipo de masa o nódulo. Se objetiva ginecomastia izquierda y un dudoso aumento de tamaño de la mamila derecha.

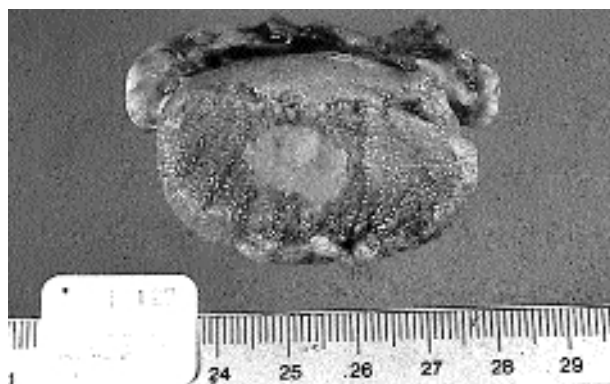
En la ecografía testicular, se aprecia imagen nodular, con aumento de la vascularización y alguna calcificación. El teste izquierdo es ecográficamente normal (Fig. 1).



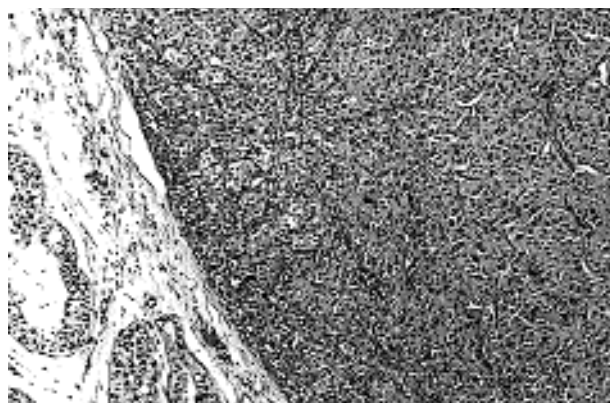
**FIGURA 1.** Imagen hipoeoica de aproximadamente 11 mm, bien definida, situada en el centro del testículo derecho.

En cuanto a las exploraciones complementarias, la Rx de tórax y el TAC toraco-abdominal fueron normales. La analítica sanguínea, hemograma y bioquímica, fueron normales, así como la  $\alpha$ -fetoproteína y  $\beta$ -HCG.

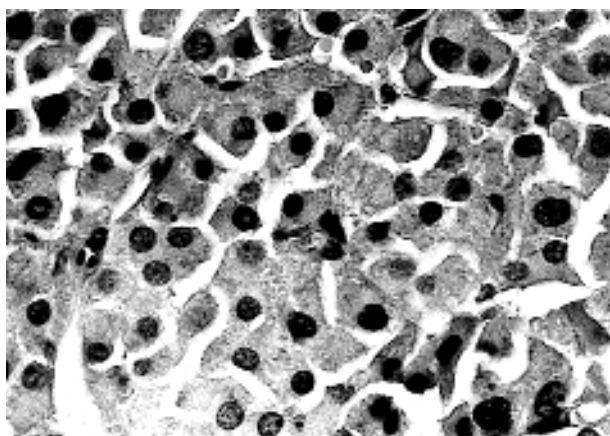
Dados los hallazgos se propone al paciente orquiectomía inguinal, siendo el resultado AP de tumor de células de Leydig de 1,3 cm que respeta epidídimo, rete testis, cordón espermático y borde quirúrgico. En las Figuras 2 a 6, se pueden apreciar imágenes macroscópicas y microscópicas a 25X y 160X.



**FIGURA 2.** Pieza de orquiectomía, en la que se aprecia testículo con nódulo circunscrito, bien definido de 1,5 cms.

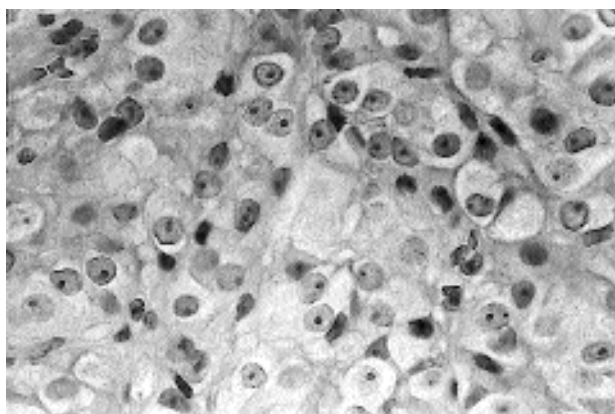


**FIGURA 3.** Tejido testicular normal con presencia de túbulos seminíferos (izquierda) y tumoración bien delimitada, homogénea, densamente celular (derecha). (He 25x).

