

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG: PRESENTACIÓN DE OCHO CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

G. CRUCEYRA BETRIU, A. TEJIDO SÁNCHEZ, J.M. DUARTE OJEDA,
J.P. GARCÍA DE LA TORRE*, J.M. DE LA MORENA GALLEGO,
V. MARTÍNEZ SILVA, O. LEIVA GALVIS

*Servicio de Urología. *Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid.*

PALABRAS CLAVE:

Testículo. Tumor. Células de Leydig.

KEY WORDS:

Testicle. Tumor. Leydig cell.

Actas Urol Esp. 26 (1): 36-40, 2002

RESUMEN

El tumor de células de Leydig es el más frecuente de los tumores no germinales de testículo, perteneciendo al grupo de los tumores del estroma gonadal especializado. Su incidencia es baja, ya que representa el 1-3% del total de las neoplasias testiculares. Puede manifestarse mediante alteraciones endocrinas debido a su capacidad para secretar hormonas.

Presentamos nuestra serie de ocho casos con la descripción de sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos, así como la evolución de los mismos. Asimismo realizamos una revisión de la literatura sobre este raro tumor testicular.

ABSTRACT

Leydig cell tumor is the most frequent non-germ cell tumors of testis, included in the group of specialized gonadal stromal neoplasms. It has a low incidence, accounting for 1-3% of testicular neoplasms. This tumor is characterized by its endocrine manifestations, due to the tumor's capacity to secrete hormones.

We report eight cases, including the description of their clinical, diagnosis and therapeutic features, as well as their follow-up. We also make a review of the literature about this rare testicular tumor.

Los tumores de células de Leydig o de las células intersticiales representan aproximadamente el 3% del total de las neoplasias testiculares, siendo el más frecuente de los tumores del estroma gonadal¹. La mayoría de ellos se presentan entre los 20 y los 60 años, aunque una cuarta parte se han descrito en prepúberes². La forma clínica de presentación más frecuente es la aparición de masa testicular, y en un 20% de los casos se encuentran manifestaciones endocrinas, con

feminización en el adulto y pubertad precoz en el niño. Sólo un 10% tienen evolución maligna, siendo siempre benignos en la edad pediátrica³.

PACIENTES Y MÉTODO

Realizamos una revisión de nuestra serie de tumores no germinales de testículo durante los años 1985-2000, encontrando entre ellos ocho tumores de células de Leydig. En la revisión de las historias clínicas valoramos una serie de parámetros: edad al

diagnóstico, forma de presentación, antecedentes de patología testicular, método diagnóstico, estudio hormonal, patrón histológico, tratamiento y evolución posterior.

RESULTADOS

Un total de ocho pacientes han sido diagnosticados de tumor de células de Leydig en nuestro centro entre los años 1985-2000, lo que supone el 2,8 % del total de los tumores testiculares durante dicho periodo. La edad media fue de 33,5 años, con un rango entre 8 y 60. El motivo de consulta fue aumento del tamaño testicular en dos casos y hallazgo incidental ecográfico en otros cuatro: en dos de ellos a raíz de estudio de subfertilidad y en los otros dos pacientes durante el seguimiento de testículos criptorquídicos (uno de ellos con criptorquidia bilateral y en el otro se detectó el tumor en el testículo contralateral al criptorquídico). Finalmente dos pacientes debutaron con manifestaciones endocrinas: uno fue un niño de 8 años que consultó por pubarquia y el segundo un joven de 26 años con ginecomastia bilateral, que no presentaba otros signos de feminización (Fig. 1).

El método diagnóstico de imagen empleado en todos ellos fue la ecografía, siendo el patrón ecográfico predominante el de lesión hipoecogénica, excepto en uno en el cual se objetivó un nódulo focal con áreas hiperecogénicas. En dos casos se apreció pequeño hidrocele reactivo. En tres pacientes el testículo afectado fue el izquierdo y en los otros cinco el derecho.

