

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG, PRESENTACIÓN CON PUBERTAD PRECOZ. Caso Clínico.

Maryuali Araque¹, LiliaR Uzcátegui¹, Mariela Paoli¹, Pierina Petrosino², Melissa Milano², Adriana Contreras³

¹Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA). ²Biopsias Mérida, C.A. (BIMECA). ³Unidad de Urología, IAHULA, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Presentar un caso de pubertad precoz secundaria a tumor de células de Leydig.

Caso Clínico: Paciente preescolar masculino de 5 años, quien fue referido por presentar aparición de vello púbico, aumento de tamaño del pene, piel oleosa y crecimiento acelerado para la edad, sin antecedentes de traumatismo craneal o procesos infecciosos cerebrales. Al examen físico: peso 22,7kg y talla 117,2 cm, ambos en el percentil 97, masas musculares evidentes en tórax y miembros superiores, vello púbico tanner II, pene de 6cm de longitud, con volumen testicular de 4 mL el derecho y de 3 mL el izquierdo, observándose mucho adelanto de caracteres sexuales secundarios para el volumen testicular. Los estudios de laboratorio revelaron valores elevados de andrógenos: testosterona libre: 237 ng/dL, 17OHP: 3.7 ng/mL, prueba de GnRH con respuesta prepuberal, no plana (pico de LH: 3,4 y de FSH: 1,8 ng/mL), prueba de estimulación con ACTH reporta 17OHP basal 5.3 y postestímulo 6 ng/mL, TSH: 2,1 mUI/mL, T4L: 1,10 ng/dL. Edad ósea de 10 años, relación EO/EC de 1.9, predicción de talla final de 157 cm, con potencial genético de talla de 169,7. Se planteó Pubertad Precoz Periférica (HAC hiperplasia adonal congénita vs. Gonadal) que desencadenó una pubertad verdadera. Se indicó tratamiento con Triptorelina e Hidrocortisona a dosis habituales por kg de peso. En su evolución clínica, a pesar del tratamiento y mostrando normalización de niveles de 17OHP (1.4 ng/mL) y adecuada supresión del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada, continuó progresión de caracteres sexuales secundarios, aumentando la asimetría testicular VD: 8mL y VI: 6mL, pene de 9 cm y la velocidad de crecimiento de 12 cm/año. Nuevos niveles de testosterona muy elevados (770 ng/dL). TAC de abdomen normal y ultrasonido testicular reportó LOE sólido en testículo derecho. Marcadores tumorales normales, excepto ligera elevación de Gonadotropina Coriónica. Se realiza orquidectomía derecha y ligadura alta de cordón. El estudio anatomopatológico reportó tumor de células de Leydig sin signos de malignidad.

Conclusiones: Los tumores testiculares son muy raros en niños (1 a 2%) y aproximadamente el 1 a 3% de éstos, corresponden a los de células de Leydig, que se presentan con desarrollo somático precoz y virilización progresiva, siendo una causa de precocidad puberal.

Palabras Claves: Niños, tumor de células de Leydig, pubertad precoz

ABSTRACT

Objectives: To report a case of precocious puberty due to a Leydig cell tumor.

Clinical Case: A 5 years old male patient, with pubic hair, penis enlargement, oiliness of skin and accelerated growth was referred. There was no previous cranial traumatism or cerebral disease. Physical examination: weight 22,7 kg, height 117,2 cm, both over 97th percentile for age, muscular development in thorax and upper extremities, pubic hair (Tanner II), penis of 6 cm of longitude, volume of right testicle 4 mL and left 3 mL. More signs of pubertal development than would be expected for the size of the testis were evident. The laboratory analysis showed elevated levels of androgens: free testosterone: 237 ng/dL, 17OHP: 3,7 and 5,3 ng/mL basally and 6 ng/mL post stimulation with ACTH, slight response to the GnRH stimulation test (LH peak: 3,4 and FSH peak: 1,8 ng/mL), normal levels of TSH and FT4. Bone age of 10 years, BA/CA of 1,9, predicted adult height of 157 and target height of 169,7 cm. The diagnostic of peripheral precocious puberty (congenital adrenal hyperplasia vs gonadal tumor) that triggered a central precocity was suggested. Treatment with Triptorelin and Hydrocortisone was initiated in usual doses. With this therapy, the 17OHP levels were normal and a suppression of LH and FSH were obtained. Nevertheless, the boy showed progression of the pubertal development, right testicle of 8 mL, left of 6 mL, penis of 9 cm and growth velocity of 12 cm/year. Testosterone levels were higher (770 ng/dL). Abdominal computerized axial tomography was normal and the testicular ultrasonography disclosed a solid tumor in the right testicle. Tumor markers were normal. Surgical removal of the right testicle was done. The histopathology study revealed a Leydig cell tumor without malignancy signs.

