

ORIGINAL

Relación entre microlitiasis testiculares y características clínicas en sujetos con cáncer testicular

David Adrian Fernandez Alcaraz*, Aldo Missael García Bailón,
Juan Manuel Millán Alanís, Adrián Gutiérrez González,
Lauro Salvador Gómez Guerra y Andres Heriberto Guillen Lozoya

Servicio de Urología, Hospital Universitario José E. González', Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 21 de junio de 2018; aceptado el 29 de enero de 2019

Disponible en Internet el 2 de agosto de 2019



PALABRAS CLAVE

Neoplasias testiculares;
Microlitiasis testicular;
Gonadotropina coriónica;
Alfa-fetoproteínas;
Lactato deshidrogenasa

Resumen

Introducción: La microlitiasis testicular (MT) es un hallazgo clínico poco frecuente en población general masculina; dichas calcificaciones son reportadas por ultrasonidos testiculares y constituyen un hallazgo incidental. La presencia de MT se encuentra asociada a carcinoma testicular.

Objetivos: Analizar la relación entre variables clínicas, demográficas, comorbilidades y marcadores tumorales con la presencia o ausencia de microlitiasis en sujetos con cáncer testicular.

Material y métodos: Estudio retrospectivo donde se incluyó un total de 66 pacientes con diagnóstico de carcinoma testicular del año 2012 al 2017 en un hospital del noreste de México. Se dividió el total de los pacientes en 2 grupos según la presencia o ausencia de MT, y se analizaron las características clínicas de estos.

Resultados: La prevalencia general de MT fue de un 31,8%. El principal tumor observado en los reportes de patología fue el tumor de células germinales no seminomatoso (54,4%). La incidencia de metástasis a órganos fue del 27,3%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables de interés en el grupo con y sin MT. Se encontró una relación entre la elevación de alfa-fetoproteína y los tumores no seminomatosos ($p=0,003$).

Conclusiones: De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede decir que las MT constituyen un hallazgo clínico que no tiene relación con el pronóstico de la enfermedad y que además no se relacionan con ninguna de las comorbilidades y datos clínicos analizados.

© 2019 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidf198@gmail.com (D.A. Fernandez Alcaraz).

KEYWORDS

Testicular neoplasms;
Testicular
microlithiasis;
Chorionic
gonadotropin;
Alpha-fetoproteins;
Lactate
dehydrogenase

Relationship between testicular microcalcifications and clinical characteristics in patients with testicular cancer**Abstract**

Introduction: Testicular microlithiasis (TM) is an uncommon finding in general male population. These calcifications are reported by testicular ultrasound performed by some testicular pathology and constitute an incidental finding. The presence of TM is regularly associated to testicular neoplasms.

Objectives: To investigate the relationship between clinical and demographic factors, comorbidities and tumor biomarkers, and the presence or absence of microlithiasis in patients with testicular cancer.

Material and methods: A retrospective study including a total of 66 patients diagnosed with testicular carcinoma from 2012 to 2017 in a hospital in Northeastern Mexico. The total of patients was divided into 2 groups according to the presence or absence of MT and the clinical features of these were analyzed.

Results: There was a general prevalence of TM of 31.8%. The main tumor found in the pathology reports corresponded to the non seminomatous germ cells tumor (54.4%). The incidence of metastasis to organs was of 27.3%. No statistically significant differences were found when comparing the variables of interest in the group with and without MT. A relationship was found between the elevation of alpha-fetoprotein and non-seminomatous tumors compared to seminomatous tumors ($P=0.003$).

Conclusions: According to the results obtained, it can be suggested that TM is a clinical finding that is not related to the prognosis of the disease or any of the comorbidities and clinical data analyzed in our study.

© 2019 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La microlitiasis testicular (MT) es una enfermedad reportada como poco común en la literatura científica; fue descrita por primera vez en un varón de 4 años de edad en el año 1970¹. Actualmente es diagnosticada mediante un ultrasonido escrotal y generalmente constituye un hallazgo incidental durante la realización de este estudio². La definición de MT es la presencia de 5 o más focos ecogénicos dentro del testículo con un tamaño de 1 a 3 mm de diámetro³. El sistema de clasificación de MT está basado en el número de microlitos existentes por testículo, siendo un grado 1 aquel testículo con 5-10 microlitos, un grado 2 aquel con 10-20 microlitos y un grado 3 el que tiene más de 20 microlitos⁴.