El patrón hormonal se encontró alterado en dos pacientes, precisamente aquellos que debutaron con clínica endocrina: elevación de la testosterona y la dehidroepiandrosterona-sulfato en el niño con pseudopubertad precoz, y niveles por encima de lo normal de prolactina y estradiol en el paciente con ginecomastia. La alfa-fetoproteína y la β -HCG fueron normales en todos los casos.

El tamaño del tumor osciló entre 0,65 y 6 cm de diámetro máximo, con una media de 2,1 cm. En todos los casos el estudio histopatológico demostró la presencia de una neoformación bien delimitada, circunscrita al parénquima testicular, excepto en un paciente en el que se constató invasión vascular. No se apreciaron cristales de Reinke en ninguno de ellos y sólo en uno se hallaron grados leves de atipia nuclear, estando ausente en el resto.

En siete pacientes el tratamiento fue orquiectomía radical por vía inguinal y en el caso pediátrico se llevó a cabo una tumorectomía. El tiempo medio de seguimiento fue de 51 meses, con un rango de 1 y 108 meses, no objetivándose metástasis en ninguno de ellos. Del total de la serie sólo ha fallecido un paciente, debido a un carcinoma epidermoide de pulmón a los 5 años de la orquiectomía.

En cuanto a los casos que debutaron con clínica endocrina, la pubarquia regresó tras la extirpación del tumor, así como las alteraciones hormonales, en el niño que debutó con esta manifestación, presentando un desarrollo puberal normal tras un seguimiento de siete años. En el caso del joven con ginecomastia bilateral, ésta sólo ha regresado parcialmente dos años después de la orquiectomía, a pesar de que los valores de prolactina y estradiol recuperaron sus valores normales. De los dos pacientes que consultaron por subfertilidad, uno no presentó mejoría en el seminograma, no logrando descendencia, y el otro se perdió para el seguimiento (Tabla I).

DISCUSIÓN

El tumor de células de Leydig representa entre el 1-3% del total de los tumores de testículo^{2,4}, siendo en nuestro centro la incidencia del 2,8%. La edad de aparición más frecuente oscila entre los 20 y 60 años, correspondiendo aproximadamente una cuarta parte a la edad pediátrica², con la peculiaridad de que en este grupo no se han descrito casos de malignidad¹. La mayoría de los casos son unilaterales, aunque entre el 3 y 9% (según las series) pueden ser bilaterales⁵. No parece tener relación con la criptorquidia², aunque existe controversia al respecto³, con autores que sí lo consideran un factor predisponente⁵. En nuestra revisión se encontró tumor en un teste criptorquídico y en el otro caso de criptorquidia el teste ascendido era el normal, hallándose la neoplasia en el testículo contralateral.

La forma de presentación más frecuente es la de masa testicular palpable², sin embargo en nuestra serie lo más frecuente fue el diagnóstico incidental ecográfico. Debido a sus manifestaciones endocrinas, este tumor debe ser tenido en

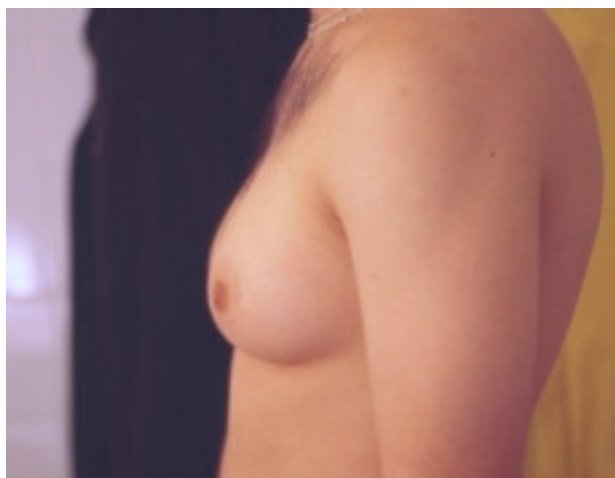


FIGURA 1. Varón de 26 años con ginecomastia bilateral secundaria a tumor de Leydig.

