

# Tumores de células de Leydig e ginecomastia

Fernando Carlos Afonso Vila, Rui Simeão Versos, Mário João Ribeiro Gomes, José La Fuente de Carvalho y Filinto Gomes Marcelo

*Serviço de Urologia do Hospital Geral de Santo António. Centro Hospitalar do Porto. Porto. Portugal.*

## RESUMO

**Objectivos:** Ginecomastia é o desenvolvimento benigno da mama no homem, frequentemente, por alterações fisiológicas ou idiopáticas e, com menor frequência, por patologia urológica tais como os tumores de células de Leydig. Avaliação da experiência do nosso Serviço.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo com revisão da nossa série de Tumores de Células de Leydig nos últimos 15 anos, com avaliação da prevalência e evolução da ginecomastia.

**Resultados:** Foram avaliados oito doentes com tempo de seguimento médio de 59,9 meses. Três deles apresentaram ginecomastia e nódulo testicular; tendo um doente realizado a mastectomia. Todos os doentes efectuaram orquidectomia radical sem sinais de progressão / recidiva de doença.

**Conclusão:** Os tumores de Células de Leydig são, maioritariamente, benignos. A ginecomastia é um sinal clínico que nos deve alertar para esta patologia. É necessário um seguimento a longo prazo pela possibilidade de recidiva tardia.

**Palavras chave:** Tumor células de Leydig. Ginecomastia. Disfunção endócrina.

## INTRODUÇÃO

A ginecomastia (fig. 1) resulta do desenvolvimento do componente glandular da mama no sexo masculino. É considerada fisiológica<sup>1</sup> no período neonatal, na puberdade e acima dos 60 anos.

Na presença de aumento do volume mamário, no homem, devem excluir-se outras patologias, tais como o carcinoma da mama masculina, a pseudo-gine-

necomastia (prevalente nos obesos, onde não existe a proliferação do tecido glandular da mama mas sim dos adipócitos), neurofibroma, lipoma ou quisto dermóide mamário. Em 50% dos casos a ginecomastia tem etiologia idiopática e resulta do excesso, absoluto ou relativo, de estrogéneos circulantes.

Além da etiologia idiopática, a ginecomastia pode estar presente em diferentes situações como:

- Terapêutica com antiandrogéneos, estrogéneos, espironolactona, isoniazida, digitálicos, esteróides anabolizantes, cimetidina, ranitidina, inibidores da protease, omeprazol, diazepam, antidepressivos tricíclicos, teofilina ou metildopa.

**Correspondência:** Dr. F. Carlos Afonso Vila.  
Rua Isolino Domingues da Silva, 220, 2.º E.  
4470-773 Vila Nova da Telha. Portugal.  
Correio electrónico: fernandovila1@gmail.com

## ABSTRACT

### **Leydig cell tumours and gynaecomastia**

**Objectives:** Gynaecomastia is the benign development of the male breast, mainly due to physiological or idiopathic conditions, and less often, to urological conditions, such as Leydig cell tumours. The authors present the experience of their Department.

**Material and methods:** Retrospective review of the Leydig cell tumours followed up in our department in the last 15 years. Prevalence and outcome of gynaecomastia were evaluated.

**Results:** Eight patients were evaluated with a mean follow up of 59.9 months. Three of them presented with gynaecomastia and a testicular mass; one ultimately underwent mastectomy. All underwent radical orchiectomy, with no signs of disease progression / relapse.

**Conclusion:** Leydig cell tumours are mostly benign. Gynaecomastia is one clinical sign that should alert us to this pathology. A long term follow-up is needed to prevent possible late relapse.

**Key words:** Leydig cell tumours. Gynaecomastia. Endocrine abnormalities.



Figura 1. Ginecomastia em adulto jovem.

- No Síndrome de Klinefelter e outros hipogonadismos.
- Insuficiência hepática, renal ou desnutrição.
- Neoplasia pulmão, fígado ou supra renal.
- Hipertiroidismo.
- Tuberculose.
- Tumor do testículo (3%).

Os primeiros tumores de células de Leydig (TCL) foram descritos por Sacchi em 1895. São uma patologia rara, com 480 casos publicados na literatura mundial. São a neoplasia do estroma testicular mais frequente (1 a 3% dos tumores de testículo), com maior prevalência nas crianças, dos 3 aos 9 anos e nos adultos dos 30 aos 60. Cursam por vezes associados à síndrome de Klinefelter. Em 3% casos são bilaterais.

Em 90% dos casos apresentam-se como uma massa testicular associada, ou não, a manifestações endócrinas (em 20 a 30% do total). Estes tumores têm um comportamento clínico benigno na maioria dos casos, mas em 10% dos casos metastizam, habitualmente, para os gânglios retroperitoneais, pulmão, fígado e osso.

Os TCL podem apresentar diversos padrões histológicos, embora, sejam frequentemente compostos por células poligonais com citoplasma eosinofílico abundante, de limites celulares bem definidos (fig. 2), tendo em 30 a 40% dos casos inclusões de cristais intracitoplasmáticos (cristais de Reinke).