La prevalencia en la población general no está totalmente esclarecida, sin embargo, se ha reportado en series de casos, poblaciones sanas y en pacientes referidos para evaluación urológica una prevalencia variable que oscila entre el 0,6 y el 20%. En el año 1982 se describió una asociación entre la MT y el cáncer testicular³, y de acuerdo con lo reportado en la literatura científica, la prevalencia de MT en el cáncer testicular es de un 29%, y de un 14,5% en el caso de los quistes testiculares⁵. En cuanto a la histología de los carcinomas testiculares, el 95% corresponden a tumores de células germinales⁵, de los cuales la mitad corresponde a tumores seminomatosos y el resto a tumores de células germinales no seminomatosos (TCGNS)^{6,7}.

El objetivo del presente estudio es comparar las características clínicas y demográficas, los valores de marcadores tumorales y la presencia de metástasis diseminadas en pacientes diagnosticados con cáncer testicular primario con y sin presencia de MT con el fin de esclarecer la posible asociación entre estas y las características de los pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, analítico y observacional en pacientes con diagnóstico de tumor testicular primario sometidos a orquiectomía en el servicio de urología del Hospital Universitario José Eleuterio González desde enero del 2012 hasta diciembre del 2017. Los criterios de inclusión del estudio fueron una edad mayor de 18 años, diagnóstico de cáncer testicular primario corroborado con biopsia de tejido testicular y la presencia de un estudio de ultrasonido testicular para valorar la presencia o ausencia de MT; se excluyeron aquellos pacientes con metástasis a testículo. Se recopilieron los datos demográficos y de comorbilidades presentes, así como los antecedentes personales patológicos de interés urológico (antecedentes heredofamiliares de cáncer, antecedente de criptorquidia o atrofia/hipotrofia testicular). Además, se evaluaron las características propias del tumor testicular primario (tipo y tamaño tumoral), la presencia de metástasis a órganos, la existencia de un tumor intratubular germinal (TIG) y los niveles séricos de marcadores tumorales. Para los marcadores tumorales, se evaluó la alfa-fetoproteína (α FP), la

Tabla 1 Reportes histopatológicos

Tipo	n (%)
TCGS	
Clásicos	24 (36,3)
TCGNS	
Puros	
Carcinoma embrionario	8 (12,1)
Teratoma	3 (4,5)
Mixto	25 (37,8)
Otros tumores	
Linfoma	3 (4,5)
Resultados inconclusos	3 (4,5)

TCGS: tumor de células germinales seminomatoso; TCGNS: tumor de células germinales no seminomatoso.

gonadotropina coriónica humana beta (β -hCG) y la lactato deshidrogenasa, delimitando los siguientes valores como elevados: α FP > 15 ng/dl, β -hCG > 5 ng/dl y lactato deshidrogenasa > 460 U/l⁸.

Se realizó un análisis estadístico comparativo de las variables descritas anteriormente entre los sujetos con y sin presencia de MT en el ultrasonido testicular. Las variables numéricas fueron reportadas en mediana y rango intercuartil y las variables categóricas en frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de las variables numéricas y la U de Mann-Whitney para la comparación de variables numéricas no paramétricas; para la comparación de variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher. Se utilizó el paquete estadístico SPSS® Statistics Version 24 para el análisis estadístico de los datos tomando como significativo un valor de p menor de 0,05.

Resultados

El principal tipo histológico encontrado en los reportes de biopsia fue el TCGNS, con una prevalencia del 54,4%, seguido del tumor de células germinales seminomatoso (TCGS) y otros tipos de tumores con una prevalencia de 36,3 y 9%, respectivamente. Las subclasificaciones de cada tipo histológico se muestran en la [tabla 1](#). La prevalencia general de MT fue de 31,8%, la cantidad de microlitos presentes en todos los pacientes con MT perteneció al grado I (5-10 microlitos). La prevalencia general de antecedentes heredofamiliares de cáncer fue de un 13,6%, así como de un 27,3% la incidencia general de metástasis a órganos, de los cuales el principal órgano infiltrado fue pulmón; sin embargo, se observaron metástasis en otros sitios, como hígado, mediastino, pleura, ganglios y cerebro.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas y comorbilidades entre los pacientes con y sin MT. La presencia de metástasis a órganos, antecedentes heredofamiliares de cáncer y frecuencia de tumores seminomatosos no fue estadísticamente diferente entre grupos. Se observó un antecedente de criptorquidia en 4,7 y 6,6% ($p=0,763$), una prevalencia de atrofia testicular de 9,5 y 6,7% ($p=0,65$) y una asociación con TIG de 23,8 y 35,6% ($p=0,405$) en sujetos con y sin

