



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Tumor de células de Leydig: revisión de la literatura a propósito de un caso.

Leydig cell tumour: review of the literature with regard to a case.



Universidad Zaragoza

Alumna: María Sánchez Salamero

Director: Guillermo Muñoz

Facultad de Medicina de Zaragoza

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"

INDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	3
PALABRAS CLAVE	3
1. INTRODUCCIÓN	4
<i>1.1.Epidemiología</i>	4
<i>1.2.Etiología</i>	4
<i>1.3. Clínica</i>	5
<i>1.4. Diagnóstico</i>	5
<i>1.4.1.Pruebas complementarias</i>	6
<i>1.4.2.Marcadores tumorales</i>	6
<i>1.5.Tratamiento</i>	6
<i>1.6.Seguimiento y pronóstico</i>	7
<i>1.7.Clasificación histológica</i>	7
<i>1.7.1.Tipos histológicos de tumores testiculares más relevantes según la clasificación actual de la OMS (2016)</i>	10
2. MATERIAL Y METODOS	18
3. RESULTADOS	18
4. DISCUSION	30
5. CONCLUSIONES	37
6. BIBLIOGRAFIA	38

ABREVIATURAS

- TCG: Tumores de células germinales
- TCL: Tumor de células de Leydig
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- RX: Radiografía
- TAC: Tomografía Axial Computarizada
- AFP: α -fetoproteína
- β -HCG: Gonadotropina Coriónica Humana
- LDH: Lactato Deshidrogenasa
- EP: Etopósido, Cisplatino
- BEP: Bleomicina, Etopósido, Cisplatino
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- CIS: Carcinoma In Situ
- IGCNU: Neoplasia Intratubular de Células Germinales
- GCNIS: Neoplasia In Situ de Células Germinales
- PLAP: Fosfatasa Alcalina Placentaria
- TCG-NS: Tumores de Células Germinales No Seminomatosos
- CGA: Campos de Gran Aumento
- WOB: Web of Science
- LHCGR: Gen del Receptor de la Hormona Luteinizante
- TSS: Cirugía Preservadora del Testículo

RESUMEN: En este trabajo presentamos el caso de un tumor de células de Leydig estudiado en el HCU Lozano Blesa. Explicamos sus características macroscópicas, microscópicas e inmunohistoquímicas más relevantes y comparamos nuestros hallazgos con los descritos en la literatura.

ABSTRACT: In this review we present the case of a Leydig cell tumour studied in the Lozano Blesa HCU. We explain their macroscopic, microscopic and immunohistochemical characteristics and compare our findings with those described in the literature.

PALABRAS CLAVE

- Tumor testicular
- Tumor de células de Leydig
- Diagnóstico
- Inmunohistoquímica
- Macroscopía
- Microscopía
- Tratamiento
- Cirugía conservadora del testículo
- Clasificación de la OMS

KEY WORDS

- Testicular tumor
- Leydig cell tumor
- Diagnosis
- Immunohistochemistry
- Macroscopic
- Microscopic
- Treatment
- Testis Sparing Surgery
- WHO classification

1. INTRODUCCIÓN

1.1.Epidemiología

Los tumores testiculares son poco frecuentes, representando el 1-2% de todos los tumores en el adulto. Sin embargo, representan la neoplasia maligna más frecuente en varones entre los 20 y los 35 años (1-4).

Se dividen principalmente en dos estirpes: tumores de células germinales (TCG) (seminomatosos 50% y no seminomatosos 50%), siendo éstos los más frecuentes, y tumores de los cordones sexuales, que representan el 5%, y muestran una frecuencia relativa alta en niños (aproximadamente 25% de los casos) (3,5). Dentro de los tumores de los cordones sexuales, el tumor de células de Leydig (TCL) es el tipo histológico más común (75-80%), comprendiendo el 1-3 % de todos los tumores testiculares en adultos y el 0,4- 9 % en la infancia prepuberal (1,4,6-9).

Su incidencia está aumentando en todo el mundo, a pesar de una disminución en las tasas de mortalidad en los países occidentales, debido a la combinación de técnicas diagnósticas efectivas, los avances en la detección de marcadores tumorales, los tratamientos con varios fármacos muy efectivos y modificaciones y avances en la técnica quirúrgica (10).

Las neoplasias testiculares tienen un excelente pronóstico, presentando una tasa de supervivencia superior al 95% a los 5 años (1,2,5,6,9,11).

1.2.Etiología

Existen diferentes factores etiológicos que influyen en el desarrollo de los tumores testiculares, que nombramos a continuación.

1.- Criptorquidia: representa el principal factor de riesgo (12,13), siendo el seminoma el tumor que más frecuentemente se relaciona con ésta (3). La orquidopexia, técnica quirúrgica en la que se descenden los testículos dentro del escroto, ha demostrado reducir la incidencia de los tumores testiculares si se practica antes de la pubertad, a pesar de ello, estos pacientes continúan teniendo un mayor riesgo de desarrollo de cáncer testicular (14).

2.- Antecedentes familiares: en el caso de un hermano con tumor testicular, el riesgo se multiplica por ocho, mientras que, si el antecedente es paterno, el riesgo es cuatro veces mayor. El gen TGCT1, localizado en el cromosoma Xq27 parece estar involucrado en esta susceptibilidad (10,14).

3.- Antecedentes personales de tumor testicular: el 3-4% de los hombres que han superado un tumor testicular desarrollarán otro en el testículo contralateral (14).

4.- Edad: los tumores testiculares tienen su pico de incidencia entre los 20 y 35 años (5).

5.- Infertilidad: los hombres que sufren infertilidad tienen un mayor riesgo de tumores testiculares. Del mismo modo, los pacientes que presentan espermatozoides con una baja motilidad o más del 75% de los espermatozoides anormales muestran un riesgo aumentado (14,15).

6.- Raza: se ha observado mayor riesgo en personas de raza caucásica (varones procedentes de Europa y Estados Unidos), siendo tumores muy raros en personas de raza negra y asiática. La incidencia en hombres blancos estadounidenses no hispanos es cinco veces mayor que en afroamericanos, cuatro veces mayor que en asiáticos y 78% mayor que en hispanos (16).

1.3. Clínica

La mayoría de los tumores testiculares se presentan como una masa testicular indolora y unilateral. También pueden ser diagnosticados de manera incidental durante una ecografía. Un 40% de los pacientes refieren sensación de pesadez o dolor sordo en hipogastrio o región escrotal. Las metástasis ganglionares y las alteraciones endocrinas (feminización, virilización, pubertad precoz...) son motivos de consulta poco frecuentes (10,14).

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de estos tumores es fundamentalmente clínico. La exploración debe incluir el testículo afectado y el contralateral, siendo fundamental la comparación entre ambos. La presencia de una masa indolora, con ausencia de signos inflamatorios debe hacernos sospechar un proceso neoplásico (13).

1.4.1. Pruebas complementarias

El método diagnóstico de elección es la ecografía que presenta alta sensibilidad y especificidad. El inconveniente de dicha prueba es que no es capaz de diferenciar las lesiones benignas de malignas (5,7,9,13). La resonancia magnética (RMN) permite visualizar lesiones testiculares no objetivables con la ecografía y además es muy útil para observar posibles metástasis en sitios como la médula espinal o el cerebro (4,5,7,9,11,12). La radiografía de tórax (RX) es apropiada para evaluar la extensión de la enfermedad, sobre todo pulmonar. Pero es la tomografía axial computarizada (TAC), la prueba más efectiva para realizar un estudio de extensión del tumor (10,13).

1.4.2. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales, α -fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (β -HCG) y lactato deshidrogenasa (LDH), son fundamentales para el diagnóstico, el pronóstico, el tratamiento y la monitorización de aquellos tumores que secreten estas sustancias. Sin embargo, la ausencia de elevación no excluye el diagnóstico de tumor testicular. Se deben medir las concentraciones de éstos en el momento del diagnóstico (se encuentran elevados), después de la orquiectomía y en busca de recidivas durante el seguimiento y una vez finalizado el tratamiento (13,16).

1.5. Tratamiento

La resección quirúrgica mediante orquiectomía radical inguinal es el tratamiento de elección. La orquiectomía o la biopsia transescrotal están contraindicadas ya que dejan la porción inguinal del cordón espermático, lo que puede suponer un aumento del riesgo de recidivas, tanto locales como de metástasis en los ganglios linfáticos inguinales (16).

El tratamiento posterior a la orquiectomía dependerá de la histología del tumor, el estadiaje, el pronóstico y la decisión individual de cada paciente. Así, si se trata de un seminoma en estadio I, se prefiere vigilancia sin terapia adyuvante, ya que la mayoría de ellos no presentan recidivas. Sin embargo, si a pesar de ser un estadio I, el paciente tiene factores de riesgo (tumor mayor de 4cm, invasión de la rete testis...) es candidato para recibir terapia adyuvante con carboplatino o radioterapia. Los tumores seminomatosos en estadio II son tratados con diferentes terapias adyuvantes: IIA se prefiere la radioterapia; IIB la quimioterapia con cuatro ciclos de etopósido y cisplatino (EP) o tres ciclos de

bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP); en los estadios IIC y IIIC la quimioterapia con cuatro ciclos de EP o tres ciclos de BEP es la elección. Si se trata de TCG-NS en estadio I puede ser tratado de diversas maneras: seguimiento activo, quimioterapia basada en cisplatino (pacientes que presenten factores de riesgo) o resección de los ganglios retroperitoneales (combinada o no con quimioterapia en dependencia del TNM). Esta controversia se debe a que solo el 20-30% de los pacientes tienen metástasis ocultas, por ello toda intervención que se implemente después de la orquiectomía puede ser un tratamiento excesivo en el 70-80% de los pacientes. En los estadios II y III de los TCG-NS se incluye como tratamiento adyuvante la quimioterapia con cisplatino y/o la linfadenectomía (en dependencia del compromiso de los ganglios linfáticos y de si los marcadores tumorales permanecen o no elevados). La resección de la masa residual postquimioterapia depende del tamaño de la masa (se realiza si es mayor de 1cm) (14,16).

En el caso de tumores testiculares benignos, por ejemplo, un TCL, o un tumor de células de Sertoli, la exéresis quirúrgica puede ser suficiente (7).

1.6. Seguimiento y pronóstico

Todos los pacientes con tumor testicular deben estar sometidos a un seguimiento estrecho durante los cinco años siguientes al tratamiento primario. Se han descrito diferentes planes, en dependencia del tipo histológico, estadio y tratamiento recibido. El seguimiento consiste en ecografías periódicas para detectar nuevas masas testiculares, cuantificación de marcadores tumorales (pueden ser negativos en un 35% de las recaídas de tumores noseminomatosos) y TAC abdominopélvico con una frecuencia determinada para evaluar recaídas, sobre todo retroperitoneales (14).

Las neoplasias testiculares tienen un excelente pronóstico, presentando una tasa de supervivencia superior al 95% a los 5 años (1,2,5,6,9,11).

1.7. Clasificación histológica

La clasificación de los tumores testiculares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004 sufrió modificaciones importantes, dando lugar a una nueva en

2016 (Tabla. 1). Una de las diferencias más significativas entre la clasificación recientemente publicada y la versión anterior afecta a los TCG.