Conclusions: Testicular tumors are rare in children (1 a 2%) and 1-3% of them are Leydig cell tumors. They may cause incomplete precocious puberty with somatic development and progressive virilization.

Key Words: Children, Leydig cell tumors, precocious puberty.

Artículo recibido en: Octubre 2006. Aceptado para publicación en: Diciembre 2006.

Dirigir correspondencia a: Dra. Lilia Uzcátegui. Uzcateguilr@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tumores testiculares es baja en la población general (2 por cada 100.000 habitantes por año), siendo la mayoría de origen germinal (aproximadamente un 92%). El 8% restante derivan de las células intersticiales (células de Leydig, células de Sertoli) y tejido de sostén^{1,2}. El tumor de células de Leydig representa entre el 1 y 3% de los tumores testiculares, puede aparecer a cualquier edad y presenta dos picos de máxima incidencia: entre los 5 y 10 años y entre los 25 y 35 años³⁻⁵. Su principal manifestación clínica es una masa testicular palpable, asociada en porcentaje variable a manifestaciones endocrinológicas que varían según la edad de aparición. En los pacientes prepuberales, prácticamente la totalidad de ellos muestran virilización precoz, en un 10% de los casos puede presentarse ginecomastia₂. Los efectos virilizantes del tumor se deben a la excesiva producción de andrógenos, principalmente testosterona, y de forma ocasional, androstenediona o dehidroepiandrosterona⁶⁻⁸. Estos tumores pueden ser difíciles de detectar, siendo necesaria la realización de estudios de imagen. Un 3% de los casos descritos en la literatura son bilaterales.

CASO CLÍNICO

Paciente preescolar masculino de 5 años, quien fue referido por presentar desde tiempo no precisado, aparición de vello púbico, aumento de tamaño del pene, piel oleosa y un crecimiento acelerado para la edad; sin antecedentes de traumatismo craneal o procesos infecciosos cerebrales. Al Examen Físico pesó: 22,7 kg. y midió: 117,3 cm. (ambos en el percentil 97), masas musculares prominentes en tórax y miembros superiores, vello púbico Tanner II, pene de 6 cm. de longitud con volumen testicular de 4 ml. el derecho y de 3 ml. el izquierdo, evidenciándose caracteres sexuales adelantados respecto al volumen testicular. La paraclínica reveló valores elevados de andrógenos (testosterona libre: 237 ng/dL, 17 OHP: 3,7 ng/mL), prueba de GnRH con respuesta prepuberal, no plana (valores de LH de 0,13 mUI/mL basal, 3,4 a los 30 min. y 3,2 a los 60 min. y de FSH, 0,26 mUI/mL basal, 1,2 a los 30 min. y 1,8 a los 60 min.). La prueba de estimulación con ACTH reporta 17 OHP basal: 5,3 y postestímulo 6 ng/mL. Perfil tiroideo normal. La edad ósea de 10 años y relación EO/EC: 1,9, con predicción de talla de: 157 cm y potencial genético de talla de 169,7cm. Se planteó pubertad precoz periférica (HAC Hiperplasia adrenal congénita vs. Gonadal) que desencadenó una pubertad verdadera. Se indicó Triptorelina e Hidrocortisona a dosis habituales. A pesar del tratamiento y de mostrar normalización de los niveles de 17 OHP (1,4 ng/ml), con supresión del eje

hipotálamo – hipófisis – gónada, continuó progresión de caracteres sexuales secundarios, aumentando la asimetría testicular (VD: 8 ml y VI: 6 ml), pene de 9 cm. y la velocidad de crecimiento de 12 cm/año. Niveles nuevos de testosterona muy elevada (770 ng/dl).