MT, respectivamente. Las proporciones de cada variable pueden observarse en la [tabla 2](#).

La frecuencia de elevación sérica de los marcadores tumorales β -hCG, α FP y lactato deshidrogenasa fue similar en ambos grupos, como se puede observar en la [tabla 3](#). A manera de análisis adicional, se realizó una comparación de la frecuencia de elevación de estos marcadores tumorales séricos en sujetos con TCGS y TCGNS, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en la elevación de α FP, en donde los sujetos con TCGS presentaron una frecuencia de elevación de un 8,3% en contraste con un 42,9% en los sujetos con TCGNS ($p=0,003$). La frecuencia de elevación de cada marcador tumoral se puede observar en la [tabla 4](#).

Discusión

En este estudio realizamos una comparación de las características demográficas y clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer testicular, encontrando que estas son similares en sujetos con y sin presencia de MT. De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede decir que la MT es un hallazgo clínico que no tiene relación con el pronóstico de la enfermedad, además de que no se relaciona con ninguna de las características y comorbilidades descritas; sin embargo, es importante realizar estudios en busca de posibles causas de este hallazgo clínico.

Aunque la totalidad de nuestros pacientes pertenecían a un grado I de microlitiasis y no fue posible relacionar la cantidad de microlitos con el pronóstico clínico, el estudio de Sanli et al. demostró que la cantidad de microlitos presentes no se asocia a un peor pronóstico ni a una diferencia en la prevalencia de cáncer testicular en los distintos grados de MT⁹.

Si bien la etiología de la MT es desconocida, esta se ha relacionado con traumatismos e infecciones previas¹⁰. Así mismo, existe una relación no neoplásica con el antecedente de criptorquidia¹¹, varicocele¹², quiste de epidídimo y torsión testicular¹³; en nuestro estudio, la frecuencia del antecedente de criptorquidia fue similar en sujetos con y sin MT, además no se encontró una asociación entre la presencia de atrofia testicular y MT, contrariamente a lo que reporta el estudio de Van Casteren et al.¹⁴. Al analizar otras características, podemos observar una alta incidencia de hábitos nocivos en pacientes con MT, la cual es del 68,4%.

La MT es un hallazgo que ha adquirido importancia clínica en relación con el tumor testicular, y ya ha sido relacionada con el tumor de células germinales¹. La distribución histológica de los reportes histopatológicos de nuestros sujetos de estudio concuerda con lo descrito en la literatura científica, la cual detecta una proporción similar entre seminomas y TCGNS con un porcentaje menor de las otras estirpes tumorales^{5,15-18}. A diferencia de los estudios de Holm et al.¹⁹ y Kang et al.²⁰, en el nuestro no evidenciamos una asociación entre TIG y MT, esto posiblemente debido a que no se encontraron casos aislados de TIG, de manera que en todos los casos se encontró asociado a un tumor principal.

La determinación de 3 marcadores séricos antes de la orquiectomía es indispensable para el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad. La elevación de α FP confirma el diagnóstico de TCGNS como lo evaluado en nuestro grupo de estudio.