Tabla. 1 – Clasificación de los tumores testiculares de la OMS de 2004 (17)

WHO histological classification of testis tumours

Germ cell tumours		Sex cord/gonadal stromal tumour:	
Intratubular germ cell neoplasia, unclassified	9064/2 ¹	Incompletely differentiated	8591/1
Other types		Sex cord/gonadal stromal tumours, mixed forms	8592/1
		Malignant sex cord/gonadal stromal tumours	8590/3
Tumours of one histological type (pure forms)		Tumours containing both germ cell and sex cord/gonadal stromal elements	
Seminoma	9061/3	Gonadoblastoma	9073/1
Seminoma with syncytiotrophoblastic cells		Germ cell-sex cord/gonadal stromal tumour, unclassified	
Spermatocytic seminoma	9063/3		
Spermatocytic seminoma with sarcoma		Miscellaneous tumours of the testis	
Embryonal carcinoma	9070/3	Carcinoid tumour	8240/3
Yolk sac tumour	9071/3	Tumours of ovarian epithelial types	
Trophoblastic tumours		Serous tumour of borderline malignancy	8442/1
Choriocarcinoma	9100/3	Serous carcinoma	8441/3
Trophoblastic neoplasms other than choriocarcinoma		Well differentiated endometrioid carcinoma	8380/3
Monophasic choriocarcinoma		Mucinous cystadenoma	8470/0
Placental site trophoblastic tumour	9104/1	Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3
Teratoma	9080/3	Brenner tumour	9000/0
Dermoid cyst	9084/0	Nephroblastoma	8960/3
Monodermal teratoma		Paraganglioma	8680/1
Teratoma with somatic type malignancies	9084/3		
Tumours of more than one histological type (mixed forms)		Haematopoietic tumours	
Mixed embryonal carcinoma and teratoma	9081/3	Tumours of collecting ducts and rete	
Mixed teratoma and seminoma	9085/3	Adenoma	8140/0
Choriocarcinoma and teratoma/embryonal carcinoma	9101/3	Carcinoma	8140/3
Others			
Sex cord/gonadal stromal tumours		Tumours of paratesticular structures	
Pure forms		Adenomatoid tumour	9054/0
Leydig cell tumour	8650/1	Malignant mesothelioma	9050/3
Malignant Leydig cell tumour	8650/3	Benign mesothelioma	
Sertoli cell tumour	8640/1	Well differentiated papillary mesothelioma	9052/0
Sertoli cell tumour lipid rich variant	8641/0	Cystic mesothelioma	9055/0
Sclerosing Sertoli cell tumour		Adenocarcinoma of the epididymis	8140/3
Large cell calcifying Sertoli cell tumour	8642/1	Papillary cystadenoma of the epididymis	8450/0
Malignant Sertoli cell tumour	8640/3	Melanotic neuroectodermal tumour	9363/0
Granulosa cell tumour	8620/1	Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Adult type granulosa cell tumour	8620/1		
Juvenile type granulosa cell tumour	8622/1	Mesenchymal tumours of the spermatic cord and testicular adnexae	
Tumours of the thecoma/fibroma group		Secondary tumours of the testis	
Thecoma	8600/0		
Fibroma	8810/0		

¹Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (906) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

Se ha aceptado durante varias décadas que los TCG surgen de la progresión de una célula germinal maligna intratubular que tiene características morfológicas e inmunohistoquímicas de la célula de un seminoma. Dichas lesiones precursoras se designaron como carcinoma in situ (CIS) o neoplasia intratubular de células germinales (IGCNU) pero, finalmente, fue el término “neoplasia in situ de células germinales” (GCNIS) el que se aceptó como prioritario.

Como resultado, la clasificación de la OMS de 2016 separa a los TCG en dos grupos: los derivados de GCNIS y los no derivados de GCNIS (grupo muy heterogéneo,

este último) (Tabla. 2) (Fig. 1). Los tumores derivados de GCNIS muestran una serie de características en común: epidemiología, suelen ocurrir en el contexto de una alteración del desarrollo testicular (espermatogénesis alterada, esclerosis peritubular, células de Sertoli inmaduras, túbulos hialinizados ...) etc. Al aceptar dicha separación, fue necesario eliminar entidades incluidas en el grupo derivado de GCNIS, como por ejemplo el “seminoma espermatocítico”, pasando a denominarse “tumor espermatocítico” y se clasifica dentro de los tumores no derivados de GCNIS ya que no presenta ninguna relación ni con el seminoma, ni con cualquier otra neoplasia derivada de GCNIS (18).

Tabla. 2 -Clasificación de los tumores testiculares de la OMS de 2016 (18)

WHO classification of tumours of the testis

Germ cell tumours derived from germ cell neoplasia in situ		Granulosa cell tumour	
<i>Non-invasive germ cell neoplasia</i>		Adult granulosa cell tumour	8620/1
Germ cell neoplasia in situ	9064/2	Juvenile granulosa cell tumour	8622/1*
Specific forms of intratubular germ cell neoplasia		Tumours in the fibroma–thecoma group	8600/0
<i>Tumours of a single histological type (pure forms)</i>		<i>Mixed and unclassified sex cord–stromal tumours</i>	
Seminoma	9061/3	Mixed sex cord–stromal tumour	8592/1
Seminoma with syncytiotrophoblast cells		Unclassified sex cord–stromal tumour	8591/1
<i>Non-seminomatous germ cell tumours</i>		Tumour containing both germ cell and sex cord–stromal elements	
Embryonal carcinoma	9070/3	Gonadoblastoma	9073/1
Yolk sac tumour, postpubertal-type	9071/3		
Trophoblastic tumours		Miscellaneous tumours of the testis	
Choriocarcinoma	9100/3	Ovarian epithelial-type tumours	
Non-choriocarcinomatous trophoblastic tumours		Serous cystadenoma	8441/0
Placental site trophoblastic tumour	9104/1	Serous tumour of borderline malignancy	8442/1
Epithelioid trophoblastic tumour	9105/3	Serous cystadenocarcinoma	8441/3
Cystic trophoblastic tumour		Mucinous cystadenoma	8470/0
Teratoma, postpubertal-type	9080/3	Mucinous borderline tumour	8472/1
Teratoma with somatic-type malignancy	9084/3	Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3
<i>Non-seminomatous germ cell tumours of more than one histological type</i>		Endometrioid adenocarcinoma	8380/3
Mixed germ cell tumours	9085/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
<i>Germ cell tumours of unknown type</i>		Brenner tumour	9000/0
Regressed germ cell tumours	9080/1	Juvenile xanthogranuloma	
		Haemangioma	9120/0
Germ cell tumours unrelated to germ cell neoplasia in situ		Haematolymphoid tumours	
Spermatocytic tumour	9063/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Teratoma, prepubertal-type	9084/0	Follicular lymphoma, NOS	9690/3
Dermoid cyst		Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type	9719/3
Epidermoid cyst		Plasmacytoma	9734/3
Well-differentiated neuroendocrine tumour (monodermal teratoma)	8240/3	Myeloid sarcoma	9930/3
Mixed teratoma and yolk sac tumour, prepubertal-type	9085/3	Rosai–Dorfman disease	
Yolk sac tumour, prepubertal-type	9071/3		
Sex cord–stromal tumours		Tumours of collecting duct and rete testis	
<i>Pure tumours</i>		Adenoma	8140/0
Leydig cell tumour	8650/1	Adenocarcinoma	8140/3
Malignant Leydig cell tumour	8650/3		
Sertoli cell tumour	8640/1		
Malignant Sertoli cell tumour	8640/3		
Large cell calcifying Sertoli cell tumour	8642/1		
Intratubular large cell hyalinizing Sertoli cell neoplasia	8643/1*		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions. *New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

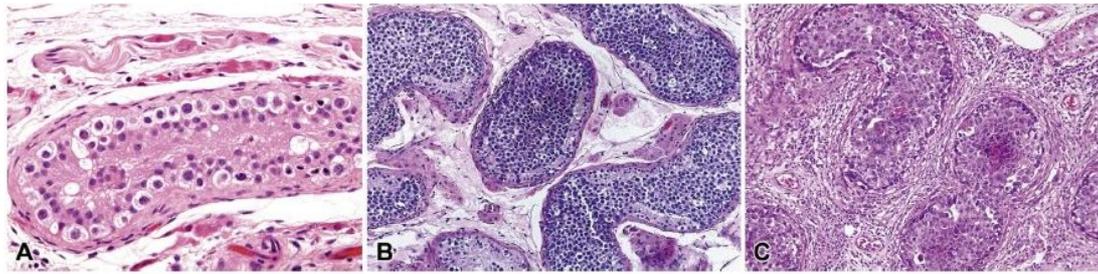


Fig. 1 - (A) GCNIS que muestra el confinamiento de la célula neoplásica a la base del túbulo seminífero, “el nicho espermatogónico”. En (B) el seminoma intratubular y en (C) el carcinoma embrionario intratubular, las células neoplásicas se han expandido y ahora ocupan la mayor parte del túbulo (18).

1.7.1. Tipos histológicos de tumores testiculares más relevantes según la clasificación actual de la OMS (2016)

1.- Tumores de células germinales: los más frecuentes, 95% del total. Se clasifican en cinco tipos celulares básicos: seminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, teratoma y coriocarcinoma. Más del 50% de los TCG presentan componente mixto. La clasificación de éstos según su aspecto morfológico carece de importancia en la elección del tratamiento, mientras que resulta relevante a la hora de determinar las estrategias terapéuticas para las metástasis de ganglios linfáticos retroperitoneales (3,10).

a) Seminoma: es el tipo más frecuente de los TCG. Ecogénicamente se suele presentar como una masa hipoecoica y homogénea. Este aspecto homogéneo refleja su histología ya que deriva de una línea celular unipotencial y sus células son muy uniformes. Se presenta con más frecuencia en hombres en la cuarta década de la vida. Macroscópicamente, es un tumor blando multinodular y homogéneo de color blanco (Fig. 2). Puede identificarse necrosis en determinadas ocasiones, a pesar de no ser tan manifiesta como en otros tipos de tumores testiculares. La presencia de calcificaciones o espacios quísticos internos resulta bastante infrecuente. Histológicamente está formado por sábanas de células relativamente grandes de citoplasma claro y núcleos poligonales hipercromáticos, con nucléolo prominente, separadas por tabiques fibrovasculares que suelen presentar abundantes linfocitos acompañantes (Fig. 3). En el 10-15% se observan elementos sinciotrofoblásticos. Dichos elementos sinciotrofoblásticos se correlacionan con la producción de β -HCG. En lo que a la inmunohistoquímica se refiere, el seminoma

es positivo para CD117, fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) y SALL4 y negativo para CD30 (3,10,16).



Fig. 2 – Aspecto macroscópico de un seminoma (19).

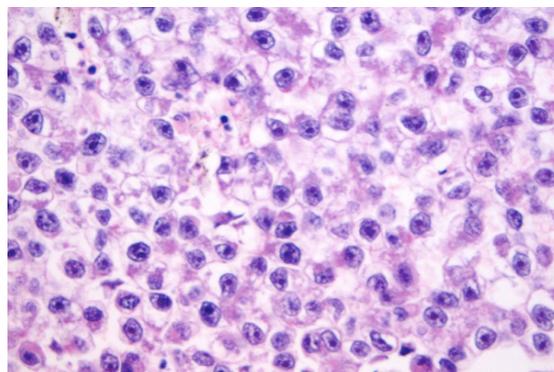


Fig. 3 – Aspecto microscópico de un seminoma (19).

b) Tumores de células germinales no seminomatosos: Presentan una ecoestructura heterogénea, justificada por derivar de células pluripotenciales que pueden diferenciarse en varias líneas celulares. La presencia de espacios quísticos y calcificaciones es mucho más frecuente en este grupo.

- **Carcinoma Embrionario:** es el tipo histológico más frecuente después del seminoma. Se da en pacientes entre los 25 y 35 años. Está presente en el 80% de las neoplasias mixtas pero, sin embargo, su forma pura solo representa el 2-3% de los tumores testiculares. En el momento de presentación suele ser más pequeño que el seminoma pero más agresivo, y es frecuente que invada la túnica vaginal del testículo y comprometa las estructuras contiguas al cordón espermático. Macroscópicamente suelen presentar un tamaño menor a los seminomas, con una superficie de corte de color pardo-dorado o amarillento, carnosa, a menudo con áreas necróticas o hemorrágicas y una cápsula mal definida (Fig. 4). Histológicamente presenta células epiteliales organizadas en glándulas o túbulos, con márgenes celulares poco definidos, citoplasma pálido y núcleo esférico con cromatina gruesa y uno o más nucléolos prominentes (Fig. 5). Inmunohistoquímicamente, es positivo para CKAE1/AE3, PLAP, OCT3/4, CD30 y SALL4, siendo negativo para CD-117 (3,16,20).

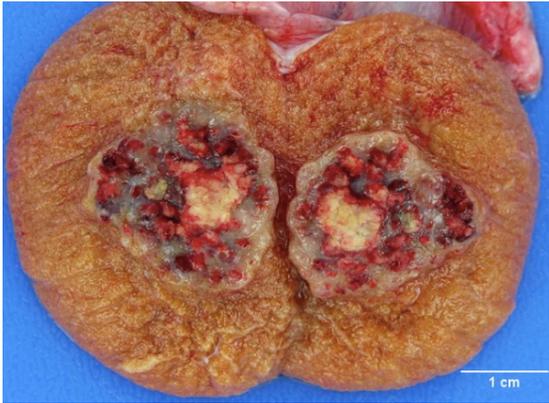


Fig. 4 – Aspecto macroscópico de un carcinoma embrionario (19).

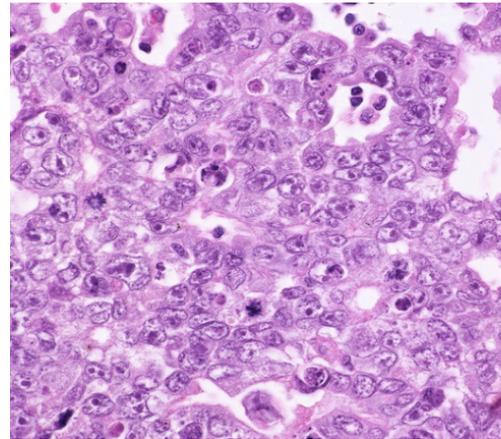


Fig. 5 – Aspecto microscópico de un carcinoma embrionario (19).

