

# Tumor de Sertoli variante célula grande calcificante asociado a síndrome de Peutz-Jeghers

## Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor Associated with Peutz-Jeghers Syndrome

José Tovar<sup>1,2</sup>, Oscar Messa<sup>1</sup>, Sandra Chinchilla<sup>1</sup>, Alfredo Romero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

<sup>2</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C., Colombia

### Resumen

El tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes (TCSCCG) es una neoplasia testicular muy rara, con 60 casos descritos en todo el mundo; en Latinoamérica y Colombia son escasos los casos reportados en la literatura. Esta neoplasia se origina en el estroma gonadal/cordones sexuales, y, en general, tiende a mostrar un comportamiento biológico benigno. Se piensa que estos tumores tienen características de presentación diferente, dependiendo de si se presentan en el contexto de un síndrome congénito complejo, en cuyo caso tienden a ser bilaterales y multifocales, en contraposición a los no asociados a síndromes, que tienden a ser unilaterales y focales. El estudio de inmunohistoquímica es fundamental para el diagnóstico; en especial, para diferenciar estos tumores de neoplasias germinales. Se reportan en esta investigación tres casos de esta neoplasia, uno de ellos asociado al síndrome de Peutz-Jeghers, y haciendo énfasis en los criterios histológicos para definir malignidad.

**Palabras clave:** Neoplasia, tumor de células de Sertoli, síndrome de Peutz-Jeghers, inmunohistoquímica.

### Abstract

The large cell calcifying Sertoli cell tumor (LCCSCT) is a very rare testicular tumor with 60 cases reported worldwide; in Latin America and Colombia, few cases are reported in the literature. This neoplasm originates in the gonadal stromal/sex cord, and, in general, tends to display benign biological behavior. It is thought that these tumors may display differing characteristics: depending upon whether they occur in the context of a complex congenital syndrome, in which case they tend to be bilateral and multifocal; as opposed to those not associated with syndromes, which tend to be unilateral and focal. Immunohistochemical study is essential for diagnosis, in particular, to differentiate these tumors from germ cell tumors. This study reports on three cases of this tumor—one associated with Peutz-Jeghers Syndrome—and emphasis is given to histological criteria to define malignancy.

**Key words:** Neoplasm, Sertoli cell tumor, Peutz-Jeghers syndrome, immunohistochemistry.

### Correspondencia:

José Tovar-Bobadilla, Grupo de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la salud, Hospital San José, Bogotá, Colombia.  
Correo electrónico: tovarleo01@hotmail.com

Fecha de recepción: 29 de octubre del 2010. Fecha de aprobación: 15 de febrero del 2011

## Introducción

Los tumores que se originan a partir de las células de Sertoli son un subgrupo raro de tumores de los cordones sexuales que constituyen menos del 1% de todos los tumores testiculares. El tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes (TCSCCG) es una variante específica y muy rara de las neoplasias de células de Sertoli, con tan sólo unos 60 casos reportados en la literatura; el primer caso fue descrito en 1980 por Proppe y Scully (1-3).

El TCSCCG puede ocurrir en hombres fenotípicamente normales, o puede estar asociado a desórdenes hormonales o genéticos, como el síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de Carney (4).

Histológicamente, este tipo de tumor puede ser benigno o maligno. Puede desarrollarse en cualquier edad, pero los casos de pacientes con formas benignas tienden, en general, a presentarse en pacientes que están en la adolescencia (5). Los tumores benignos tienden a ser multifocales y bilaterales, y los malignos, solitarios y unilaterales (1,5).

En Latinoamérica y Colombia son muy pocos los casos reportados en la literatura (2,3). El interés del presente estudio es reportar tres casos de TCSCCG (uno de ellos, bilateral y asociado a síndrome de Peutz-Jeghers), haciendo énfasis en su comportamiento biológico y sus diagnósticos diferenciales.