Con respecto a los estudios imagenológicos, la TAC de Abdomen fue normal, sin alteraciones de las suprarrenales, y el ecosonograma testicular revela: testículos asimétricos, por aumento de tamaño del derecho en cuya parte central, se aprecia imagen mixta a predominio hipoecoico, de bordes irregulares, vascularizada, que mide 1,3 x 1,14 x 0,82 cm. Concluye: LOE sólida intratesticular: Seminoma vs. Otros? En vista de estos resultados se decide realizar Orquidectomía derecha más ligadura alta de cordón.

El estudio anatomopatológico muestra

Macroscópico: Testículo mide 4,5 x 2 cm. Superficie externa es nodular blanquecina, con trayectos vasculares. Lesión de aspecto tumoral de 1,5 x 1 cm., de superficie externa irregular pardo amarillenta y de consistencia semifirme (figura 1)



Fig. 1. Testículo derecho

Microscópico: Muestran neoplasia benigna de estirpe mesenquimático y de origen en las Células de Leydig, constituida por proliferación de células poligonales con moderada cantidad de citoplasma eosinofílico, bien delimitado con núcleos redondeados con cromatina finamente granular. Dichas células se disponen formando nidos y túbulos de pequeño tamaño, ocupando y distendiendo el intersticio testicular, en cuyo espesor se observan dispersos túbulos seminíferos. No se evidencian zonas de necrosis, hemorragia y actividad mitótica. Adyacente al tumor se identifica parénquima testicular de arquitectura conservada.

Diagnóstico: Tumor de Células de Leydig. Epidídimo y Cordón de histología conservada, libre de tumor (figura 2).

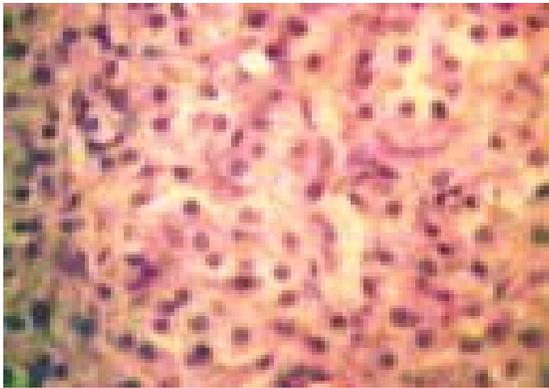
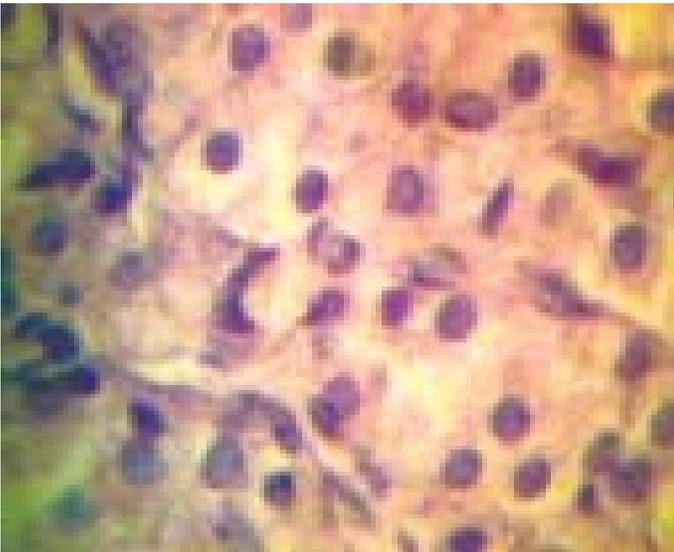


Fig. 2. Epidídimo y Cordón de histología conservada

El paciente permanece en control por los servicios de Endocrinología y Urología pediátrica, recibiendo tryptorelina 0,8 ml intramuscular al mes, con el objeto de evitar la precocidad puberal central. Se evidenció después de la intervención, detención y regresión de los caracteres sexuales secundarios y normalización de la velocidad de crecimiento. De igual modo, hubo mejoría en los niveles de testosterona (195 ng/dL) y los marcadores tumorales exhiben valores normales. La TAC abdominal de control fue normal.

