

Síndrome de feminización en un perro con un tumor testicular de células de Sertoli

Un perro de 8 años, criptórquido unilateral, se presenta con signos de disuria, alteraciones cutáneas y una masa en abdomen caudal. La ecografía determina la presencia de un quiste prostático y un posible testículo tumoral. Después de la cirugía se realiza histopatología que confirma la presencia de un tumor testicular de células de Sertoli.

Palabras clave: Síndrome de feminización, tumor testicular, criptorquidia, tumor de células de Sertoli.
Clin. Vet. Peq. Anim, 27 (2): 109-113, 2007

M. Planellas ¹, I. Martínez ²,
M. Peña ¹ y J. Pastor ¹

1. Departament de medicina i cirurgia animals. Facultat de Veterinària (UAB)
2. Estudiante de Veterinaria (UAB)

Introducción

La incidencia de tumores testiculares es más alta en perros que en otras especies y se consideran los tumores más frecuentes después de los tumores cutáneos^{1, 2}. Existen tres tipos de neoplasias testiculares: tumor de células de Sertoli, seminoma y tumor de células intersticiales (Leydig). Los tumores testiculares de células de Sertoli son frecuentes en perros de edad avanzada (de 9 a 11.5 años)³. Las neoplasias testiculares pueden aparecer en testículos descendidos o no descendidos, pero la incidencia es superior en testículos criptórquidos. Los animales criptórquidos presentan 13.6 veces más riesgo de padecer tumores testiculares (seminomas y tumor de Sertoli) que los animales no criptórquidos. Además, la presentación de tumores testiculares en pacientes criptórquidos se manifiesta a edades más tempranas⁴.

Los tumores de células de Sertoli se originan en las células de sustento del túbulo seminífero. La función normal de estas células es dar soporte a las células espermatozógenas y secretar hormonas. La mayoría de tumores de células de Sertoli son poco invasivos y presentan un crecimiento lento. Su tamaño oscila entre 1 y 5 centímetros, aunque pueden llegar a medir de 10 a 15 centímetros si se retrasa su diagnóstico^{2, 5}.

Un 2-14% de estos tumores pueden tener un comportamiento más maligno y metastatizar a linfonodos lumbares e ilíacos^{2, 3}. Los tumores de células de Sertoli pueden ser hormonalmente no productivos o secretar concentraciones elevadas de estrógenos e inhibina, produciendo signos de feminización. Un 24-39% de los pacientes con tumor testicular de células de Sertoli presentan síndrome paraneoplásico de feminización que incluye signos como alopecia simétrica bilateral, pelaje seco, ginecomastia, prepucio péndulo, atracción de los machos e hipoplasia de médula ósea^{3, 5}. El riesgo de padecer este síndrome aún es mayor si el tumor se localiza en abdomen⁶.

Caso clínico

Un macho de 8 años, Golden Retriever, con criptorquidia unilateral derecha, se presenta en el Hospital Clínic Veterinari de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) debido a un





Figura 1a. Alopecia abdominal con abundantes comedones. Se observa el prepucio péndulo, una ligera ginecomastia y la presencia de una masa en el abdomen caudal.



Figura 1b. Comedones en abdomen y prepucio.



Figura 2a. Radiografía abdominal. Se observa la presencia de dos masas radiodensas ocupando el abdomen caudal.



Figura 2b. Uretrografía que muestra la compresión de la uretra debido a una masa prostática.

problema de pérdida de peso, mal aspecto del pelo, incontinencia urinaria y tenesmo. En el examen físico se observa palidez de mucosas, una condición corporal de 2 / 9 y, a la palpación abdominal, se detecta una masa de gran tamaño en el abdomen caudal. Durante la palpación rectal el animal muestra molestias, además se observa oclusión de la luz rectal debido a una masa extraluminal. En el examen dermatológico destaca una mala calidad del pelaje, alopecia simétrica bilateral en cuello, flancos y abdomen, comedones en la zona mamaria y del prepucio, cierta ginecomastia y prepucio péndulo (Figs. 1a y 1b).

Se realizan pruebas de imagen para valorar la masa. En la radiografía simple se observa una masa de 10 centímetros en abdomen caudal y se intuye la presencia de otra masa con densidad de tejido blando caudal en el riñón. Tras inyec-

tar contraste, se visualiza la uretra que transcurre por el centro de la masa, identificándose por lo tanto la próstata (Figs. 2a y 2b). La ecografía revela una cavidad de más de 6 centímetros, con contenido hipocogénico a nivel prostático, compatible con un quiste o absceso prostático, y una masa de tejido blando de 5 centímetros, compatible con un tumor testicular o linfonodo tumoral (Figs. 3a y 3b). El testículo izquierdo es más pequeño de lo normal y a nivel ecográfico se observa atrofia del parénquima testicular.