### Descripción de casos

#### Caso número 1

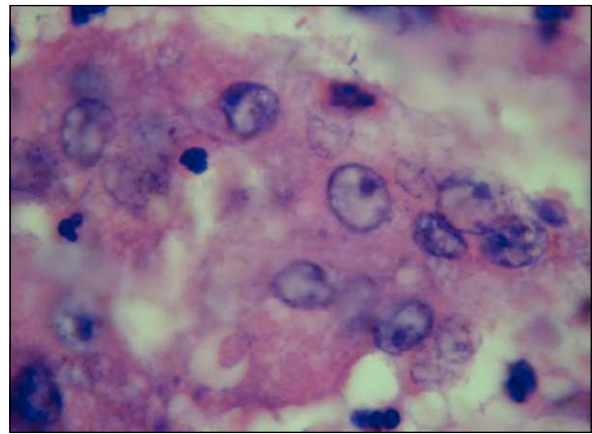
Paciente masculino de 13 años de edad con antecedente referido de síndrome de Peutz-Jeghers, confirmado mediante estudio genético por mutación del gen *STK-11*, y quien había debutado con máculas hiperpigmentadas faciales, labiales y en la mucosa bucal, asociadas a múltiples pólipos hamartomatosos intestinales, gástricos y colónicos, resecados en múltiples ocasiones. Antecedentes referidos de poliposis intestinal en su abuelo paterno, melanosis labial en su padre y su hermano mayor, también diagnosticado de síndrome de Peutz-Jeghers.

A la enfermedad actual el paciente refería presencia de masas testiculares bilaterales de 3 meses de evolución. La valoración ecográfica testicular mostró múltiples nódulos intraparenquimatosos bilaterales con presencia de calcificaciones. El paciente es llevado

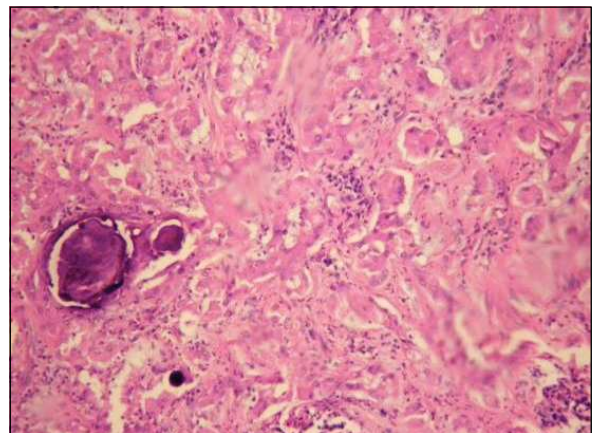
a cirugía, con estudio intraoperatorio por congelación que fue reportado como tumores sólidos calcificantes multifocales bilaterales, sugestivos de un tumor del estroma/cordones sexuales, y probable tumor de Sertoli/Leydig.

Macroscópicamente, los testículos del paciente evidenciaban múltiples nódulos de color amarillón-ocre, bilaterales, con áreas firmes, calcificadas (el mayor medía hasta 1 cm de diámetro). No se evidenciaba extensión extratesticular.

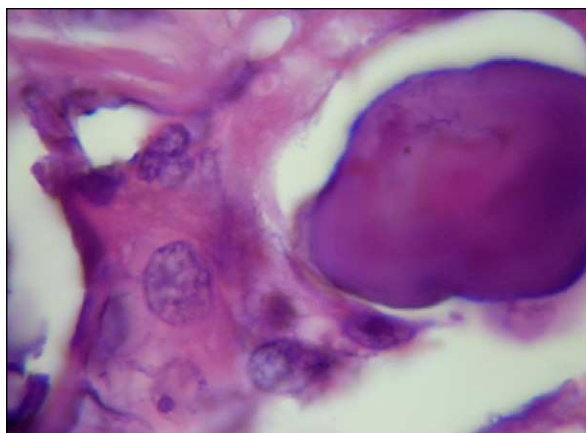
El estudio microscópico evidenciaba tumores de rasgos histológicos similares, caracterizados por una proliferación de células grandes, de aspecto epitelioide, con citoplasma eosinofílico y núcleos excéntricos con cromatina vesiculosa (figura 1); la mayoría de ellos, con nucléolo prominente acompañado de múltiples calcificaciones basofílicas individuales y confluentes (figura 2).