- Coriocarcinoma:** se trata de un tumor raro que comprende el 6,4-17,8% de los tumores mixtos, siendo su forma pura menor al 1%. Se da entre la tercera y la cuarta década de la vida. Macroscópicamente suele ser de pequeño tamaño, con una superficie de corte que muestra presencia de hemorragia central con áreas tumorales blanco-grisáceas en la periferia (Fig. 6). En el examen microscópico, está compuesto por dos tipos de células: las del sincitiotrofoblasto y las del citotrofoblasto. Las células del citotrofoblasto tienen un citoplasma eosinofílico claro, un núcleo irregular y único y uno o varios nucléolos prominentes. Las células del sincitiotrofoblasto son grandes, tienen un citoplasma eosinofílico que contiene vacuolas con eritrocitos y uno o múltiples núcleos (Fig. 7). Inmunohistoquímicamente expresa β -HCG y SALL4. Se trata del TCG de peor pronóstico (3,16,20).



Fig. 6 - Aspecto macroscópico de un coriocarcinoma (19).

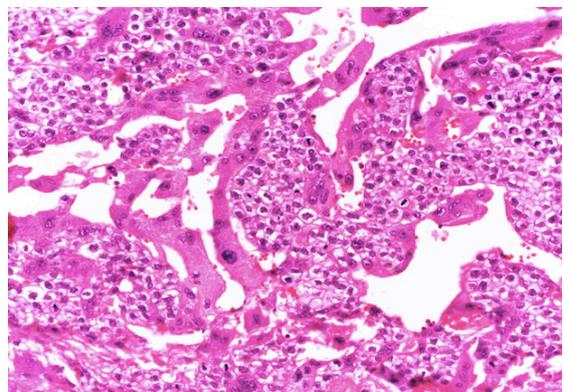


Fig. 7 – Aspecto microscópico de un coriocarcinoma con la característica apariencia bifásica (19).

- **Teratoma tipo postpuberal:** tumor maligno que contiene elementos celulares derivados de las tres hojas blastodérmicas, que además pueden estar en diferentes estadios de maduración y diferenciación. En adultos, se da en la mitad de los tumores mixtos pero, sin embargo, la forma pura es realmente rara, dándose solamente en 3-7%. Macroscópicamente es un tumor grande, bien circunscrito, lobulado y heterogéneo con áreas quísticas y solidas. La superficie de corte revela quistes de tamaño variable que contienen material gelatinoso, mucinoso o hialinizado con islotes de tejido solido que en ocasiones contienen hueso o cartílago (Fig. 8). Histológicamente puede aparecer cualquier tipo de tejido mesenquimal o epitelial, en diferentes estadios madurativos (16,20).



Fig. - 8 Aspecto macroscópico de un teratoma postpuberal (19).

- **Tumor del saco vitelino o yolk sac tumor:** representa una fracción muy pequeña de los TCG del adulto. La mayoría de los pacientes tienen entre 15-40 años. Macroscópicamente se trata de un tumor que puede ser sólido, o parcialmente quístico, con una superficie de corte blanca-grisácea y homogénea (Fig. 9). En los tumores grandes, suele observarse focos de necrosis y hemorragia. Histológicamente puede presentar diferentes patrones. Se observan agregados de células embrionarias pequeñas indiferenciadas con abundantes mitosis (Fig. 10). Los glóbulos hialinos (PAS, AFP y α -1 antitripsina positivos) son una cualidad típica de estos tumores y se identifican en hasta el 84% de los casos. Además, los cuerpos de Schiller-Duval que remedan los senos endodérmicos y se visualizan en alrededor del 50% de los casos, son también característicos. Se tratan de cuerpos formados por una estructura capilar central rodeada por columnas de

células malignas. Inmunohistoquímicamente expresa AFP, Glypican 3 y SALL4 (20).



Fig. 9 – Aspecto macroscópico de un tumor del saco vitelino (19).

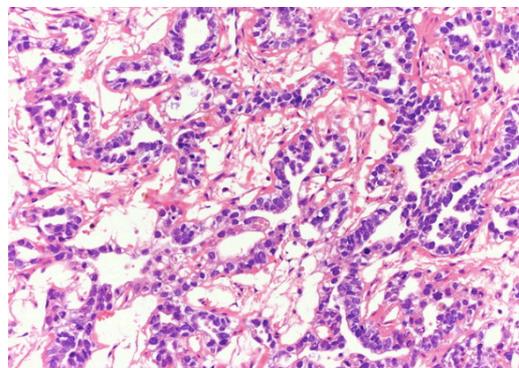


Fig. 10 – Aspecto microscópico de un tumor del saco vitelino (19).

- **Tumor Mixto:** mucho más frecuente que la forma pura, se da en aproximadamente el 60% de los pacientes, siendo la edad media de presentación en torno a los 30 años. Se trata de tumores malignos con más de un componente de TCG. Tanto la microscopía como la macroscopía dependen de la composición del tumor (16,20).
- **Tumor espermatocítico:** anteriormente denominado seminoma espermatocítico e incluido dentro de los TCG. Se trata de un tumor que no deriva de CIS, poco frecuente (1% de los tumores testiculares), cuya edad más frecuente de presentación son los 52-59 años en contraste con el resto de los tumores testiculares. Del mismo modo, a diferencia del resto de tumores, no se encuentra asociación con la criptorquidia ni con determinada etnia. Macroscópicamente se trata de un tumor de 3-5cm. La superficie de corte es variable: blanca-grisácea, hemorrágica, carnosa y mixoide, además de nodular o pseudonodular (Fig. 11). También puede presentar quistes, crecimiento intraepidídimico y focos de necrosis. Microscópicamente, las células se encuentran distribuidas en patrones difusos interrumpidos por zonas de edema. Se describen tres tipos de células: células pequeñas con escaso citoplasma y núcleo redondeado y uniforme, células de tamaño intermedio con núcleo redondeado con cromatina granular o filamentosa y nucléolo prominente y, por último, células gigantes con núcleo único o múltiple y con características nucleares similares a las de tamaño

intermedio (Fig. 12). Inmunohistoquímicamente es negativo para la mayoría de marcadores (20).



Fig. 11 - Aspecto macroscópico de un tumor espermatoocítico (19).

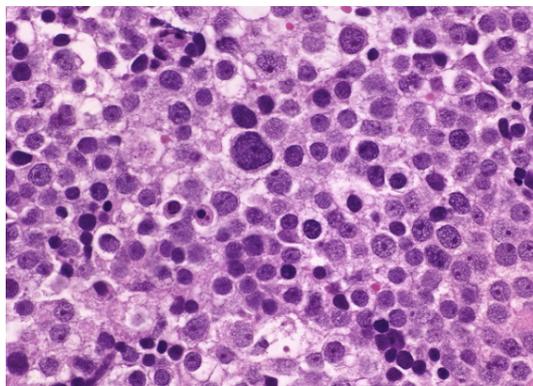


Fig. 12 – Aspecto microscópico de un tumor espermatoocítico (19).

- **Neoplasia in situ de células germinales:** se conoce como el precursor de todos los TCG, exceptuando el tumor espermatoocítico. Se desarrolla a partir de los gonocitos fetales y, en el estudio histológico, se observan túbulos seminíferos que contienen solo células de Sertoli y células germinales malignas atípicas.

b) Tumores de los cordones sexuales: representan el 4% de los tumores testiculares, con una prevalencia del 10-30% en la edad pediátrica. El 90% son benignos, pero no existen criterios radiológicos específicos para diferenciarlos.

- **Tumor de las células de Leydig:** el más frecuente, representando el 75-80%. Aproximadamente el 90% son benignos y tiene buen pronóstico. La incidencia presenta dos picos de edad: en la infancia, de 3 a 9 años (1/4 parte), y en los adultos, de los 30 a los 65 años (3/4 partes) (5,7,20). Este tumor deriva de las células intersticiales de los túbulos seminíferos, que se encargan de secretar testosterona por lo que, habitualmente, es un tumor hormonoprodutor, lo que conlleva signos y síntomas como ginecomastia, disminución de la libido en adultos, virilización en la infancia, etc. En ecografía se presenta como una masa sólida de pequeño tamaño, hipoeoica. Macroscópicamente la mayoría miden entre 0,5 y 5 cm y se encuentran bien delimitados. Presenta una superficie de corte homogénea, de un color amarillo-pardusco o verde-pardusco y con zonas de hemorragia y necrosis en aproximadamente un 25% de los casos. La extensión

extratesticular es rara, ocurriendo en alrededor del 10% (5,20). Microscópicamente, la mayoría presentan un crecimiento difuso, pero también pueden presentarse como grandes nódulos separados por estroma colagenoso. Las células son típicamente uniformes, redondeadas y con núcleos redondeados, nucléolos prominentes y abundante citoplasma granular-eosinofílico donde podemos encontrar con una frecuencia del 30% algunas inclusiones características como son los cristales de Reinke (a pesar de no ser requisito para el diagnóstico, su presencia es patognomónica del TCL) y lipofuscina en un 15%. Inmunohistoquímicamente, son positivos para Inhibina, Calretinina, Melan-A y CD99, siendo negativos para marcadores de TCG como el SALL4. Aproximadamente el 5% son malignos para lo cual, deben presentar dos o más de las siguientes características: diámetro > 5 cm, bordes infiltrantes, atipia citológica, más de 3 mitosis / 10 campos de gran aumento (CGA), invasión vascular y/o necrosis (9,11,20).

- **Tumor de las células de Sertoli:** es el segundo en frecuencia, después del TCL. Puede presentarse en cualquier grupo etario, incluso en la infancia. No se ha encontrado ninguna asociación con la criptorquidia. La mayoría son benignos. Macroscópicamente se presenta con un tamaño de 2-5 cm; la superficie de corte suele ser blanco-grisácea o amarillenta, con presencia de algunas formaciones quísticas. Los focos de necrosis y hemorragia no son habituales. Los tumores con esclerosis prominente son típicamente pequeños (menores a 1,7cm) y carecen de quistes. Microscópicamente, el patrón más característico consiste en formación de túbulos separados por cantidad variable de estroma. Los túbulos están compuestos por células epiteliales neoplásicas (células de Sertoli) que muestran citoplasma pálido o eosinófilo y núcleo redondeado u ovalado, generalmente pequeño, sin atipia. En otras ocasiones el tumor adopta un patrón cordonal, trabecular o sólido. En algunos casos se puede presentar un infiltrado linfocítico prominente que puede causar confusión diagnóstica con seminoma. En cuanto a la inmunohistoquímica, la Inhibina es positiva en aproximadamente el 50% de estos tumores y la β -catetina en el 60-70%. Otros marcadores que suelen ser positivos, aunque en menor proporción, son Calretinina, CD99, Melan-A, WT1, Cromogranina, Sinaptofisina, Citoqueratina AE1 / AE , Vimentina, S100 y SOX9 (20).

- **Tumor de células de la granulosa:** se trata de un tumor muy infrecuente (menos de 0,5% de los tumores de los cordones sexuales) que se asemeja al tumor de células de la granulosa del ovario. Se puede presentar en un rango amplio de edad, desde adolescentes hasta ancianos, con una media de 40 años. Macroscópicamente, se trata de un tumor de 0,5-6 cm, bien circunscrito y predominantemente sólido, aunque en ocasiones puede presentar quistes. Tiene una superficie de corte homogénea, amarilla-bronceada o blanca-bronceada y lobulada. Histológicamente es un tumor no encapsulado, pero bien circunscrito que suele mostrar un crecimiento nodular, con las células creciendo de manera difusa, aunque en ocasiones también puede formar microfolículos, trabéculas, nidos o cordones. El estroma suele ser escaso, pero en caso de estar presente es fibrocolagenoso o edematoso. Las células tienen escaso citoplasma y núcleos alargados con pocas figuras mitóticas, siendo positivas para Vimentina, Inhibina, Calretinina y CD99; a veces también muestran positividad para Melan-A, FOXL2, Actina y S100. Por el contrario, suelen ser negativas para el Antígeno Epitelial de Membrana (EMA) y para la β -catetina (20).
- **Tumor de las células de la granulosa juvenil:** tumor infrecuente, menos del 0,5% de todos los tumores de los cordones sexuales, pero es el más frecuente durante los primeros seis meses de vida. Se trata de un tumor de 0,5-5 cm, bien circunscrito y con una superficie de corte que puede ser sólida, sólido-quística o predominantemente quística. Histológicamente se observa un crecimiento lobular, con áreas celulares de patrón folicular. El estroma puede variar de fibroso a hialinizado o a mixoide. Las células tumorales presentan escaso citoplasma, con núcleos redondos, pequeños nucléolos y con bastante actividad mitótica. Es típicamente positivo para Calretinina, Inhibina, CD99 y SOX9 (20).
- **Tumor del grupo fibrotecoma** (20).
- **Tumor de los cordones sexuales-estroma mixto** (20).

c)Otros tumores testiculares: linfoma no Hodking, leucemia, sarcomas, leiomiomas, tumores vasculares, fibromas, neurofibromas, metástasis testiculares.