DISCUSIÓN

Desde que Sacchi describe el primer caso de tumor de células de Leydig en 1895¹⁰, se han comunicado en la literatura más de 250 casos, representando entre el 1 y el 3% de los tumores testiculares⁴. La edad de incidencia máxima se sitúa entre los 25 y 35 años (70%), aunque el 20% aproximadamente se inician en el período prepuberal, habitualmente entre los 5 y 10 años de edad⁴⁻⁶.

Las manifestaciones clínicas del tumor son variables, siendo el hallazgo más constante la presencia de una masa testicular (80-90%), por lo general no dolorosa, asociada en el 20 a 30% de los casos a manifestaciones endocrinológicas de virilización en los pacientes prepuberales (pubarquia prematura, incremento del tamaño del pene, acné, aumento de la masa muscular, etc.) y feminizantes en la edad adulta (ginecomastia, impotencia, disminución del deseo sexual, atrofia testicular contralateral y alteraciones en la espermatogénesis con infertilidad)¹¹. Otros autores opinan que en los niños se presenta un desarrollo somático precoz y virilización progresiva que con frecuencia se detecta antes de la anormalidad testicular¹². El pequeño tamaño del tumor hace que puedan escapar a la palpación testicular, estando indicada, a la menor duda, la práctica de una ecografía testicular¹³. El tumor de Células de Leydig es el causante de un 10% de los casos de pubertad precoz. Estas neoplasias producen testosterona de forma autónoma, por lo que la LH sérica es normal, lo que requiere diagnóstico diferencial con la virilización de origen adrenal. Los niveles hormonales no varían con la estimulación diagnóstica con GCH o GnRH. Las concentraciones de dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona y 17OHP son generalmente normales.

En nuestro caso el paciente presentó inicialmente signos marcados de virilización y solo discreta asimetría testicular, con valores normales de LH y elevación moderada de 17 OHP basal y postestímulo, que normalizaron con análogos de GnRh e Hidrocortisona. Los niveles de testosterona estuvieron altos desde el comienzo, se elevaron aún más a pesar del tratamiento y hubo progresión significativa de los caracteres sexuales secundarios y de la velocidad de crecimiento. Se evidenció la alteración en la anatomía testicular solo con la exploración ecográfica. El ultrasonido testicular es una prueba diagnóstica relevante en este tipo de tumores, ya que permite su diagnóstico cuando todavía no son palpables. Son tumores con un patrón habitualmente hipoecoico o mixto, como ocurre con este paciente.

Una pubertad precoz periférica puede conducir a una pubertad precoz verdadera debido a que los esteroides sexuales pueden acelerar la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y producir una pubertad de etiología mixta; los análogos en este caso, pueden tener utilidad como tratamiento complementario¹⁴. En nuestro paciente, desde el principio llamó la atención un desarrollo de caracteres sexuales secundarios muy marcado, sobre todo de vello púbico, longitud del pene y desarrollo muscular, que no se podía explicar por una pubertad de origen central ya que los testículos apenas

tenían un tamaño de inicio puberal (3 y 4 mL), aunque ya eran grandes para la edad del paciente. Al mismo tiempo, tampoco se podía pensar en solo pubertad precoz periférica, ya que en este caso, el volumen testicular sería mucho menor debido a la supresión del eje gonadal ejercido por los andrógenos de origen periférico. Por ello, clínicamente se sospechó en una pubertad precoz periférica que desencadenó una pubertad central, lo cual se comprobó con la prueba de GnRH, donde se obtuvo una respuesta leve de LH y FSH en lugar de una supresión de las mismas, característica de una pubertad precoz periférica.