São considerados sinais histopatológicos de malignidade: a presença de atipia citológica, índice mitótico superior a 3 por campo de grande ampliação, aneuploidia, expressão aumentada de MIB-1, necrose, sinais de invasão vascular, infiltração extra testicular ou tumores superiores a 5 cm. No entanto o único critério seguro é o aparecimento de metástases.

As manifestações endócrinas são variáveis e de acordo com a idade: androgenização precoce na infância e feminização na idade adulta<sup>2</sup>. A ginecomastia é o sinal mais proeminente nestes doentes. A sua etiologia não está completamente esclarecida, existindo várias con-

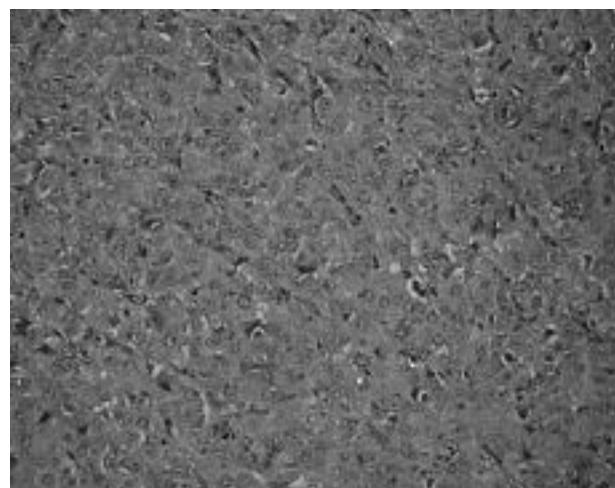


Figura 2. Tumor de células de Leydig – Células poligonais com abundante citoplasma eosinofílico.

siderações teóricas acerca deste assunto. A sua evolução pós tratamento é variável, sendo frequente a regressão espontânea.

Os autores relatam a experiência clínica do seu Serviço com esta síndrome.

## METODOLOGIA

Estudo retrospectivo dos doentes com TCL seguidos no Serviço de Urologia entre Janeiro de 1993 e Abril de 2008. Revisão da história clínica, estudo hormonal, terapêutica, seguimento e evolução da ginecomastia.

## RESULTADOS

Foram avaliados 8 doentes com idade média de  $33,0 \pm 9,5$  anos, um follow-up médio de  $59,9 \pm 72$  meses. Três tinham recorrido à consulta (tabela 1) por ginecomastia e tumefacção testicular; outros 3 tinham apenas tumefacção testicular palpável e os restantes 2 referiam desconforto testicular e apresentavam um nódulo testicular na ultrassonografia.

Os marcadores tumorais (gonadotrofina coriônica [beta-HCG\*], alfa-fetoproteína e DHL), efectuados em todos os doentes, encontravam-se dentro dos parâmetros normais. No estadiamento, a Tomografia axial computorizada abdominalpélvica, e a radiografia de tórax, não mostravam sinais de doença metastizada.

Nos doentes com aumento do volume mamário (1-3, n = 3), o estudo hormonal revelou aumento do estradiol - 126,6 pg/ml (normal inferior a 56 pg/ml) e diminuição da testosterona total - 2,02 ng/ml (nor-

TABELA 1. Resultados clínicos, sem evidência de recidiva clínica após orquidectomia

Doente	Idade	Clínica	Estudo hormonal	Função sexual	Tratamento	Seguimento
1	28	Ginecomastia e tumefacção testicular	Aumento de estradiol e testosterona, LH e FSH normais	Normal	Orquidectomia radical	Sem recidiva clínica
2	26	Ginecomastia e tumefacção testicular	Aumento de estradiol, testosterona, LH e FSH normais	Diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade	Orquidectomia radical	Sem recidiva clínica
3	32	Ginecomastia e tumefacção testicular	Normal	Normal	Orquidectomia radical	Sem recidiva clínica
4	27	Dor testicular	Não disponível	Normal	Orquidectomia radical	Sem recidiva clínica
5	51	Tumefacção testicular	Não disponível	Normal	Orquidectomia radical	Sem recidiva clínica
6	29	Tumefacção testicular	Normal	Normal	Orquidectomia radical	Sem recidiva clínica
7	28	Dor testicular	Não disponível	Normal	Orquidectomia radical	Sem recidiva clínica
8	45	Tumefacção testicular	Não disponível	Normal	Orquidectomia radical	Sem recidiva clínica

mal superior a 2,41 ng/ml) num caso. Este evoluiu com diminuição da libido e disfunção erétil. Noutro doente, existia aumento do estradiol (114 pg/ml) e testosterona total normal (3,15 ng/ml). Num doente os valores de estradiol (37 pg/ml) e testosterona total (4,39 ng/ml) eram normais.

Nos restantes doentes (casos 4-8, n = 5) o diagnóstico definitivo foi obtido pós-orquidectomia, não tendo sido efectuados estudos hormonais pré operatórios. Todos os doentes foram submetidos a orquidectomia radical. Nos 2 casos em que foi identificado um nódulo testicular por ultrassonografia foi efectuada, inicialmente, uma abordagem por via inguinal com clampagem do cordão espermático e tumorectomia sob controlo ecográfico. Os resultados dos exames anatomo-patológicos extemporâneos eram suspeitos de lesões malignas, embora sem diagnóstico definitivo, pelo que, perante a possibilidade de um tumor de células germinativas testiculares se efectuou orquidectomia radical.