En la analítica general los resultados muestran anemia no regenerativa normocítica normocrómica ($4,8 \times 10^6$ eritrocitos/ μl ; valores de referencia: $6-10,2 \times 10^6$ eritrocitos/ μl), trombocitopenia (63.000 plaquetas/ μl ; valores de referencia: $200-600 \times 10^3$ plaquetas/ μl) y presencia de neutrófilos en banda (823 neutrófilos/ μl ; valores de referencia: $2,5-11,3 \times$



Figura 3a. Cavidad hipocogénica a nivel prostático compatible con un quiste o absceso prostático.



Figura 3b. Masa de tejido blando, caudal al riñón derecho, compatible con un tumor testicular.

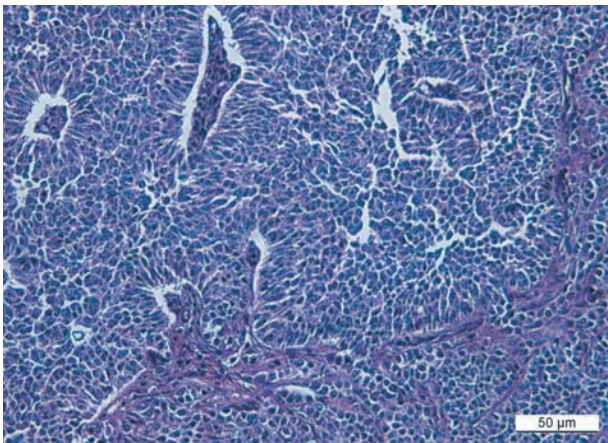


Figura 4. Tumor testicular de células de Sertoli.

10^3 neutrófilos/ μ l). La citología de médula ósea muestra una hipoplasia celular.

Se procede a la castración y extirpación quirúrgica del tumor testicular. Durante el procedimiento quirúrgico se realizan biopsias de próstata, ganglio y testículo. Se confirma el absceso prostático, y se realiza su drenaje y omentalización de la próstata. En el tratamiento postoperatorio se administran antibióticos (enrofloxacina 5 mg/kg cada 12 horas y ampicilina 15 mg/kg cada 12 horas) durante 20 días. Durante el postoperatorio inmediato no se observaron alteraciones. A los diez días después de la cirugía, el paciente presenta buen apetito, su nivel de actividad ha aumentado y a nivel urinario su conducta de micción se ha normalizado. A los dos meses después de la cirugía el paciente presenta una condición corporal normal (4 / 9),

crecimiento del pelo progresivo y una recuperación de los valores hematológicos.

El estudio histopatológico confirma la presencia de una proliferación neoplásica de células poligonales, compatible con un tumor de células de Sertoli, en el testículo derecho. El patrón de crecimiento varía desde intratubular a difuso. Existe pleomorfismo celular marcado, con predominio de células poligonales de tamaño medio o grande, con núcleo claro y presencia de anisocariosis (Fig. 4). No se observa ninguna alteración del linfonodo mesentérico. A nivel histopatológico se confirma la atrofia del testículo izquierdo. La muestra de tejido prostático no fue suficiente para su valoración.

Discusión

Se debe sospechar de tumor testicular de células de Sertoli en cualquier macho con criptorquidia o masa testicular y con signos de feminización².

En los testículos criptóquidos, el riesgo de desarrollar un tumor de células de Sertoli es un 6-13% mayor que en los escrotales⁵. La relación entre la localización del testículo y el tipo de desarrollo tumoral probablemente se ve influenciada por los efectos del incremento de temperatura en el testículo retenido. Este incremento destruye las células espermatogénicas, dejando a las células de Sertoli tumorales libres para desarrollarse⁹.

No existen estudios que demuestren que existe una mayor incidencia de criptorquidia en un testículo que en otro,

pero se sospecha que el derecho presenta mayor predisposición. Una posible explicación es que ese testículo presenta una posición más craneal que el izquierdo, y debe recorrer una mayor distancia para llegar al escroto¹⁰.

En los testículos criptóquidos, las células de Sertoli y de Leydig permanecen, por lo que la síntesis de andrógenos se mantiene intacta⁵. Esto permite que en su crecimiento tumoral continúen secretando hormonas sexuales.