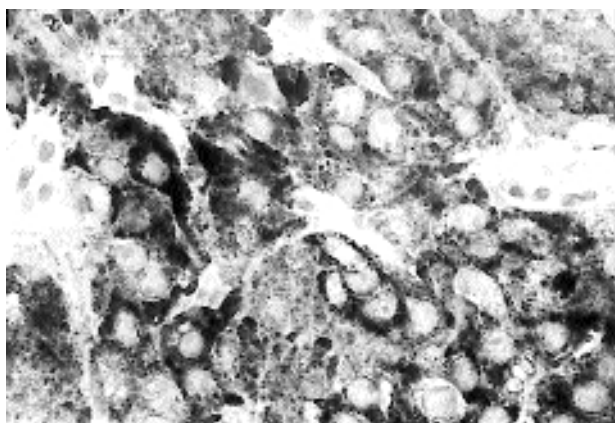


**FIGURA 4.** Tumor formado por células homogéneas, poligonales, con amplios citoplasmas eosinófilos granulares y núcleos redondeados de disposición central. (He 160x).

En las sucesivas revisiones, el paciente refiere disminución de la ginecomastia, presentando analíticas sanguíneas completamente normales y ausencia total de clínica.



**FIGURA 5.** Detalle celular que muestra células poligonales con núcleos centrales redondeados y nucleolo visible. (He 160x).



**FIGURA 6.** Tinción inmunohistoquímica con inhibina que muestra intensa positividad en las células tumorales. (He 160x).

**Caso 2.** Paciente de 8 años y 2 meses al que su pediatra, le ha notado crecimiento excesivo en los últimos nueve meses. Además la madre había observado vello púbico incipiente y un aumento exagerado de la estimulación genital, con erecciones frecuentes y eyaculaciones espontáneas. El niño no tenía antecedentes de criptorquidia ni de patología inguinoescrotal alguna. No existían casos de pubertad precoz en la familia.

A la exploración el paciente presenta un peso de 36,800 kgs y una talla de 144,6 cms, vello en labio superior y genitales externos en estadio III de Tanner<sup>2</sup> (Fig. 7). El pene tiene un tamaño de 10x3 cm, y las bolsas están pigmentadas y rugosas. El testículo derecho tiene un volumen de 8 ml, de consistencia dura al tacto y el testículo izquierdo tiene un volumen de 4 ml, de consistencia normal. (Fig. 7)



**FIGURA 7.** Genitales externos del paciente del caso 2. Obsérvese el vello púbico incipiente, el tamaño del pene, y el mayor tamaño de la bolsa escrotal derecha, que configuran un estadio III de Tanner.

En la Rx del carpo se aprecia una edad ósea de 13 años según el método de Greulich y Pyle<sup>3</sup> (Fig. 8) y en la ecografía testicular se ve tumoración testicular derecha, nodular, sólida, hipoeocogénica, bien delimitada de unos 1,4 cms de diámetro (Fig. 9). Los marcadores tumorales,  $\alpha$ -Fetoproteína y  $\beta$ -HCG, fueron normales. La testosterona presentaba un valor normal de 3,40 ng/ml para un varón adulto<sup>4</sup>. La androstendiona tenía un valor de 7,4 ng/ml (0,5-3,1)

Se decide practicar orquiectomía inguinal, con disección del cordón hasta el anillo inguinal profundo (Fig. 10). Puede observarse en la pieza operatoria, una zona de color pardusco, bien delimitada que corresponde con la tumoración (Fig. 11). El resultado AP fue de tumoración de células de Leydig.

## DISCUSIÓN

El tumor de células de Leydig, es una patología rara que supone del 1 al 3% de los tumores testiculares. Deriva de las células de Leydig del estroma, y es el más frecuente de los tumores testiculares no germinales. Aunque afecta a varones de todas las edades, presenta dos picos de máxima incidencia, uno con predominio en niños mayores de 4 años y otro con predominio en adultos en la 3ª - 4ª década<sup>5</sup>. Aunque tradicionalmente se describe como un tumor no relacionado con patología testicular previa (Criptorquidia), se han descrito casos de asociación con la misma<sup>6</sup>, con el síndrome de Klinefelter y con la esclerosis tuberosa<sup>5</sup>.