**Figura 1 (a).** Las células tumorales muestran núcleos de cromatina vesiculosa y nucléolo prominente (H&E 100x con aceite de inmersión).

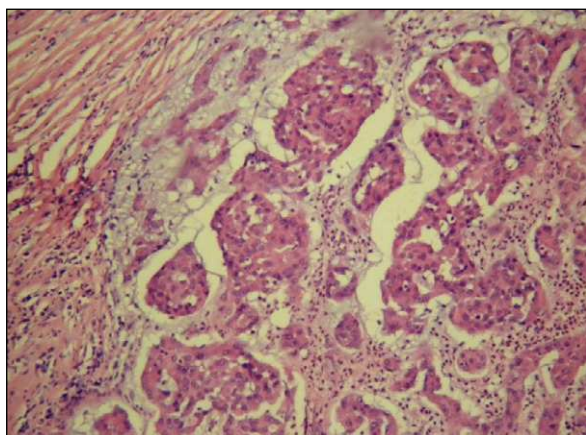


**Figura 1(b):** Observe las células tumorales y focos de calcificación. (H&E 4x)



**Figura 2:** Visualícese la célula de Sertoli tumoral adyacente a la calcificación (H&E 100X con aceite de inmersión).

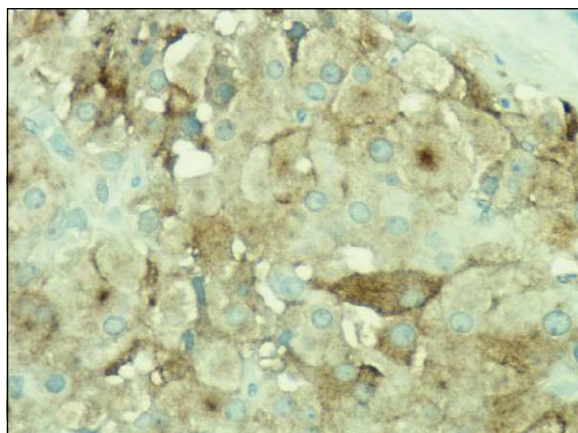
Las células tumorales se disponían en cordones, nidos, túbulos y trabéculas, sobre un estroma laxo, con focos mixoides (figura 3). No se identificaron mitosis, así como, tampoco, necrosis, invasión vascular, compromiso de la albugínea ni extensión extratesticular. Se identificó crecimiento tumoral dentro de los túbulos seminíferos. Los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para alfa-inhibina (figura 4), vimentina, proteína S-100, calretinina (figura 5) y Melan-A.



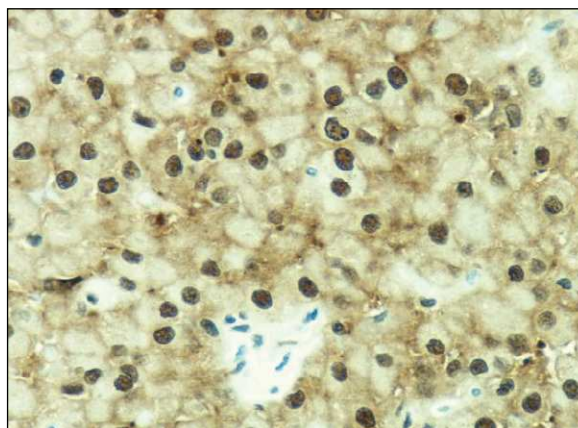
**Figura 3.** Se reconocen cordones y trabéculas de células tumorales sobre un fondo mixoide (H&E 4x)

Había focal reactividad para citoqueratinas. La fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), CD117, CD30, la Alfa-Feto Proteína (AFP) y la hormona coriónica gonadotrópica (HCG) fueron negativas. Los aspectos más relevantes del estudio de inmunohistoquímica están referidos en la tabla 1.

Con todos los hallazgos descritos se hizo diagnóstico de un TCSCCG variante calcificante, his-



**Figura 4.** Células tumorales positivas para alfa-inhibina (40x)



**Figura 5.** Reactividad nuclear para calretinina (40x)

tológicamente benigno, multicéntrico y bilateral testicular.