Tabla 2 Comparación de las características clínicas en sujetos con y sin microlitiasis testiculares

	n	PMT (n = 21)	SPMT (n = 45)	p ^a
Edad	66	26 (22-37)	26 (21,5-34)	0,951
Diabetes mellitus	66	6 (28,6)	5 (11,1)	0,09
Hipertensión	66	3 (14,3)	7 (15,6)	0,893
Obesidad ^b	66	5 (23,8)	7 (15,6)	0,499
Alcoholismo	66	13 (63,2)	26 (57,8)	0,689
Tabaquismo	66	10 (47,6)	18 (40)	0,601
Toxicomanías	66	3 (14,3)	5 (11,1)	0,702
AHF de cáncer	66	2 (9,5)	7 (15,6)	0,707
Presencia de metástasis	66	6 (28,6)	12 (26,7)	0,871
Tumor seminomatoso	66	7 (33,3)	17 (37,8)	0,789
Antecedente de criptorquidia	66	1 (4,7)	3 (6,6)	0,763
TIG	66	5 (23,8)	16 (35,6)	0,405
Atrofia testicular	66	2 (9,5)	3 (6,7)	0,65

AHF: antecedentes heredofamiliares; PMT: presencia de microlitiasis testiculares; SPMT: sin presencia de microlitiasis testiculares; TIG: tumor intratubular germinal.

Resultados reportados en frecuencias (porcentajes), excepto la edad, que está reportada como mediana (rango intercuartil).

^a Test exacto de Fisher.

^b IMC $\geq$ 30.

Tabla 3 Comparación de la elevación de los marcadores tumorales en sujetos con y sin microlitiasis testicular

	n	PMT	SPMT	p ^a
β -hCG	66	6 (28,6)	19 (42,2)	0,415
aFP	66	5 (23,8)	15 (33,3)	0,569
LDH	66	4 (19)	8 (17,8)	0,901

aFP: alfa-fetoproteína; β -hCG: gonadotropina coriónica humana beta; LDH: lactato deshidrogenasa; PMT: presencia de microlitiasis testiculares; SPMT: sin presencia de microlitiasis testiculares.

Resultados reportados en frecuencias (porcentajes).

^a Test exacto de Fisher.

Tabla 4 Marcadores tumorales elevados en sujetos con tumores de tipo seminomatoso y no seminomatoso

	n	TCGS	TCGNS	p ^a
β -hCG	66	7 (29,2)	18 (42,9)	0,27
aFP	66	2 (8,3)	18 (42,9)	0,003
LDH	66	7 (29,2)	5 (11,9)	0,08

aFP: alfa-fetoproteína; β -hCG: gonadotropina coriónica humana beta; LDH: lactato deshidrogenasa; TCGNS: tumor de células germinales no seminomatoso; TCGS: tumor de células germinales seminomatoso.

Resultados reportados en frecuencias (porcentajes).

^a Test exacto de Fisher.

El estudio de los pacientes con tumoración testicular con un diagnóstico y tratamiento oportunos y efectivos da una supervivencia muy elevada dependiendo de las series de revisión, que va desde el 90 hasta el 99%^{11,16}. De acuerdo con las investigaciones que se han realizado y los resultados de nuestro estudio, se evidencia una asociación entre la presencia de MT y el cáncer testicular; sin embargo, esta asociación no ha sido estudiada en diferentes grupos de población y se necesitaría una muestra más amplia para el estudio de este posible factor de riesgo para desarrollar cáncer testicular y el cual se podría asociar a un peor pronóstico. Además de lo anterior, la ausencia de relación entre MT y mal pronóstico clínico no es concluyente para excluir el riesgo de

formación de neoplasias en los hallazgos incidentales de MT; no obstante, nuestros resultados evidencian que no existen diferencias estadísticamente significativas en relación con la presencia de metástasis y la elevación de marcadores tumorales en sujetos con y sin MT.

A pesar de que este estudio reunió una cantidad pequeña de pacientes, las características de los hallazgos histológicos, como la presencia de MT en nuestra serie, son resultados parecidos a los reportados en la literatura. Con los resultados no podemos aplicar pautas de seguimiento en los hallazgos de microlitiasis en los testículos de los pacientes, por lo que hay que darles seguimiento periódico para la detección oportuna de tumoraciones testiculares.

Recomendamos hacer una revisión con un mayor tamaño de muestra y en otras poblaciones para así conocer de una forma más detallada las características clínicas que acompañan a las MT.