El procedimiento inicial de elección es la orquidectomía inguinal radical unilateral, aunque la enucleación del tumor con conservación del testículo parece una forma aceptable de tratamiento para las lesiones benignas. La biopsia de nuestro paciente confirmó el diagnóstico de tumor de células de Leydig, y no se encontró ninguno de los criterios histológicos de malignidad que se describen: diámetro tumoral igual o superior a 5 cm., presencia de borde capsular infiltrado, invasión linfática o vascular, necrosis tumoral, índice mitótico superior a 3 por 10 campos de aumento y atípia celular⁴. Sin embargo, la mayoría de los autores considera que el único criterio de malignidad es la presencia de metástasis, las cuales son más frecuentes a ganglios retroperitoneales, pulmón y hueso. El 10% de los tumores de células de Leydig son malignos, pero no se ha descrito malignización en el período prepuberal³⁻⁵. Una vez documentado el tumor, se deben efectuar estudios hormonales y nuevas evaluaciones para la estadificación clínica, y ante sospecha de malignidad se realizarán estudios de extensión. En pacientes prepúberes, la persistencia de anomalías hormonales después de la orquidectomía sugiere un tumor contralateral. Estos tumores son resistentes a la radioterapia y tampoco están bien definidos los esquemas de quimioterapia útiles. El pronóstico es bueno por su naturaleza generalmente benigna. La persistencia de los rasgos virilizantes y feminizantes después de la cirugía no indica necesariamente malignidad, puesto que estos cambios, pueden ser, en cierta medida, irreversibles¹². El seguimiento de estos pacientes debe ser prolongado, ya que se han descrito recidivas hasta 9 años después de la orquidectomía¹¹. Debe incluir ecografía testicular, así como determinaciones anuales de hormonas.

CONCLUSIÓN

Los tumores de células de Leydig son causa del 10% de los casos de pubertad periférica, aparecen en niños de 5 a 10 años, con desarrollo somático precoz y virilización progresiva que generalmente preceden a

los cambios clínicos testiculares, con niveles de LH con frecuencia normales, obligan a diferenciarlo de la virilización de origen adrenal con niveles de 17 OHP, DHEA y androstenediona usualmente normales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patrick-Dilworth J, Farrow GM, Oesterling JE. Non-germ cell tumore of testis. *Urology* 1991;37:399-417.
2. Cifice AO, Kologiu MB, Seno ME, TaryelFH, Büyükpamukcu M, Büyükpamukcu N. Testicular Tumore in Children. *J Pediatr Surg* 2001;36:1796-801.
3. Thomas JC, Sose JH, Kay R. Stromal testies tumors in children: A report from the prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 2001;166:2338-2340.
4. Kim L, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol* 1985;9:177-182.
5. Rich MA, Keating MA. Leydig cell tumors and tumors associated with congenital adrenal hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2000; 27:519-528.
6. Raventos-Busquets CX, De Torres-Ramírez I, Sáenz de Cabezón-Martí J, Lorente-Garin JA, Trempe-Velásquez E, Banús JM. Dos nuevos tumores testiculares de células de Leydig en el adulto que debutan con ginecomastia. *Actas Urol Esp* 1996;20:823-828.
7. Catalá-Bauset M, Girbes-Borrás J, Carmena-Ramón R, Real-Collado J, González B. Ginecomastia y tumor de células de Leydig. *An Med Int* 1997;14:131-134.
8. Ponce de León-Roca J, Algaba-Arrea y col. Tumor de células de Leydig del testículo. *Arch Esp Urol* 2000;53:453-458.
9. Rodríguez Hierro, Cruz M. Ginecomastia y otra patología mamaria. En: Argente J, Carrascosa A, Grada R, Rodríguez F, Ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, 2da ed. Barcelona; 2000;913-934.
10. Sacchi E. Di un caso di gigantismo infantile con un tumore del testículo. *Riv Sper Frenlat* 1895;21:149-161.
11. Guillén Soriano L, Pozo Román J, Muñoz Calvo MT, Martínez Pérez J, De Prada Vicente I, Argente liver J. Ginecomastia secundaria a tumor de células de Leydig. *An de Pediatr* 2003; 58:67-70.
12. Martínez Jabaloyas JM, Jiménez Cruz F. Tumores Testiculares. En Tresguerres J, Aguilar Benitez E, Devesa Múgica J, Moreno Esteban B, editores. *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*, Madrid; p 928-948.
13. Conway G, MacConell T, Wells G, Slater S. Importance of scrotal yltrasonography in gynecomastia. *Br Med J* 1988; 297:1176-1177.
14. Cassorla F, Corner E, Pubertad precoz y adelantada. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, 2ª ed. Barcelona; 2000 867-881.