2. MATERIAL Y METODOS

El motivo principal de este TFG es la presentación de un caso de TCL diagnosticado en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, que requirió una exhaustiva revisión bibliográfica y que planteó diferentes diagnósticos diferenciales. Para la revisión bibliográfica se han empleado buscadores como PubMed, ScienceDirect y Web Of Science (WOS) introduciendo los términos: “testicular neoplasms”, “testicular tumour”, “germ cell tumours”, “intratubular germ cell neoplasia”, “sex cord-stromal tumour”, “Leydig cells tumour”, “Sertoli cells tumour”, “embryonal carcinoma”, “yolk sac tumour”, “choriocarcinoma”, “teratoma postpuberal type”, “spermatocytic tumour”, “WHO classification” “Leydig cell hiperplasia” obteniendo resultados en inglés y español publicados desde el año 2002 hasta el año 2020, dando una especial relevancia a las series de casos. Inicialmente la búsqueda se limitó a cuatro años, pero debido a la escasa bibliografía encontrada, el periodo de búsqueda fue ampliado.

3. RESULTADOS

Varón de 71 años que se encuentra en seguimiento en consultas externas de Urología por hidrocele voluminoso en testículo derecho.

Se solicita ecografía testicular en la que se observa en testículo derecho una masa hipoeoica moderadamente heterogénea de 2 cm de diámetro, intraparenquimatosa, con vascularización intralesional sugestiva de malignidad. Se propone orquiectomía radical derecha y se envía la pieza al servicio de Anatomía Patológica para su estudio.

Macroscópicamente, la pieza pesa 100 g y en ella se distingue un cordón espermático de 45 x 30 x 10 mm que al examen externo no muestra lesiones relevantes. A la sección se observa una dilatación del espacio entre el testículo y las cubiertas testiculares con contenido de aspecto seroso, sugestiva de hidrocele. El testículo mide 40 x 30 x 30 mm. A su sección se reconoce una lesión nodular intraparenquimatosa, mal delimitada, de color grisáceo con áreas blanquecinas y amarillentas, que mide 20 x 20 x 15 mm. No parece afectar a la túnica albugínea macroscópicamente (Figs. 13 y 14).



Fig. 13- Aspecto macroscópico del tumor.

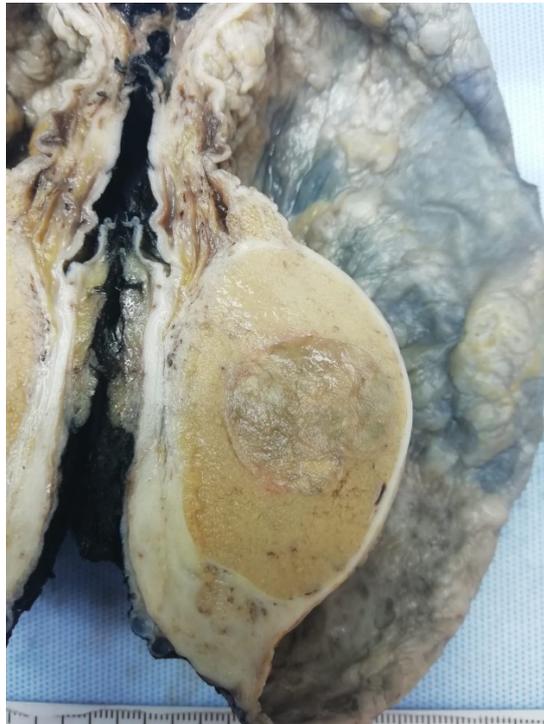


Fig. 14- Aspecto macroscópico del tumor.

Microscópicamente se observa una tumoración sólida, bien delimitada y pseudoencapsulada, que muestra en su seno tractos de tejido fibroso, formada por una mezcla de células epitelioides (predominantes) y fusiformes que presentan citoplasma granular amplio eosinofílico y núcleos de tamaño medio sin atipia manifiesta. Se observan gránulos finos intracitoplasmáticos de lipofuscina. La neoplasia no muestra signos histológicos de posible comportamiento agresivo, es decir: mide menos de 5 mm, tiene menos de 3 mitosis/10CGA, no muestra bordes infiltrativos, no presenta invasión linfovascular, no exhibe atipia nuclear y no se observa necrosis (Figs. 15 a 26).

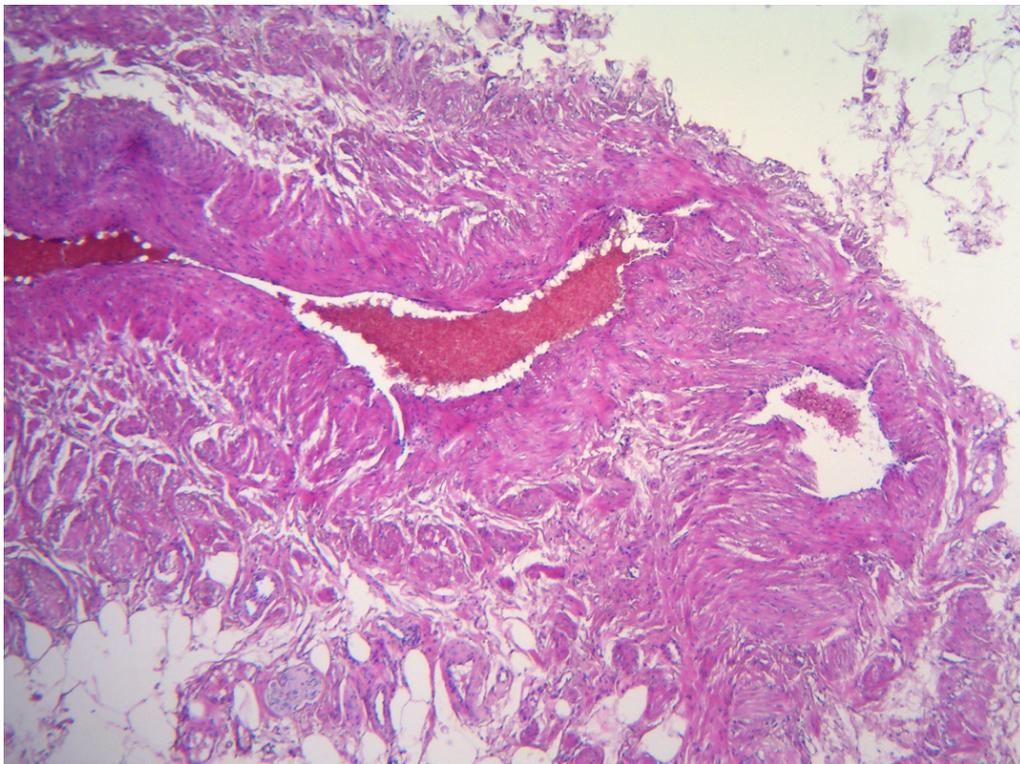


Fig. 15- Vasos del cordón espermático, sin evidencia de neoplasia

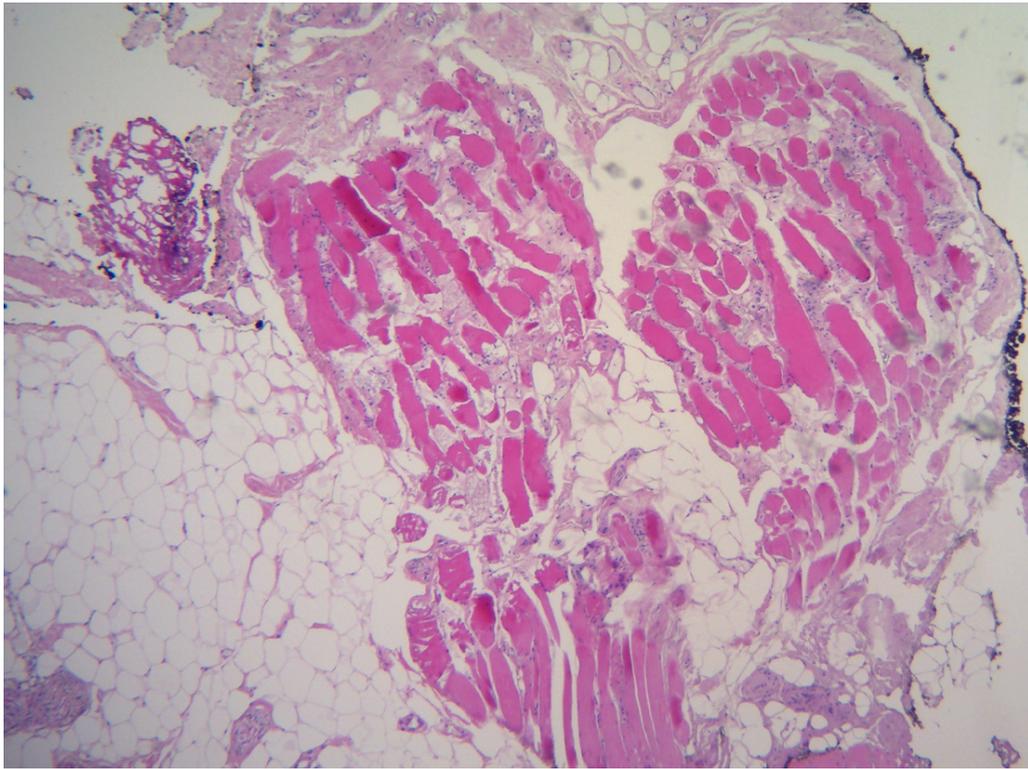


Fig. 16- Fibras del músculo esquelético del cordón espermático sin evidencia de neoplasia.

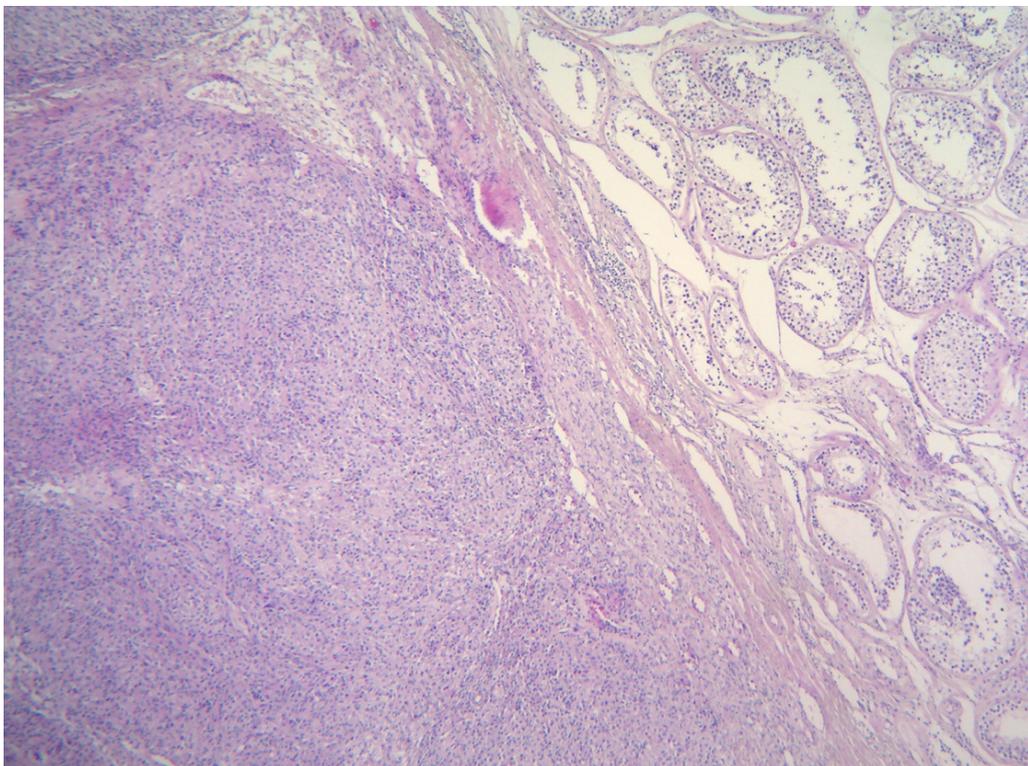


Fig. 17-Tumor bien delimitado y separado del parénquima normal por un septo fibroso.