### **Caso número 2**

Paciente masculino de 28 años de edad con sensación de masa a la palpación testicular, de 4 meses de evolución. Al estudio ecográfico testicular mostraba una masa hipoeoica, intraparenquimatosa, de 1,5 cm de diámetro, con calcificaciones.

El paciente es llevado a orquidectomía radical con presencia de un nódulo amarillo, firme, bien delimitado, de 1,8 cm de diámetro en el parénquima testicular. No se identificaron otras lesiones ni extensión extratesticular.

Microscópicamente, se identificaba un tumor compuesto por cordones y trabéculas de células grandes, de citoplasma amplio, eosinófilo, que daba una apariencia "hepatoide", con atipia nuclear de ligera a moderada, y numerosas calcificaciones basófilas dispersas. No había compromiso vascular,



como tampoco invasión de la albugínea ni extensión extratesticular.

El estudio de inmunohistoquímica fue positivo para alfa-inhibina, vimentina, proteína S-100, calretinina y Melan-A. PLAP, CD117, CD30, AFP y HCG fueron negativas. Así mismo, se realizó antígeno hepatocitario (Hepatocyte), que fue negativo. La lesión fue diagnosticada como un TCSCCG variante calcificante, histológicamente benigno.

**Tabla 1.** Panel de anticuerpos utilizados

Anticuerpo	Clon	Dilución	Casa comercial
Alfa-inhibina	R1	1:30	Biogenex
Calretinina	DAKCALRET1	1:100	DAKO
Melan-A	A103	1:50	Biogenex
CD 10	56C6	1:100	Novocastra
Citoqueratinas	AE1AE3	1:100	DAKO Cytomation
Vimentina	V-9	1:200	Novocastra
S-100	4C4.9	1:50	Neomarkers
PLAP	8A9	1:40	DAKO
CD117	P145CKIT	1:400	DAKO
CD30	IG12	1:40	Novocastra
AFP	Alpha1-fetoprotein	1:400	DAKO
HCG	M94138	1:200	Biogenex
CEA	11-7	1:50	DAKO
Hepatocyte	OCH1E5	1:25	DAKO
Ki67	MIB-1	1:25	DAKO

### Caso número 3

Paciente masculino de 16 años de edad con sensación de masa a la palpación testicular, y quien en consulta médica evidencia masa de 1 cm en el testículo derecho. La ecografía testicular evidenció una lesión nodular, bien circunscrita, intraparenquimatosa, de 1 cm de diámetro, con calcificaciones difusas.

El paciente es llevado a orquidectomía radical con presencia de una masa firme, blanco-amarillenta, esclerótica, de 1,2 cm de diámetro en el parénquima testicular. No se identificaron otras lesiones ni extensión extratesticular.

Microscópicamente, se identificaba un tumor constituido por nidos, sábanas y formaciones pseudoglandulares de células grandes de citoplasma finamente granular, con ocasionales depósitos de pigmento de lipofusina. Los núcleos eran ovoides, de cromatina vesiculosa, y algunos, con múltiples nucléolos. No se observó angioinvasión, así como tampoco mitosis, necrosis, anaplasia, in-

vasión de la túnica albugínea ni extensión extraparenquimatosa.

Se practicó inmunohistoquímica, que mostró reactividad de las células tumorales para alfa-inhibina, vimentina, calretinina y Melan-A, con un Ki67 del 2%. Hubo una muy focal positividad para CEA. PLAP, CD117, CD30, AFP y HCG fueron negativas. Se hizo diagnóstico de TCSCCG variante calcificante, histológicamente benigno.

## Discusión

En 1980 Proppe y Scully describieron una variante de tumor testicular de histología característica, la cual, en su opinión, derivaba histogenéticamente de las células de Sertoli, por su tendencia a formar túbulos y a crecer dentro de los túbulos seminíferos preexistentes. Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales posteriores confirmaron dicho origen (6,7).