cuenta para el diagnóstico diferencial de muchas disfunciones endocrinas, tanto del niño como del adulto⁴. Dichas manifestaciones varían según la edad: en prepúberes van a consistir en signos de pseudopubertad precoz isosexual, incluyendo aumento del tamaño peniano, pubarquía, cambio de voz y en un 10% de los casos se acompaña de ginecomastia⁶. Los efectos virilizantes de estos tumores se deben a un exceso de secreción androgénica, principalmente de testosterona y ocasionalmente androstendiona y dehidroepiandrosterona⁶; mientras que la producción de 17-cetoesteroides puede estar o no elevada². En el caso pediátrico se encontraron niveles elevados de testosterona y dehidroepiandrosterona. En el

adulto se puede objetivar clínica endocrina en el 20-40% de los pacientes^{5,6}, consistiendo ésta en signos de feminización, siendo la ginecomastia el más frecuente (15% de los casos), caracterizándose por ser típicamente bilateral, sincrónica e indolora⁵. El rango de duración de la ginecomastia varía entre 6 meses y 10 años, siendo la media de 3 años, pudiendo preceder a la detección de la masa testicular². Otros síntomas de feminización comprenden pérdida de libido, impotencia e infertilidad. La feminización se ha intentado explicar de diferentes maneras: las células tumorales producirían estrógenos directamente (como se ha demostrado con la medición de estradiol plasmático en vena espermiática de estos pacientes)⁴ o bien secretarían hormonas esteroideas con capacidad de convertirse en estrógenos en órganos diana. Otra teoría postula que el principal determinante del efecto hormonal sería el desbalance entre estrógenos y andrógenos circulantes⁶. Por lo tanto, en el adulto podemos encontrar aumento del estradiol y/o descenso de la testosterona sérica, con incremento en la excreción urinaria de 17- cetoesteroides. Respecto a las hormonas hipofisarias, la FSH y LH plasmáticas suelen estar disminuidas⁷, aunque existen casos en que se encuentran aumentadas o normales³. En el paciente con ginecomastia se hallaban elevadas la prolactina y el estradiol, siendo la testosterona, la FSH y la LH normales.

TABLA I

EDAD, CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS, TIPO DE CIRUGÍA Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO

| Paciente | Edad | Ecografía | Cirugía | Seguimiento |
|----------|------|----------------------|---------------------------------------|-------------|
| Nº 1 | 35 | 2 cm | Orquiectomía izqda | 1 mes |
| Nº 2 | 38 | 0,7 cm, hipoeicoica | Orquiectomía dcha + pexia teste izqdo | 48 meses |
| Nº 3 | 8 | 0,5 cm, hipoeicoica | Tumorectomía teste izqdo | 72 meses |
| Nº 4 | 32 | 3,3 cm, hipereicoica | Orquiectomía dcha | 108 meses |
| Nº 5 | 60 | 6 cm | Orquiectomía izqda | 60 meses |
| Nº 6 | 31 | 0,8 cm, hipoeicoica | Orquiectomía dcha | 48 meses |
| Nº 7 | 26 | 2,3 cm, sólida | Orquiectomía dcha | 48 meses |
| Nº 8 | 38 | 2 cm, hipoeicoica | Orquiectomía dcha | 72 meses |

El método diagnóstico más empleado es la ecografía, siendo el patrón ecográfico inespecífico, predominando el de una masa bien delimitada hipocogénica o heterogénea⁸. Ocasionalmente la Resonancia Magnética es capaz de visualizar tumores de Leydig no detectados en el estudio ultrasonográfico², presentándose en los estudios de Resonancia Magnética como una lesión bien circunscrita, homogénea o ligeramente inhomogénea, iso-hipointensa en T1 y marcadamente hipointensa en T2. Sin embargo, estas características no permiten diferenciarlo de otros tumores testiculares, lo que convierte a esta prueba en un método de imagen muy sensible pero poco específico⁸.