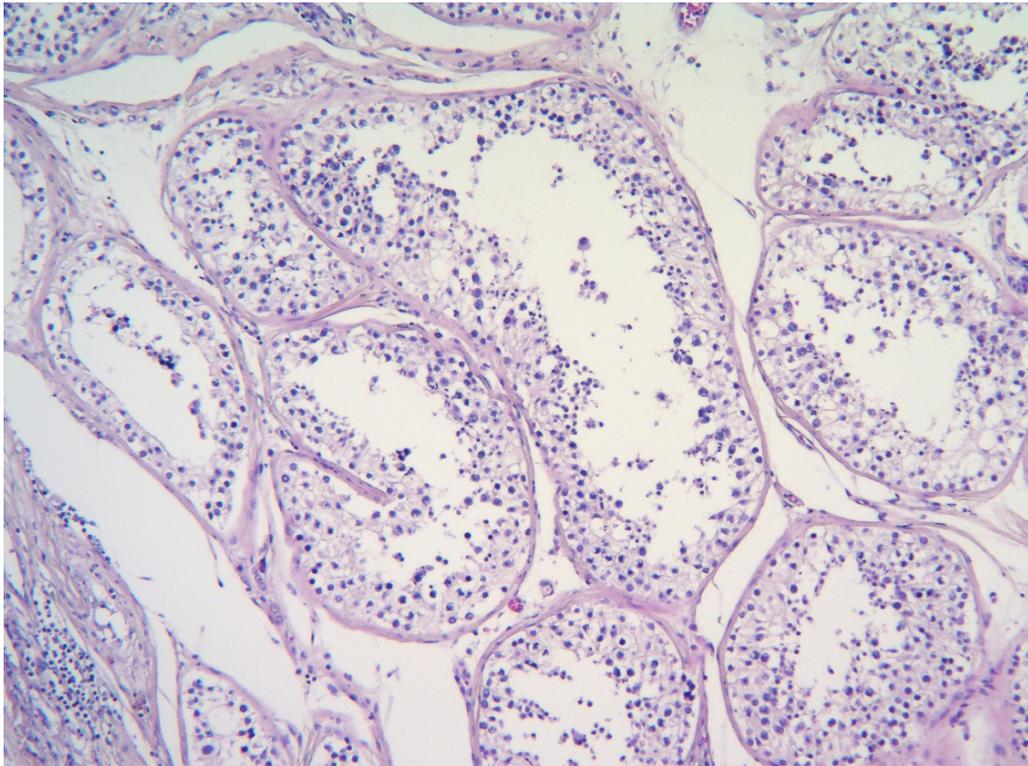


Fig. 18- Túbulo seminíferos a pequeño aumento, sin signos de GCNIS y con espermatogénesis conservada.

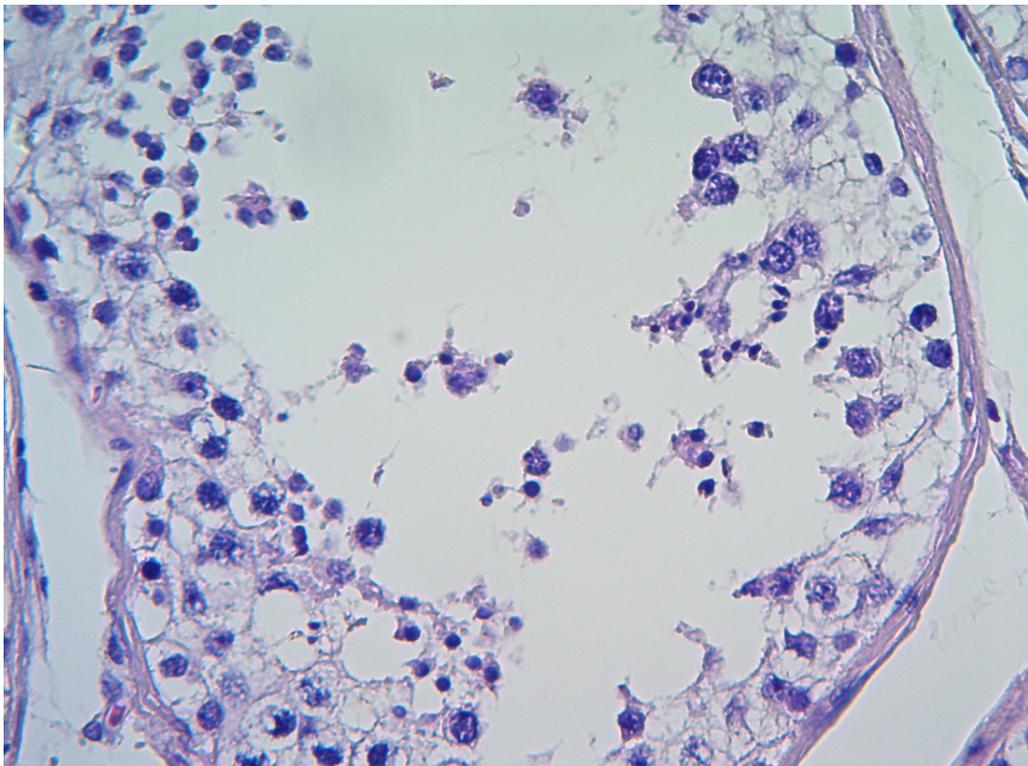


Fig. 19- Detalle de un túbulo seminífero sin signos de GCNIS

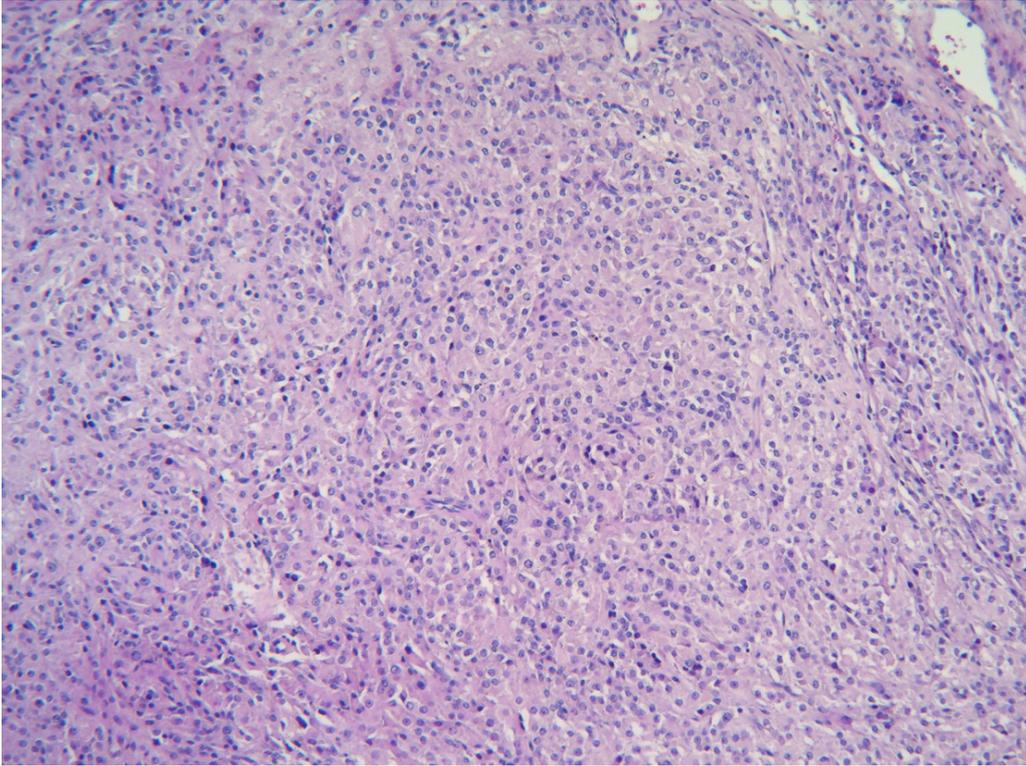


Fig. 20- Imagen a medio aumento de las células tumorales con morfología epitelioides y dispuestas en sábana.

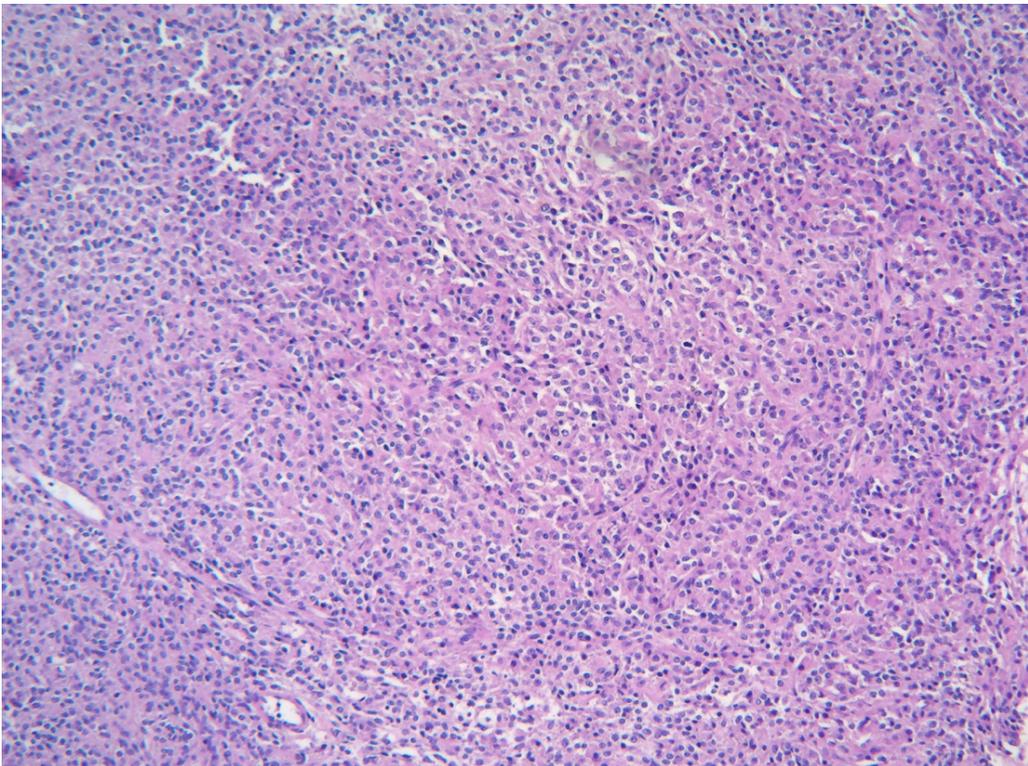


Fig. 21- Imagen a medio aumento de las células tumorales con morfología epitelioides y dispuestas en sábana.

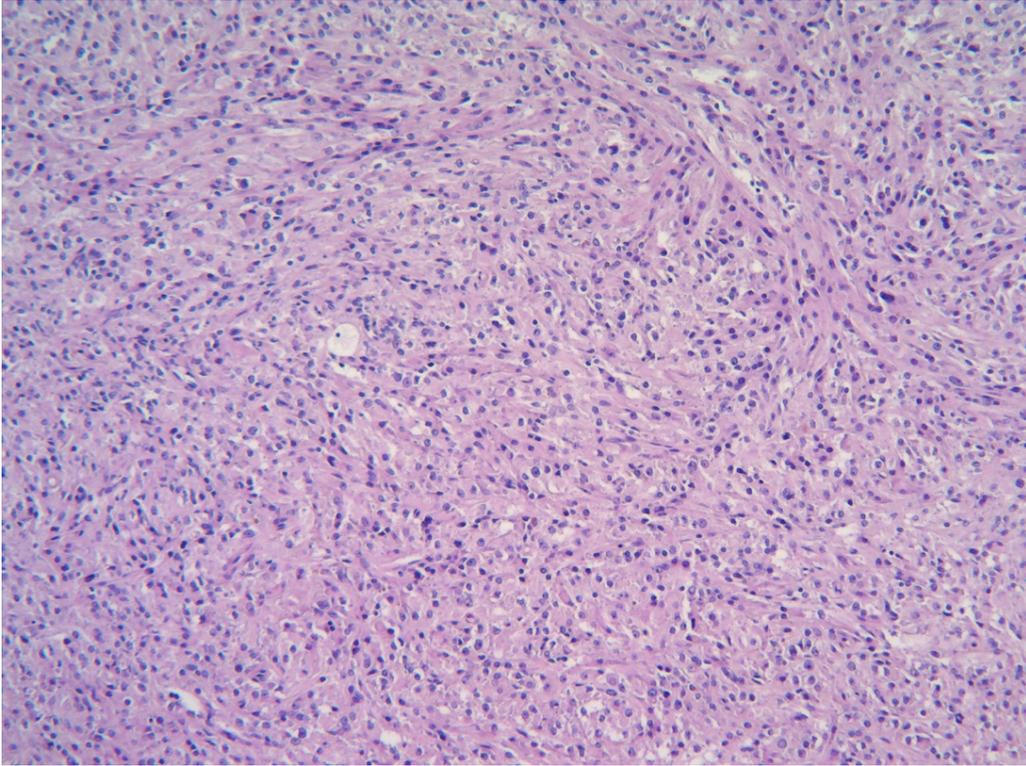


Fig. 22- Combinación de células neoplásicas epitelioides y fusiformes.