Los mecanismos precisos que producen un exceso de estrógenos en perros con tumor de células de Sertoli todavía no está muy claro. Ciertas teorías explican el síndrome de feminización como resultado de la síntesis directa de estrógenos por las células neoplásicas testiculares, por incremento del metabolismo o la conversión de andrógenos a estrógenos en tejidos periféricos o células neoplásicas, o por un desequilibrio en la relación normal andrógenos/estrógenos^{6,9}. También se han descrito casos de feminización debido a seminomas y tumor de células intersticiales o de Leydig^{1,8,9}.

El hiperestrogenismo puede provocar alteraciones sanguíneas (aplasia de médula ósea), dermatológicas y en el aparato reproductor (ginecomastia, prepucio péndulo, metaplasia escamosa prostática), además de la atracción de otros perros machos. Las manifestaciones dermatológicas, como alopecia bilateral simétrica no prurítica, mal aspecto del pelo y presencia de comedones, son más frecuentes en el síndrome paraneoplásico de feminización secundario a un tumor de Sertoli¹⁰. La mayoría de estos signos clínicos se encontraron en el caso descrito.

Aproximadamente un 10-15 % de los pacientes con tumor testicular de células de Sertoli presentan supresión de la médula ósea². En algunos casos existe una supresión temporal de la médula, mientras que otras veces se desarrolla una aplasia más severa. Se cree que la mielotoxicidad aparece debido a los efectos de un aumento persistente de la concentración de estrógenos plasmáticos aunque se desconoce el mecanismo exacto. La sensibilidad a los efectos mielotóxicos de los estrógenos depende de muchos factores, incluida la edad y la condición física del animal⁶. Los perros viejos son especialmente sensibles a la mielotoxicidad estrogénica⁹.

El efecto de los estrógenos a nivel de médula ósea inicialmente se manifiesta por hiperplasia mieloide y leucocitosis neutrofilica, que progresa finalmente a pancitopenia. Un 90% de los perros que presentan pancitopenia no se recuperan¹¹. En nuestro caso, el hemograma muestra una ligera anemia y trombocitopenia con valores leucocitarios normales. La presencia de neutrófilos en banda puede ser debida al absceso prostático. La mielotoxicidad en nuestro

paciente es leve y se recuperó sin necesidad de añadir tratamientos específicos.

Para confirmar que la sintomatología se debe a un exceso de estrógenos se puede valorar la concentración de estrógenos circulantes en sangre.

Generalmente, las concentraciones plasmáticas de estradiol son elevadas, y las de testosterona son bajas o indetectables⁹. En nuestro caso no se valoró la concentración de estrógenos. Aún así, su medición es controvertida ya que se pueden encontrar niveles normales incluso en casos donde la feminización es obvia^{6,12}. Existen tres formas de estrógenos circulantes (oestrone, estradiol-17 β y oestriol) pero la mayoría de laboratorios sólo miden la concentración de estradiol. También se ha sugerido que la feminización es el resultado de partículas estrogénicas de estructura desconocida⁶.

Otra forma de identificar una estimulación estrogénica es mediante estudios citológicos de la mucosa prepucial. Igual que sucede en el epitelio vaginal, la mucosa prepucial se cornifica como resultado de la influencia estrogénica. Las muestras se obtienen insertando un hisopo en la cavidad prepucial y raspando suavemente la mucosa. Se procesan del mismo modo que los estudios citológicos vaginales. Si se encuentran células epiteliales cornificadas, éstas indican una estimulación estrogénica^{2,3}.

Las metástasis son más comunes en los tumores testiculares de células de Sertoli extraescrotales, posiblemente debido a su diagnóstico más tardío¹. Tras la castración, la feminización puede persistir debido a metástasis funcionales no diagnosticadas¹².

La evaluación ecográfica del abdomen es un método sensible para localizar testículos no descendidos y no palpables, además de aportar información preoperatoria sobre la localización interna del testículo y valorar la existencia de metástasis en linfonodos regionales^{1,12,13}. Ecográficamente, el tumor de células de Sertoli no se puede diferenciar entre los tres tipos de tumor testicular y por lo tanto es necesario realizar un estudio histopatológico^{3,5}.

En el caso descrito, la ecografía permitió localizar el tumor testicular además de la presencia de un absceso prostático.

En el estudio ecográfico se observó una atrofia del testículo contrario. Esto puede ocurrir como resultado de las hormonas producidas por el testículo neoplásico o, en caso de perros no criptóquidos, por un aumento de temperatura intraescrotal. Debido a la alta incidencia de neoplasias bilaterales y a la atrofia del testículo no afectado, se recomienda la extirpación de ambos testículos³.