As alterações hormonais normalizaram após a orquidectomia. Num caso, as alterações sexuais reverteram espontaneamente após a cirurgia, embora mantenha infertilidade. Num doente a ginecomastia regrediu espontaneamente um ano após a orquidectomia (caso 2). Em dois casos não houve regressão clínica, tendo um doente sido submetido a mastectomia, e outro recusado tratamento cirúrgico complementar.

## DISCUSSÃO

Os estrogéneos séricos no sexo masculino provêm da conversão periférica de androstenediona e testosterona

em estradiol (75 a 90% do total), sendo que os restantes (10 a 25%) provêm da produção directa no testículo. A aromatização da testosterona circulante em estradiol ocorre nas células de Sertoli, na idade pré-pubertária, e nas células de Leydig em idade posterior.

Este aspecto pode ser responsável pelos diferentes padrões semiológicos de apresentação dos tumores de células de Leydig. Na infância há, provavelmente, a produção excessiva de testosterona pelas células tumorais responsável pela pubarquia prematura, aumento do tamanho do pénis, acne, aumento da massa muscular, etc. Na idade adulta existe um défice relativo dos níveis de testosterona com aparecimento de ginecomastia, impotência, diminuição da libido, atrofia testicular contralateral, alterações da espermatogénese e infertilidade. Este estado mantido de hiperestrogenismo, que condiciona as manifestações endócrinas nos adultos, pode ser devido à produção excessiva de estradiol e/ou à aromatização da testosterona circulante pelas células tumorais, o que conduz a um aumento da percentagem de estradiol biodisponível em relação à testosterona circulante. Os níveis de estrogéneos são variáveis, inclusivamente no mesmo doente, sugerindo uma produção estrogénica tumoral intermitente.

Neste tipo de tumores, em fase pré-pubertária, não há registo de malignidade, não sucedendo o mesmo na idade adulta. Na nossa série a prevalência de ginecomastia foi superior à descrita habitualmente, com estudo hormonal normal num doente e hiperestrogenismo em dois.

Houve 2 casos em que, apesar da normalização dos níveis hormonais, não houve regressão clínica es-

pontânea da ginecomastia. Na ausência de recidiva tumoral este facto poderá estar relacionado com fenómenos de fibrose e hialinização periglandular ao nível do tecido mamário, comprometendo a regressão clínica espontânea<sup>1</sup>.

A ginecomastia pode preceder o aparecimento do tumor, em meses ou anos, e a sua presença é considerada um factor de bom prognóstico<sup>3</sup>. Regrige espontâneamente em 80% dos casos após o tratamento definitivo do tumor primitivo, em semanas ou meses, de acordo com o tempo de normalização das alterações hormonais. Nos 20% restantes não há regressão espontânea, estando aconselhado o tratamento cirúrgico. Este não deve ser efectuado antes do final do primeiro ano de seguimento, pois a evolução das alterações hormonais durante este período de tempo podem ser utilizadas como um marcador de cura ou recidiva tumoral.

Os dados recentemente publicados na literatura sugerem bom controle oncológico com orquidectomia parcial<sup>4</sup> sob controle ecográfico, em doentes com diagnóstico pré ou per-operatório de TCL, sem sinais clínicos ou histopatológicos de mau prognóstico. A população infértil tem maior incidência de tumores testiculares assintomáticos pelo que a cirurgia poupadora-de-orgão pode contribuir para a manutenção da actividade endócrina do testículo.

Estas neoplasias são quimio e radioresistentes e em casos de metastização está indicada a realização de linfadenectomia retroperitoneal<sup>5</sup>.

Os TCL têm comportamento benigno na maioria dos casos. Em doentes com ginecomastia, de causa não esclarecida deve ser excluída esta patologia testicular. A persistência da ginecomastia, após a orquidectomia, e sem evidência de recidiva tumoral, tem indicação para correção. O tumor de células de Leydig é raro, pelo que a estratégia de seguimento não está padronizada, sugerindo-se um follow-up a longo prazo pela possibilidade de recidiva tardia.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm quaisquer conflitos de interesse a declarar.

## BIBLIOGRAFIA

1. Córdoba A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:41-9.
2. Soriano Guillen L, Pozo Róman J. Ginecomastia secundaria a tumor de células de Leydig. *An Esp Pediatr.* 2003;58:67-70.
3. Foppiani L, Bernasconi D. Leydig cell tumour-induced bilateral gynaecomastia in a young man: endocrine abnormalities. *Andrologia.* 2005;37:36-9.
4. Giannarini G, Mogorovich A. Excellent long-term oncological outcome after elective testis-sparing surgery for Leydig cell tumours: a single center experience with 19 cases. *Eur Urol Suppl.* 2008;7:86.
5. Peschel R, Gettman MT, Steiner H, Neururer R, Bartsch G. Management of adult Leydig cell testicular tumors: assessing the role of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *J Endourol.* 2003;17:777-80.