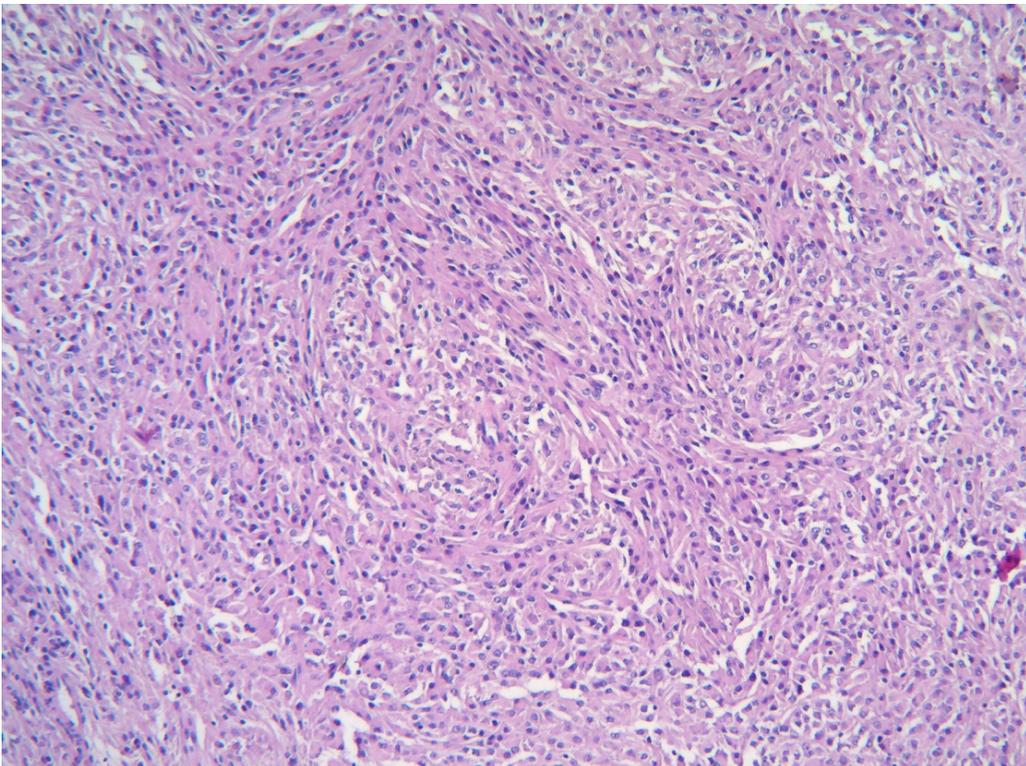


Fig. 23- Área de patrón fusocelular.

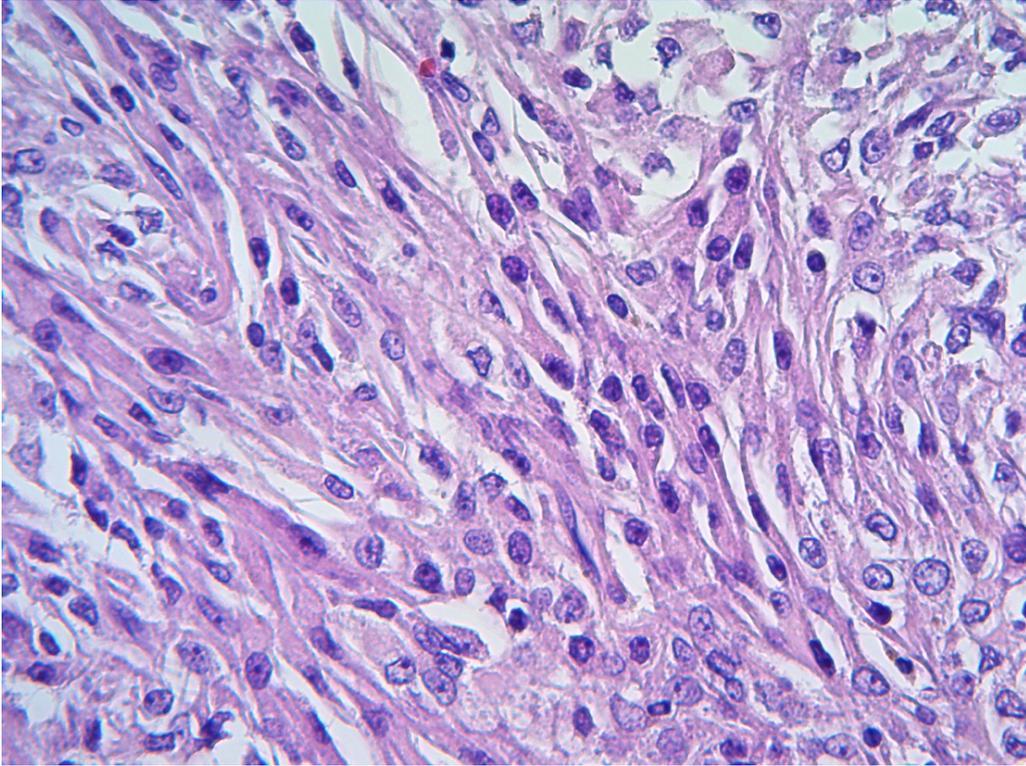


Fig. 24- Células tumorales fusiformes a gran aumento.

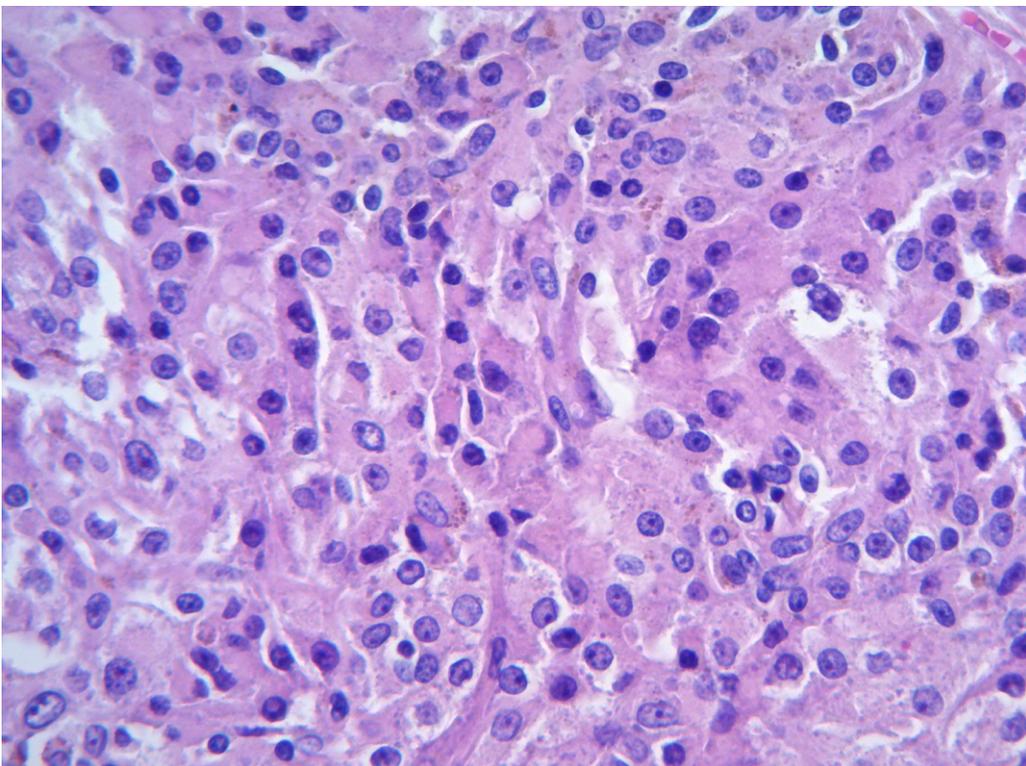


Fig. 25- Células neoplásicas con citoplasma amplio, granular, eosinófilo, núcleo de tamaño variable, redondeado y con nucléolo prominente.

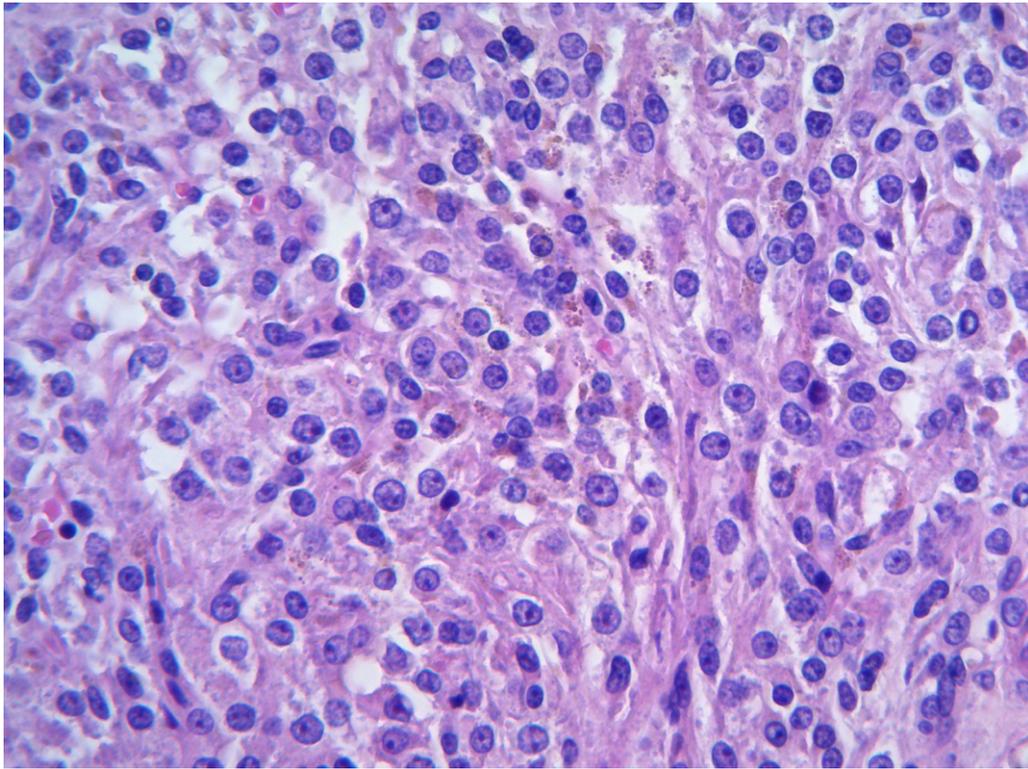


Fig. 26- Detalle de los gránulos de lipofuscina intracitoplasmáticos

Se realizó un panel inmunohistoquímico, en el que resultaron positivos los siguientes marcadores: Inhibina (Fig. 29), Melan-A (focal)(Fig. 32) y CD 99 (débil) (Fig. 31). El resto de marcadores, entre los cuales el más destacable es el SALL4 (Fig. 28), fueron negativos. El marcador Ki-67 mostró una proliferación inferior al 2% (Fig. 27).

Se realizó el diagnóstico de Tumor de Células de Leydig (TCL), limitado al parénquima testicular (sin invadir la rete testis, túnica albugínea, túnica vaginalis, epidídimo ni cordón espermatoecítico), que no afecta a los márgenes quirúrgicos, y sin evidencia de invasión vascular ni perineural. La clasificación TNM fue: pT1aNxMx.