En el caso descrito no se obtuvo un diagnóstico histológico de la próstata debido a que la muestra era insuficiente, pero normalmente se observa una metaplasia de células escamosas secundaria al exceso de estrógenos. Los cambios prostáticos como metaplasia escamosa, prostatitis, quistes prostáticos y abscesos pueden ser secundarios al hiperestrogenismo. En los tumores de Sertoli con hiperestrogenismo el epitelio prostático se convierte en un epitelio estratificado escamoso, la queratina formada se acumula en los conductos, formando quistes que en algunos casos son invadidos por leucocitos creando abscesos^{1, 7, 13}. En nuestro caso podríamos relacionar la presencia del absceso prostático con el tumor testicular de células de Sertoli.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de Mar Bardagí, Rosa Novellas e Yvonne Espada por la documentación gráfica de las alteraciones cutáneas y ecográficas.

Agradecemos la colaboración de Antoni Ramis por la documentación gráfica del tumor testicular y la descripción del estudio histopatológico.

Titlle

Feminisation syndrome in a dog with Sertoli cells testicular tumour

Summary

An 8 year-old golden retriever with unilateral cryptorchidia, was attended in our hospital due to signs of dysuria and feminisation. The physical exam revealed poor corporal condition (2 / 9), pale mucose membranes, poor hair quality, bilateral symetric alopecia, gynecomastia and pendulous prepuce. Abdominal and rectal palpation revealed a caudal abdominal mass. The ultrasound and radiologic studies revealed an abdominal mass and a prostatic cyst. The bone marrow cytology determined a slight cellular hipoplasia. Histopathologic study of the abdominal mass confirmed the presumptive diagnosis of a Sertoli cells testicular tumour. Two months later the patient is leading a normal life and has exhibited no postoperative complications.

Key words: Feminisation syndrome, testicular tumour, cryptorchidia, Sertoli cells tumour.

Bibliografía

1. Memon MA., Sirinarumit K. Semen Evaluation, Canine Male Infertility, and Common Disorders of the Male. En Ettinger SJ. & Feldman EC (6ª ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine. W. B. Saunders, Philadelphia, 2005; 1694-1695.
2. Merchant SR., The Skin as a Sensor of Internal Medical Disorders. En Ettinger SJ. & Feldman EC (6ª ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine. W. B. Saunders, Philadelphia, 2005; 32.
3. Nelson RW., Couto CG. Disorders of the Penis, Prepuce, and Testes. En Nelson RWand Couto CG (3ª ed): Small Animal Internal Medicine, Mosby, 2003; 922-926.
4. Morrison WB. Cancers of the Reproductive Tract. En: Cancer in Dogs and Cats: Medical & Surgical Management. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1998; 584-586.
5. Sampera N., Masot N., Janer M., Romeo C., De Pedro R. Oestrogen-Induced Bone Marrow Aplasia in a Dog with a Sertoli Cell Tumour. *J Small Anim Pract*, 2002; 43; 365-369.
6. Cooley DM., Waters DJ. Tumor of the Male Reproductive System. En Withrow SJ., Reeves SJ. y McEwen EG (3ª Ed): Small Animal Clinical oncology, W. B. Saunders, Philadelphia, 2001; 478-483.
7. Feldman BF. Nonregenerative Anemia. En Ettinger SJ. & Feldman EC (6ª ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine W. B. Saunders, Philadelphia, 2005; 1913-1914.
8. Barrand KR., Scudamore CL. Canine hypertrophic osteoarthropathy associated with a malignant Sertoli cell tumour. *J Small Anim Pract*, 2000; 42; 143-145.
9. Okjin y Kyung-Suk. Seminoma with Hiperestrogenemia in a Yorkshire Terrier. *J Vet Sci*, 2005; 67; 121-123.
10. Nielsen SW., Kennedy PC. Tumors of the Genital Systems. En Moulton JE: Tumours in Domestic Animals. University of California Press, 1990; 479-491.
11. Flanders JA., Schlafer DH., Yeager AE. Diseases of the Canine Testes. En. John D. Bonagura (5ª ed): Kirk's Current Veterinary Therapy XIII.. W. B. Saunders, Philadelphia, 2000; 941-947.
12. Dahaliwal RS., Kitchell BE., Knight BL et al. Treatment of Aggressive Testicular Tumours in Four Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1999; 35: 311-318.
13. Chun R., Garret L. Urogenital and Mammary Gland Tumors. En Ettinger SJ. & Feldman EC (6ª Ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine, W. B. Saunders, Philadelphia, 2005; 786-787.