El TCSCCG puede ser esporádico, pero ocurre también como parte del síndrome de Peutz-Jeghers o del síndrome de Carney (8). Las presentaciones esporádicas ocurren en el 60% de los casos, mientras que el 40% de los casos restantes están asociados a síndromes genéticos o trastornos endocrinos (5). Los síntomas endocrinos incluyen pubertad precoz y ginecomastia, y están presentes en la mayoría de los casos.

En contraste con los tumores de células de Sertoli no específicos (NOS, para la clasificación de la Organización Mundial de la Salud —OMS—), la mayoría de pacientes con estos tumores son jóvenes y tienen una edad promedio de 16 años, con rangos de 2 a 38 años, y con un caso anecdótico, referido en un paciente de tan sólo 2 años de edad, inclusive. En la mayoría de los casos los tumores son histológicamente benignos, con un 20% de presentaciones malignas (8); sin embargo, es llamativa la asociación entre malignidad y una edad de presentación más tardía (promedio de 39 años, con rangos de 38 a 74 años).

El principal síntoma en todos los casos es una masa testicular. En los pacientes jóvenes la asociación a diferentes trastornos genéticos, como el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, la esclerosis tuberosa y la ginecomastia, es bastante habitual, y se trata de signos y síntomas que deben alertar al médico para descartar la posibilidad de este tumor.

Dada la elevada frecuencia del tumor como presentación asociada al síndrome de Carney, siempre se hace necesario el estudio cardiológico complementario, para descartar la posibilidad de un mixoma cardíaco, que puede, a su vez, causar una muerte súbita (9).

Los TCSCCG malignos no muestran, en general, asociaciones a trastornos genéticos; estos se extienden a los ganglios linfáticos retroperitoneales y, por vía hemática, a los huesos, el hígado y los pulmones. El vaciamiento linfático retroperitoneal es un procedimiento terapéutico estándar en las fases iniciales. Si el clínico reconoce que el paciente tiene el síndrome de Peutz-Jeghers o el síndrome de Carney, y los hallazgos ultrasonográficos muestran un tumor o tumores testiculares sólidos, multifocales, bilaterales asociados a las calcificaciones, se puede hacer virtualmente el diagnóstico de TCSCCG.

Los tumores benignos se limitan a los testículos, en contraposición a los malignos, que en la mayoría de los casos tienden a extenderse a los órganos vecinos. Los TCSCCG benignos son pequeños (0,8 a 2,3 cm), mientras que los malignos tienen un diámetro promedio de 5,4 cm (rango 2-15 cm) y pueden reemplazar completamente el parénquima testicular. Los focos de necrosis y la hemorragia son típicos de los TCSCCG malignos. El color varía del blanco al amarillo o al gris; en los tumores benignos, así como los tumores malignos, se identifican calcificaciones macroscópicas (9).

Microscópicamente, el tumor se caracteriza por su crecimiento en nidos, trabéculas, cordones y grupos celulares. Cerca del 50% de los tumores también crecen en los túbulos seminíferos. El estroma es laxo, mixoide o densamente colágeno. Las calcificaciones pueden ser focales o extensas, y en algunos casos presentan osificación, independientemente del comportamiento biológico del tumor.

Las células tumorales son grandes y redondas, u ocasionalmente, cuboidales o columnares, con citoplasma eosinófilo, ocasionalmente anfófilo, con citoplasma vacuolado (10,11). Las características que definen la malignidad están dadas por la presencia de 2 o más de las siguientes características histológicas: extensión extratesticular, diámetro mayor de 4 cm, más de 3 mitosis por 10 campos de alto poder, atipia nuclear significativa, necrosis e invasión vascular. Las extensas calcificaciones son casi patognomónicas de este tumor (10,11). Los 3

casos presentados en esta investigación fueron categorizados como benignos.

Los estudios de inmunohistoquímica son positivos en las células tumorales para vimentina, proteína S-100, calretinina, alfa-inhibina, Melan-A y CD10, tal como en los casos mencionados. La matriz extracelular es, en general, inmunorreactiva para colágeno tipo IV y laminina (12-14). El diagnóstico diferencial microscópico más importante se hace con tumores de células de Leydig (TCL), debido al aspecto de las células con abundante citoplasma eosinófilo, y que pueden confundirse en no pocas ocasiones con las células de Leydig.