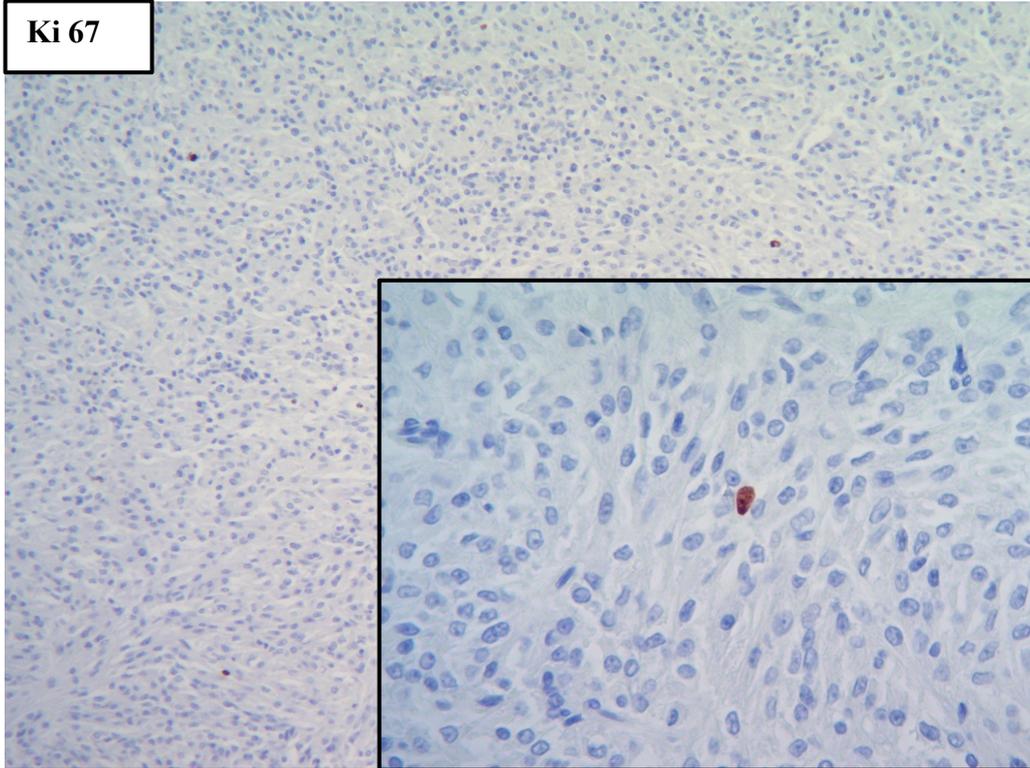


Fig. 27- Índice de proliferación celular inferior al 2%

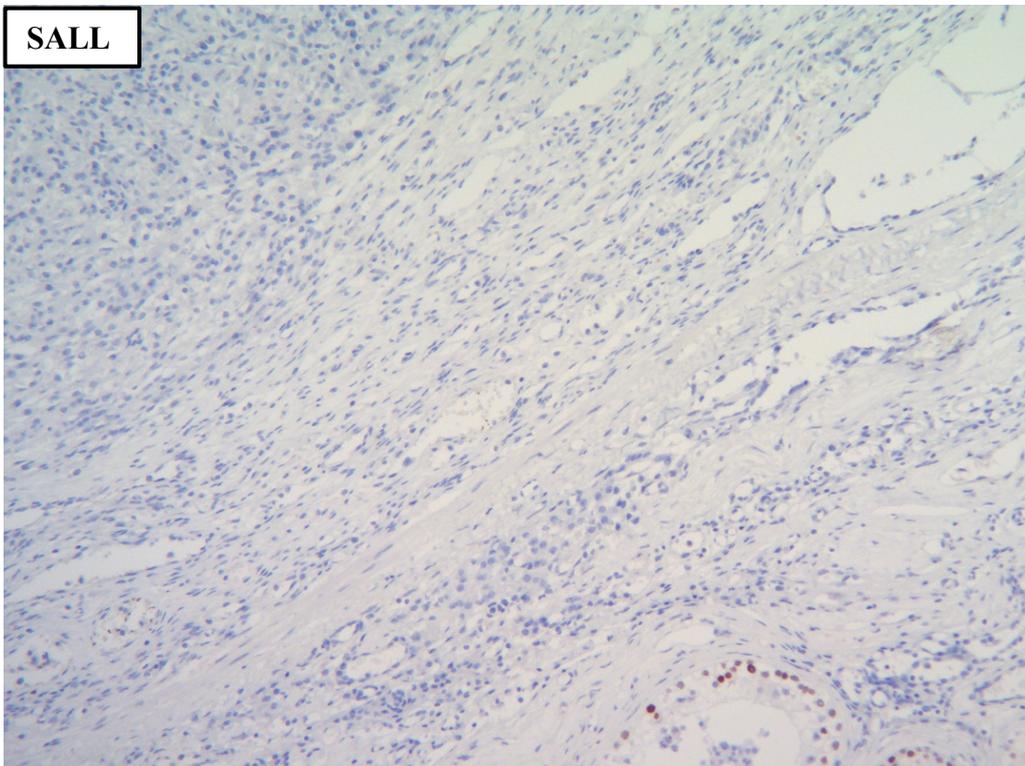


Fig. 28- Negatividad para SALL

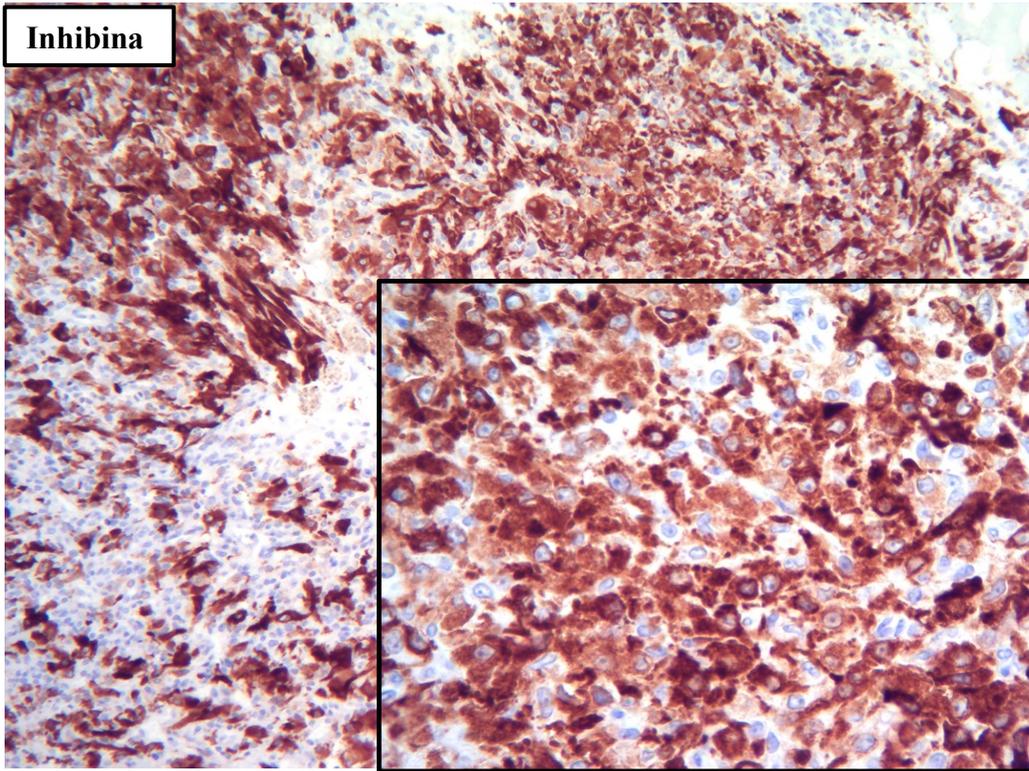


Fig. 29: Positividad para Inhibina

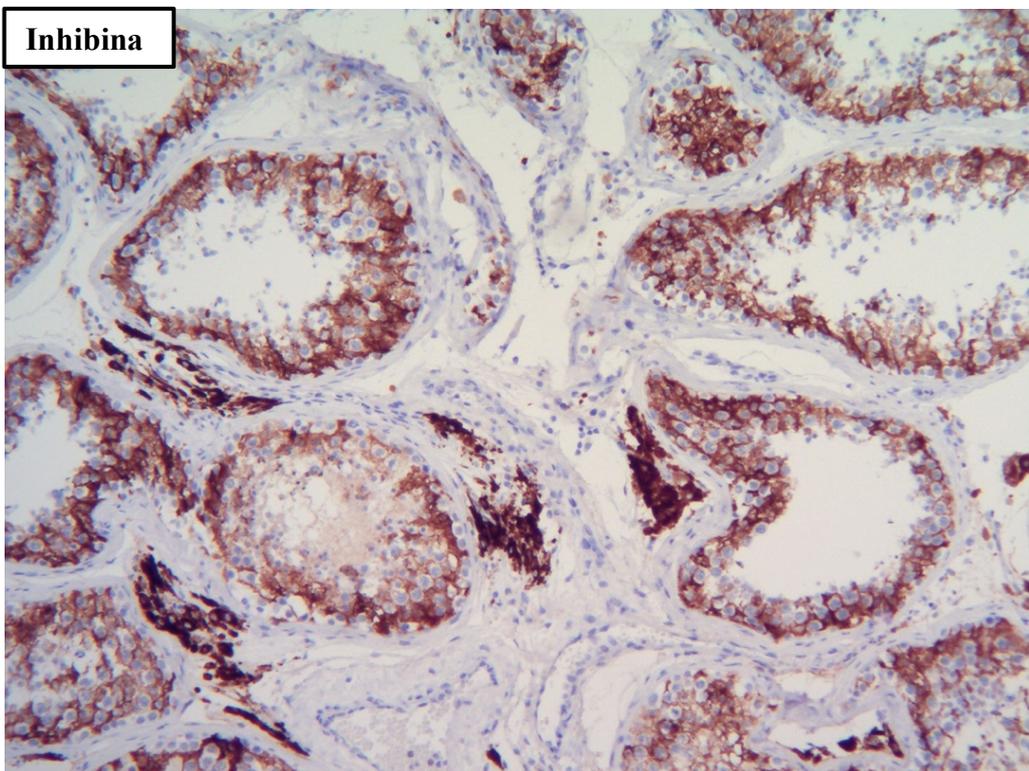


Fig. 30- Túbulos seminíferos normales, positivos para Inhibina debido a la presencia de células de Sertoli.

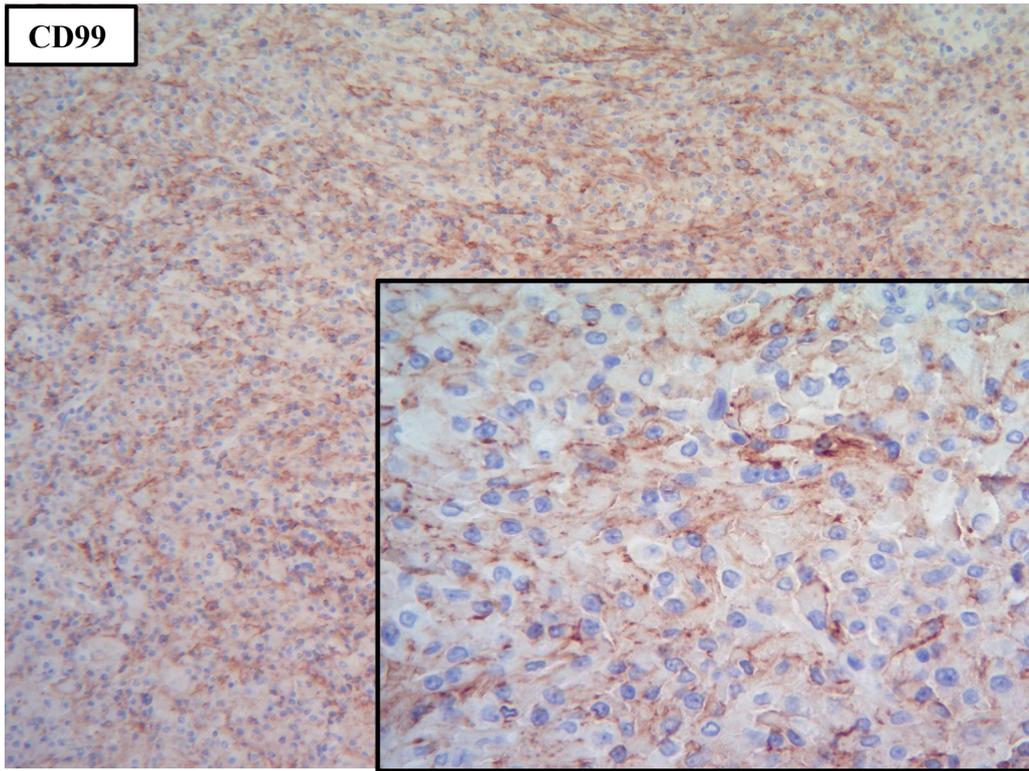


Fig. 31- Positividad para CD99

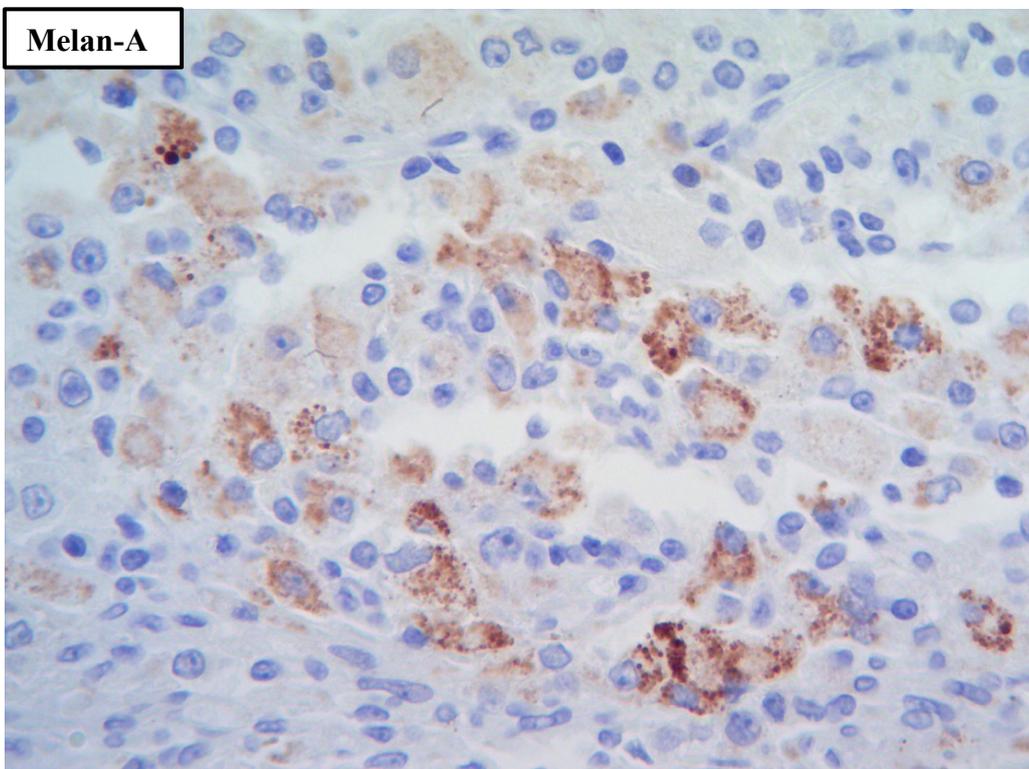


Fig. 32- Positividad focal para Melan-A

Posteriormente se le realizó un TAC abdominopélvico en el que no se encontraron hallazgos patológicos de enfermedad a distancia. Actualmente el paciente presenta un buen estado general y, como era de esperar, sin signos de metástasis.