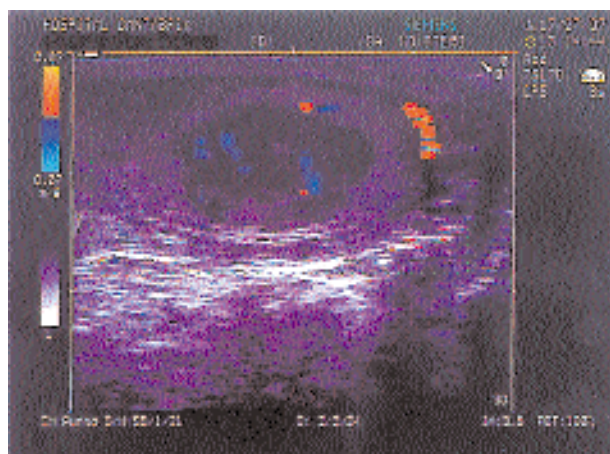
**FIGURA 8.** Radiografía del carpo del paciente, con una edad ósea correspondiente a 13 años.

El comportamiento de este tipo de tumores es mayoritariamente benigno, aunque en un 10% de los casos, y siempre en adultos, los tumores de células de Leydig son malignos, siendo el único criterio absoluto la presencia de metástasis<sup>7</sup>. Se han propuesto una serie de hallazgos morfológicos orientativos de malignidad, como son:

- Tumores grandes
- Marcada anaplasia celular
- Mitosis frecuentes o atípicas
- Margen infiltrante
- Necrosis
- Invasión linfática y/o de vasos sanguíneos
- Aneuploidía del DNA en la citometría de flujo,

frente a la diploidía en los tumores benignos.

Recientemente McCluggage et al<sup>8</sup>, en un análisis retrospectivo de 20 casos de tumores de células de Leydig (3 de ellos malignos y otro con hallaz-



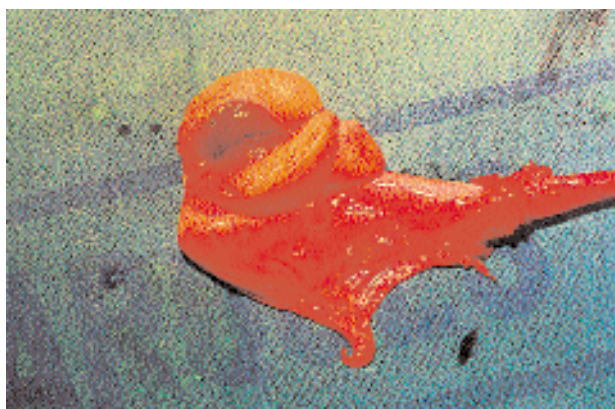
**FIGURA 9.** Eco-doppler testicular, en la que puede apreciarse nódulo hipoeicoico central, bien delimitado, con flujo en su interior, sugestivo de tumoración testicular.



**FIGURA 10.** Teste derecho y cordón espermático, antes de proceder a la extirpación del mismo.

gos morfológicos de malignidad), observaron que estos cuatro tumores, cumplían los requisitos anteriormente expuestos. Además en tres de los cuatro tumores se podía observar un alto índice





**FIGURA 11.** *Pieza de orquitectomía. Puede observarse la tumoración como una zona pardusca situada en la zona central del testículo.*

del marcador de proliferación celular MIB1 (20-50%) y 2 presentaban una alta expresión de proteína p53 (50% de tinción nuclear con el anticuerpo monoclonal DO-7). La conclusión de su trabajo es que el tamaño tumoral, el alto índice mitótico, la presencia de necrosis y de invasión vascular, son factores importantes para predecir el comportamiento maligno de los tumores de células de Leydig, y que además se puede añadir un valor pronóstico adicional si se objetiva el índice MIB1 y se realiza citometría de flujo. La acumulación de proteína p53 a través de mutaciones u otros procesos, puede tener importancia en la progresión maligna de este tipo de tumores.

La clínica de estos tumores depende de la edad de presentación. En niños, la sintomatología es la de una pseudopubertad precoz, con aumento de tamaño de los genitales externos, presencia de vello púbico, cambios en la voz y comportamiento agresivo como consecuencia del aumento de producción de testosterona<sup>5,7,9</sup>. Así sucedió en nuestro paciente, en el que su pediatra, junto con la madre, observó un comportamiento extraño, con hiperestimulación sexual y desarrollo precoz de los caracteres sexuales.

En el adulto pueden observarse síntomas de feminización, con ginecomastia, impotencia, disminución de la libido, oligozoospermia y signos atróficos en el testículo contralateral<sup>5,7,9-11</sup>, sintomatología provocada por el aumento relativo de los estrógenos. La explicación para este fenómeno viene dada por el aumento de actividad de la enzima Aromatasa en las células del tumor de Leydig, con lo que la testosterona se transforma

en estradiol, que a su vez bloquea las enzimas 17-hidroxilasa y 17-20 liasa, con lo cual se impide la conversión de progesterona en testosterona. Además el aumento de estradiol, por retroalimentación negativa, inhibe la secreción de FSH y LH<sup>9</sup>.