En general, los TCL, comparados con los TCSCCG, muestran formación de tubos sólidos, ausencia de tumor intratubular y de calcificaciones, y la característica más propia del tumor, que es la presencia de los cristales de Reinke. Si bien la inmunohistoquímica es similar en ambos tumores, se describe la negatividad para las subunidades alfa y beta de la proteína S-100 en los TCL, mientras que los TCSCCG tienden a ser positivas (13).

Otros diagnósticos diferenciales incluyen los tumores de células germinales; sin embargo, en estos casos la inmunohistoquímica es sumamente útil, dada la negatividad para marcadores como PLAP, CD30, CD117 y AFP. Aunque muy raras, las metástasis testiculares son un evento para descartar en el abordaje histopatológico de este tipo de tumores. El tratamiento de elección es quirúrgico; no obstante, la radiación y la quimioterapia se han utilizado, con relativo éxito, en los casos no reseables (5).

En los 3 casos descritos los tumores presentaron un patrón histológico similar, caracterizado por cordones y trabéculas de células grandes, de citoplasma amplio eosinófilo, con una atipia nuclear de ligera a moderada, y numerosas calcificaciones basófilas dispersas.

Así mismo, estas células tumorales presentaron inmunorreactividad para alfa-inhibina, vimentina, proteína S-100, calretinina y Melan-A.

El paciente del caso número 1 tenía diagnóstico previo de síndrome de Peutz-Jeghers, confirmado mediante estudio genético por mutación del gen STK-11, lo cual se relaciona con la literatura descrita (1,8,9). En los otros dos casos no se contaba con tales estudios complementarios para realizar el diagnóstico de síndrome de Peutz-Jeghers. Es im-

portante, pues, enriquecer la literatura con estos casos, que son de rara presentación, y realizar toda la gama de estudios pertinentes, con el fin de descartar procesos complejos-sindromáticos; así mismo, es de vital importancia reconocer y describir las características histológicas e inmunohistoquímicas de este tumor, para así predecir su comportamiento y definir un tratamiento.

## Referencias

1. Proppe KH, Scully RE. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. *Am J Clin Pathol*. 1980;74:607-19.
2. Latiff A, Rach-Isla A. Tumor testicular de células de Sertoli de célula grande calcificante. *Urol Colomb*. 2003;12:59-62.
3. Aristi-Urista G, Bezzeri-Colonna M, González-Mena L, et al. Tumor calcificante de células grandes de Sertoli. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2005;68:24-30.
4. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:270-83.
5. Kratzner SS, Ulbright TM, Talcman A, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1271-80.
6. Pérez-Atayde AR, Núñez AE, Carroll WL, et al. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: an ultrastructural, immunocytochemical, and biochemical study. *Cancer*. 1983;51:2287-92.
7. Tetu B, Ro JY, Ayala AG. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of two cases. *Am J Clin Pathol*. 1991;96:717-22.
8. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al, editores. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
9. Mikuz G, editor. Clinical pathology of urologic tumors. London: Informa Healthcare; 2007.
10. Cano-Valdez AM, Chanona-Vilchis J, Domínguez-Malagón H. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of two cases. *Ultrastruct Pathol*. 1999;23:259-65.
11. Nogales FF, Andújar M, Zuluaga A, et al. Malignant large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. *J Urol*. 1995;153:1935-7.
12. Tanaka Y, Yamaguchi M, Ijiri R, et al. Malignant large cell calcifying Sertoli cell tumor with endocrine overactivity. *J Urol*. 1999;161:1575.
13. Sato K, Ueda Y, Sakurai A, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: comparative immunohistochemical study with Leydig cell tumor. *Pathol Int*. 2005;55:366-71.
14. Petersson F, Bulimbasic S, Sima R, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor: a clinicopathologic study of 1 malignant and 3 benign tumors using histomorphology, immunohistochemistry, ultrastructure, comparative genomic hybridization, and polymerase chain reaction analysis of the PRKAR1A gene. *Hum Pathol*. 2010;41:552-9.