Conclusión

En este estudio se evidenció que la presencia o ausencia de MT en sujetos con cáncer testicular no se asocia a diferencias en las características clínicas y demográficas de estos, así como a la frecuencia de metástasis y elevación de marcadores tumorales de importancia clínica, lo que demuestra que este hallazgo no se asocia a un mejor o peor pronóstico clínico en sujetos con cáncer testicular.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se ha recibido ninguna financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fera-Flores MÁ, Gutiérrez-Lerma R, Lara-Miranda SC, López-Verdugo JF, Urbina-Bernal LC. Tumor testicular bilateral metacrónico asociado a microlitiasis. *Rev Mex Urol*. 2011;71:26–30.
2. Rodríguez García N, Fernández González I, Pascual Mateo C, Espinales Castro G, Angulo Cuesta J, Berenguer Sánchez A. Microlitiasis testicular. *Arch Esp Urol*. 2006;59:78–81.
3. Backus ML, Mack LA, Middleton WD, King BF, Winter TC 3rd, True LD. Testicular microlithiasis: Imaging appearances and pathologic correlation. *Radiology*. 1994;192:781.
4. Cornud F, Amar E, Hamida K, Hélén O, Moreau JF. Ultrasound findings in male hypofertility and impotence. *Eur Radiol*. 2001;11:2126.
5. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedemark G, Fizazi K, et al. Guía clínica sobre el cáncer de testículo de la AEU: actualización de 2011. *Actas Urol Esp*. 2012;36:127–45.
6. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: Outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol*. 2014;32:3817–23.
7. Verhoeven RH, Gondos A, Janssen-Heijnen ML, Saum KU, Brewster DH, Rørth M, et al. Testicular cancer in Europe and the USA: Survival still rising among older patients. *Ann Oncol*. 2013;24:508–13.
8. Kratz A, Sluss PM, Januzzi JL, Lewandowski KB. Valores de laboratorio de importancia clínica. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser DL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Vol. 2. 16.^a ed. México: McGraw-Hill; 2006. Apéndices A1–11.
9. Sanli O, Kadioglu A, Atar M, Acar O, Nane I, Kadioglu A. Grading of classical testicular microlithiasis has no effect on the prevalence of associated testicular tumors. *Urol Int*. 2008;80:310–6.
10. Ganem J. Testicular microlithiasis. *Curr Opin Urol*. 2000;10:99–103.
11. Lorenzo L, Marzullo L, Luján S, Rogel R, Broseta E, Boronat F. Principales características clínicas y de supervivencia en una serie de tumores testiculares primarios. *Rev Int Androl [Internet]*. 2017;15:39–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.androl.2016.07.001>.
12. Aizenstein RI, DiDomenico D, Wilbur AC, O'Neil HK. Testicular microlithiasis: Association with male infertility. *J Clin Ultrasound*. 1998;26:195–8.
13. Jaramillo D, Perez-Atayde A, Teele RL. Urologic radiology sonography of testicular microlithiasis. *Urol Radiol*. 1989;11:55–7.
14. Van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl*. 2009;32:279–87.
15. Fernández JM, Guate JL, Martín A, Fresno F, Escaf S, García J, et al. Clinical presentation of testicular germinal cancer. *Arch Esp Urol*. 2002;55:915–22.
16. Bonet AS, Muñoz-Delgado EG, Vico FJ, Ruiz JC, Chapado MS. Analysis of clinical-pathologic variables, staging and prognostic groups, and therapeutic results of 106 germ-cell testicular tumors. *Arch Esp Urol*. 2011;64:972–80.
17. Moreno A, Domínguez A, Alpuente C, Hernando A, Torres J, Cabrera JA. Clinical presentation features of testicular cancer in public hospitals in the Autonomous Community of Madrid. *Actas Urol Esp*. 2015;39:2–7.
18. Orrason AW, Agnarsson BA, Geirsson G, Helgason HH, Gudbjartsson T. [Testicular cancer in Iceland 2000–2009: Incidence and survival] Icelandic. *Laeknabladid*. 2011;97:143–8.
19. Holm M, Lenz S, de Meyts ER, Skakkebaek NE. Microcalcifications and carcinoma in situ of the testis. *BJU Int*. 2001;87:144–9.
20. Kang JL, Rajpert-de Meyts E, Giwercman A, Skakkebaek NE. The association of testicular carcinoma in situ with intratubular microcalcifications. *J Urol Pathol*. 1994;2:235–42.