El tratamiento de los tumores de células de Leydig, es quirúrgico, practicándose habitualmente orquitectomía inguinal, si bien si existe un alto índice de sospecha y tras la realización de biopsia intraoperatoria, puede realizarse tumorrectomía, sobre todo en aquellos casos en los que el testículo contralateral presenta algún tipo de patología<sup>1</sup>. Los pacientes con tumores malignos, tienen mal pronóstico y suelen fallecer a los dos años de diagnosticarse la enfermedad metastásica. Este tumor responde mal a la radio y quimioterapia, y en una serie de 32 tumores de estas características la respuesta observada a diversos regímenes quimioterápicos fue escasa<sup>5</sup>. De todas formas, también se han publicado casos con buena respuesta a quimioterapia como el presentado por Rodrigo Guanter et al<sup>12</sup>, con desaparición de las lesiones hepáticas tras administración de 4 ciclos de Bleomicina Etopósido y Cisplatino.

El control de este tipo de pacientes ha de ser periódico, con ecografía del teste contralateral y Rx de Tórax trimestral, TAC en el último control trimestral y posteriormente control anual<sup>12</sup>.

## REFERENCIAS

1. PONCE DE LEÓN ROCA J, ALGABA ARREA F, BASAS ARNAU LL, VILLAVICENCIO MAVRICH H. Tumor de células de Leydig del Testículo. *Arch Esp de Urol* 2000; **53**: 453-458.
2. BARRIGA BELTRÁN R, GÓMEZ LARA A, RAMÍREZ TORTOSA JA, TOLEDANO BUENO J, CERVERA HIDALGO A. Patología del desarrollo sexual. En Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas. Eds Brines Solanes J, Crespo Hernández M, Cruz Hernández M et al. Ediciones Norma 1997; **1**: 887-900.
3. GREULICH WW, PYLE SI. Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist. Eds Greulich WW y Pyle SI. Stanfrod University Press 1950.
4. ARGENTE J, HERVÁS F, BARRIOS V, POZO J, MUÑOZ MT, GONZÁLEZ S, PÉREZ-MÉRIDA MC, HERNÁNDEZ M. Valores normales de glucurónido de 3 - androstanodiol, proteína transportadora de los esteroides sexuales, testosterona total, testosterona libre, estradiol, 4 - androstendiona y 17 - hidroxiprogesterona en la infancia, adolescencia y época adulta en ambos sexos: modificaciones en función de la edad y el sexo. *Endocrinología* 1993; **40**: 75-84.

5. KLEIN EA, LEVIN HS. NON-GERM CELL TUMORS OF THE TESTIS. EN UROLOGIC ONCOLOGY. EDS OESTERLING JE Y RICHIE JP. W.B. Saunders Company 1997; 496-514.
  6. KIRSCH AJ, BASTIAN W, COHEN HL, GLASSBERG KI. Precocious puberty in a child with unilateral Leydig cell tumor of the testis following orchiopexy. *J Urol* 1993; **150**: 1483-1485.
  7. RICHIE JP. Neoplasias Testiculares en Urología de Campbell. Eds Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. Panamericana 1994; **2**: 1220-1262.
  8. MCCLUGGAGE WG, SHANKS JH, ARTHUR K, BENERJEE SS. Cellular poroliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. *Histopathology* 1998; **33**: 361-368.
  9. NAVARRO FJ, COZAR JM, NISTAL M, MARTÍNEZ-PIÑEIRO L, MORENO JA, JIMENEZ J, CISNEROS J, PEÑA DE LA J, MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA. Tumor de células de Leydig: presentación de tres nuevos casos de evolución benigna. *Arch Esp Urol* 1991; **44**: 145-150.
  10. BURGOS FJ, SANTONJA C, NAVÍO S, ALLONA A, MAGANTO E. Tumor de células de Leydig como hallazgo en el varón infértil. *Actas Urol Esp* 1986; **10**: 267-270.
  11. MELLOR SG, MCCUTCHAN JDS. Gynaecomastia and occult Leydig cell Tumour of the testis. *Br J Urol* 1989; **63**: 420-423.
  12. RODRIGO GUANTER V, SERRANO DURBA A, BELTRÁN ARMADA JR, BON BENETO F, PASTOR LENCE JC, SAN JUAN DE LAORDEN C. Tumor de células de Leydig; Presentación de dos casos. *Actas Urol Esp* 1999; **23**: 270-272.
- 

Dr. Miguel Angel Rado Velázquez  
Avda de Santander 6 A. Chalet 5  
Urbanización Las Camelias  
39600, Muriedas (Cantabria)

(Trabajo recibido el 15 diciembre de 2000)