Los tumores de células de Leydig suelen estar bien delimitados, circunscritos al parénquima testicular y de un tamaño menor de 5 cm en el 85% de los casos⁶. Histopatológicamente estas neoplasias están compuestas de células poligonales, con núcleo central esférico, pequeño nucleolo, y citoplasma granular eosinofílico. En un 30% de los casos se encuentran cristales de Reinke y en un 20% pigmento lipocrómico citoplasmático¹ (Fig. 2).

Como hemos comentado anteriormente el 10% de estos tumores son malignos, siendo el único criterio absoluto de malignidad la presencia de metástasis, presentándose éstas por orden de frecuencia en: ganglios linfáticos retroperitoneales e inguinales (68%), pulmón (45%), hígado (45%) y hueso (27%)⁵. Cheville et al.⁹ concluyen en su estudio sobre 30 tumores de Leydig (23 benignos y 7 malignos), que las siguientes características histológicas son predictivas de metástasis:

- Necrosis tumoral.
- Invasión angiolinfática.
- Actividad mitótica > 5 por 10 campos de gran aumento.
- Atipia nuclear.
- Crecimiento infiltrativo.
- Invasión más allá del testículo.
- Aneuploidía del ADN.
- Aumento de la actividad del MIB-1 (Ki-67).

Éstos son, sin embargo, criterios relativos de malignidad. El comportamiento maligno se suele dar en pacientes de mayor edad (5ª y 6ª década de la vida)¹⁰, y el tamaño del tumor suele ser mayor de 5 cm¹, siendo la supervivencia media en estos pacientes de dos a tres años. En nuestra serie

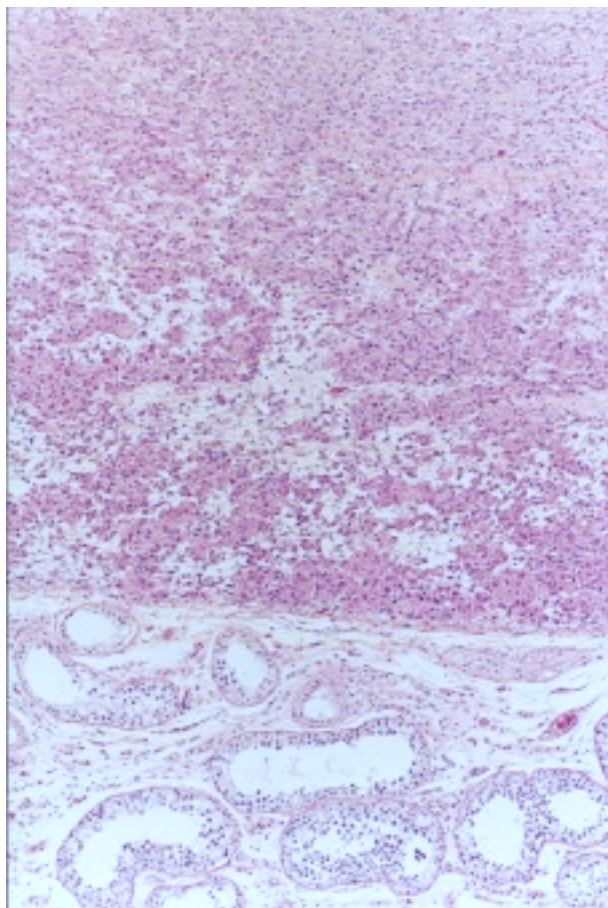


FIGURA 2. Túbulos seminíferos rechazados por tumor de células de Leydig.

todos los tumores tuvieron una evolución benigna, a pesar de que en un paciente de 60 años el tumor tenía un diámetro máximo de 6 cm y en el estudio anatomopatológico se objetivó invasión vascular.

El tratamiento de elección es la orquiectomía radical inguinal, aunque algunos autores proponen la exéresis local en prepúberes, dado el comportamiento benigno de este tipo de neoplasia¹¹. Esta fue la conducta seguida en nuestros pacientes, realizándose orquiectomía radical en todos los adultos y tumorectomía en el caso pediátrico. En la edad adulta se justifica la orquiectomía radical como tratamiento de primera elección dada la dificultad de distinguir clínica y ecográficamente si se trata de un tumor germinal (el 5% de éstos presentan ginecomastia)¹², así como la imposibilidad de predecir el comportamiento futuro del mismo (se han descrito metástasis hasta 8 años después de la orquiectomía)⁵. Es por ello que el seguimiento

en este tipo de pacientes se debe realizar a largo plazo. En los casos de enfermedad diseminada el pronóstico es infausto, habida cuenta de que se trata de un tumor que presenta una pobre respuesta tanto a la radioterapia como a la quimioterapia. La radioterapia podría tener su utilidad en aliviar los síntomas derivados de las metástasis óseas⁷. Los agentes quimioterápicos más utilizados son la vincristina, actinomicina, ciclofosfamida y adriamicina¹², así como el mitotane⁶. La linfadenectomía retroperitoneal primaria no ha tenido efecto profiláctico en los casos publicados^{10,12}, existiendo controversia al respecto, debido fundamentalmente a que los pacientes con enfermedad diseminada mueren en los 3 primeros años del diagnóstico del tumor, independientemente del tratamiento elegido¹².

REFERENCIAS

- CHEVILLE JC: Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. *Urol Clin North Am* 1999; **26 (3)**: 602-609.
- RICHIE JP: Neoplasms of the testis. En: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, (editores). *Campbell's Urology*. 7 ed. Philadelphia: Saunders Co 1998: 2.439-2.440.
- PONCE DE LEÓN ROCA J, ALGABA ARREA F, BASAS ARNAU L, VILLAVICENCIO MAVRICH H: Tumor de células de Leydig del testículo. *Arch Esp Urol* 2000; **53 (6)**: 453-458.
- HITA VILLAPLANA G, HITA ROSINO E, LÓPEZ CUBILLANA P, ASENSIO EGEA L, SERVER PASTOR G, GÓMEZ GÓMEZ G: Tumor de células de Leydig. Comentarios sobre cinco casos. *Actas Urol Esp* 1994; **18 (9)**: 880-884.
- KIM I, YOUNG RH, SCULLY RE: Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985; **9 (3)**: 177-192.
- DILWORTH JP, FARROW GM, OESTERLING JE: Non-germ cell tumors of testis. *Urology* 1991; **37 (5)**: 399-417.
- CUERVO PINNA C, RODRÍGUEZ RINCÓN JP, ABENGOZAR GARCÍA-MORENO A, CABELLO PADIAL J, MURILLO MIRAT J, CABALLERO GÓMEZ M: Tumor de células de Leydig. *Arch Esp Urol* 1998; **51 (5)**: 480-482.
- TAMAYO RUIZ JC, RODRÍGUEZ DE BETHENCOURT F, HONTORIA BRISO JM, SÁNCHEZ CHAPADO M, MARTÍNEZ FERNÁNDEZ V, VIAÑO J: Tumor testicular de células de Leydig. Presentación de un caso con imágenes por resonancia magnética. *Arch Esp Urol* 1998; **51 (9)**: 928-931.
- CHEVILLE JC, SEBO TJ, LAGER DJ, BOSTWICK DG, FARROW GM: Leydig cell tumor of the testis. A clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998; **22 (11)**: 1.361-1.367.
- JIMÉNEZ LÓPEZ-LUCENDO N, FERNÁNDEZ DURÁN A, MARTÍN GARCÍA C, FERNÁNDEZ GÓMEZ J, MARTÍN DÁVILA F: Tumor maligno de células de Leydig. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol* 1999; **52 (2)**: 174-177.
- 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 (3)**: 270-272.
- WEGNER HE, DIECKMANN KP, HERBST H, ANDRESEN R, MILLER K: Leydig cell tumor- comparison of results of radical and testis-sparing surgery in a single center. *Urol Int* 1997; **59**: 170-173.

Dr. G. Cruceyra Betriu
Pasaje del Saceral, 13
28034 Madrid

(Trabajo recibido el 29 mayo de 2001)