4. DISCUSION

La primera reseña bibliográfica de un estudio exhaustivo de la histopatología del TCL la realizó Cervos Navarro en 1964 (21). En 1985 Sachi descubrió en un niño el primer caso de TCL (22). El TCL tiene su origen en las células intersticiales del testículo localizadas entre los túbulos seminíferos, las cuales se encargan de secretar testosterona.

Se trata del tipo histológico más común (75-80%) dentro de los tumores de los cordones sexuales. Sin embargo, solo comprende el 1-3% de todos los tumores testiculares en adultos y el 0,4-9 % en la infancia prepuberal (1,4,6-9).

Su incidencia presenta dos picos de edad: de 3 a 9 años durante la infancia y, en los adultos, de los 30 a los 60 años. En cambio, el resto de tumores testiculares suelen darse en varones entre 20-35 años (5,7). En nuestro caso, el paciente tenía 71 años en el momento del diagnóstico, por lo que se trata de un paciente algo mayor a lo esperado, pero que está descrito en la bibliografía (encontramos casos descritos por diferentes autores de varones con TCL mayores de 60 años así como adultos más jóvenes de 30 años) (1,4,7,12). De hecho, Herrera *et al.* defienden que un 10% de los casos se producen en personas mayores de 60 años (23). En 2019, Justo *et al.* describieron un caso de un TCL en un varón de 91 años. Anteriormente a esta reseña, solo había sido descrito un caso en mayores de 85 años (5).

La mayoría de las veces es un tumor asintomático. En caso de haber clínica, ésta suele consistir en presencia de una masa testicular indolora (causa más frecuente de consulta) y unilateral (un 3- 9% puede ser bilateral), aumento de volumen y peso testicular o, menos frecuentemente, alteraciones endocrinas debido a la secreción de hormonas, lo cual genera signos de feminización en los adultos . Así, la ginecomastia puede preceder al diagnóstico del tumor en meses o años y aparece en el 15% de los casos, siendo

bilateral, sincrónica e indolora (4–6,9,11,15,23). En nuestro caso, el paciente estaba siendo estudiado por la presencia de hidrocele en testículo derecho, lo que coincide con la forma de presentación habitual cuando hay síntomas (aumento de peso y volumen del testículo). Sin embargo, no presentaba ninguna de las posibles manifestaciones endocrinas anteriormente explicadas (ginecomastia, impotencia, disminución de la libido...). En la infancia se presenta con signos de virilización precoz: vello púbico, desarrollo de caracteres sexuales secundarios, aumento del tamaño peneano, cambios en la tonalidad de la voz y acné. Estos efectos virilizantes se deben a la excesiva producción de andrógenos, principalmente testosterona y en ocasiones también androstenediona y deshidroepiandrostenediona (4,5,9,11,15). Los marcadores tumorales AFP, β -HCG y LDH son negativos en los TCL, al contrario que en los TCG (1,6,7).

La bilateralidad de los tumores testiculares resulta excepcional, solo ocurre en el 0,7% cuando son sincrónicos y en el 1,5 % cuando son metacrónicos. Sin embargo, algunos autores defienden que dicha bilateralidad puede elevarse al 5-10%, como ya se ha comentado anteriormente (4). Nuestro paciente, tal y como ocurre en la mayoría de los casos, presenta un tumor unilateral.

La etiología exacta del TCL es desconocida. A diferencia de la mayoría de los tumores testiculares, se ha demostrado que la criptorquidia no influye en el desarrollo (5,12); así, una revisión exhaustiva de la literatura, demostró que de 480 casos de TCL en adultos, solo 20 presentaban criptorquidia (12). Nuestro paciente no refiere antecedentes de criptorquidia. Los posibles factores genéticos y moleculares involucrados en su desarrollo son diferentes en adultos y en niños. Una de las posibles causas en los adultos es la mutación del gen de la proteína de unión del nucleótido de guanina, que impulsa el desarrollo del tumor e hiperactividad de la ruta biosintética de testosterona (6,7,24). También se ha hallado cierta asociación entre el TCL con el síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario, que es un síndrome de herencia autosómica dominante causado por mutaciones de línea germinal en el gen que codifica la proteína fumarato hidratasa (FH) (24,25). En niños se han observado mutaciones en el codón 578 del gen del receptor de la hormona luteinizante (LHCGR), que supone una activación del receptor que puede dar lugar a una hiperplasia de las células de Leydig, por lo que aumenta la producción de testosterona provocando así una pubertad precoz isosexual (7–9,14).

Macroscópicamente la mayoría de los tumores miden entre 0,5 y 5 cm y se encuentran bien delimitados. Presentan una superficie de corte homogénea, de un color amarillo-pardusco o verde-pardusco y con zonas de hemorragia y necrosis en aproximadamente un 25% de los casos. La extensión extratesticular es rara, ocurriendo en alrededor del 10% (5,20). En nuestro caso se trata de una lesión de unos 2 cm, de color grisáceo con áreas amarillentas y sin focos de hemorragia ni necrosis, coincidiendo, por tanto, muy bien con lo descrito en la literatura.

Microscópicamente, posee células típicamente uniformes, redondeadas, sin atipia, con núcleos redondeados, nucléolos prominentes y abundante citoplasma granular eosinofílico en el que podemos encontrar unas inclusiones características denominadas cristales de Reinke (a pesar de no ser requisito para el diagnóstico, su presencia es patognomónica del TCL), así como también lipofuscina. El tumor de nuestro paciente se ajusta a dichas características histológicas aunque, como ocurre en gran parte de los casos, no muestra cristales de Reinke, pero sí gránulos finos intracitoplasmáticos de lipofuscina (4-8,20).

Inmunohistoquímicamente, es positivo para Inhibina, Calretinina, Melan-A y CD99, siendo negativo para marcadores de TCG como el SALL4 (20). Este patrón inmunohistoquímico es el que presenta nuestro caso (1,6,7).

Aproximadamente el 90% de los TCL son de curso benigno y el 10%, malignos, presentándose estos últimos, generalmente, entre la 5ª y la 6ª década de la vida y siendo excepcionales en prepúberes (1,2,5,6,9,11). Para considerarse maligno, debe presentar dos o más de las siguientes características: diámetro > 5 cm, bordes infiltrantes, atipia citológica, más de 3 mitosis / 10 CGA, invasión vascular y necrosis. (1,9,20). En nuestro caso, de las seis características, ninguna está presente. Estos criterios definen un probable comportamiento agresivo y/o metastatizante del tumor, pero el único definitivo de malignidad es la presencia de metástasis que, por supuesto, tampoco se daba en nuestro caso, ya que se realizó un TAC y resultó normal.

El diagnóstico diferencial, de manera académica, debe realizarse con la hiperplasia de células de Leydig, el tumor/ hiperplasia de restos adrenales, el tumor de células de Sertoli, el linfoma y las metástasis testiculares de un tumor de otro origen (4,11). En nuestro caso, la histología es sumamente típica y no da lugar a todos estos

diagnósticos diferenciales, siendo únicamente considerados la neoplasia derivada de restos adrenales y la hiperplasia de células de Leydig. La hiperplasia de células de Leydig es una lesión más pequeña (< 0,5cm) que el TCL y no desplaza ni destruye los túbulos seminíferos, siendo generalmente multifocal (mientras que el TCL es unifocal) (Tabla. 4) (20).

También la inmunohistoquímica puede resultar útil de cara a diferenciar el TCL de la neoplasia derivada de restos adrenales y de la hiperplasia de células de Leydig (20). Se ve reflejado en la Tabla 3.

Tabla. 3 - Inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial entre TCL, tumor de restos adrenales e hiperplasia de células de Leydig (8).

Marcador/Antígeno	Tumor de células de Leydig	Tumor de restos adrenales	Hiperplasia de células de Leydig
<i>DLKI (FA1)</i>	-	++	+
<i>INSL3</i>	+	-	+
<i>CYP21A2</i>	-	+	-
<i>MC2R(receptor corticotropina)</i>	+/-	+	+/- (?)
<i>LHR</i>	+/-	+/- (?)	+
<i>AR</i>	+	-	+
<i>CD56</i>	+/-	+	(?)
<i>Sinaptofisina</i>	+ (<10%)	+ (>88%)	+/-
<i>Mart-1</i>	+ (86%)	+	
<i>Calretinina</i>	+ (93%)	+	
<i>Inhibina</i>	+ (96%)	+	

Tabla. 4 - Diagnóstico diferencial TCL y tumor/hiperplasia de restos adrenales (4,20,26):

	Hiperplasia de restos adrenales	Tumor de células de Leydig
<i>Localización</i>	Bilateral o unilateral, multifocal	Unilateral, unifocal
<i>Tamaño</i>	Mayor	Menor
<i>Antecedentes clínicos</i>	Síndromes con aumento ACTH: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Addison - Déficit de 21-hidroxilasa - Síndrome de Cushing 	Sin relevancia
<i>Clínica</i>	Asintomática/ infertilidad	Endocrina: <ul style="list-style-type: none"> - Virilización en prepúberes - Feminización en adultos
<i>Pleomorfismo nuclear</i>	+++	+ /+++
<i>Índice mitótico</i>	+++	+
<i>Fibrosis</i>	+++	+
<i>Infiltrado linfoide</i>	+++	-/+
<i>Metaplasia adiposa</i>	+++	-
<i>ACTH sérica</i>	Aumentada	Normal
<i>Testosterona sérica</i>	Aumentada/normal/baja	Aumentada

Con respecto al tratamiento, la resección quirúrgica mediante orquiectomía inguinal radical es el tratamiento definitivo de elección, tanto si nos encontramos ante un TCL benigno, como maligno (7,9,11). Dicha cirugía es la que se le realizó a nuestro paciente.

Debido a que en la mayor parte de los casos es un tumor benigno, la cirugía radical puede parecer excesiva y, por ello, algunos autores defienden una cirugía preservadora del testículo (TSS) en niños y adolescentes, así como en aquellos pacientes monórquicos en los que la cirugía radical conllevaría a la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo. Dicha cirugía podría estar justificada si se pudiese afirmar con seguridad que se trata de un tumor de TCL (marcadores tumorales normales, clínica endocrina, ecográficamente hipoeoico, de tamaño pequeño y bien delimitado, paciente menor de 50 años), ya que los casos malignos son muy raros (4). En 2016, Bozzini *et al.* realizaron una revisión sistemática con el fin de explorar el papel de la TSS en el tratamiento del TCL. El análisis se basó en 13 estudios y los resultados del análisis presentaron una respuesta favorable tanto para la orquiectomía radical como para los pacientes tratados con TSS. En nuestro paciente se podría haber planteado este tipo de cirugía pero, ante la duda de si era realmente un TCL y teniendo en cuenta la edad, se optó por una clásica orquiectomía radical por vía inguinal (9,27).

En cuanto al seguimiento de estos pacientes, tanto en cirugía conservadora como radical, debe ser prolongado ya que se ha visto alta recurrencia contralateral tras la cirugía. El seguimiento requiere evaluación de forma periódica donde se debe incluir: estudio hormonal, marcadores testiculares, TAC abdominopélvico, RX y ecografía testicular. El control de niveles de estrógenos y progesterona es importante para evaluar el compromiso del eje hipotálamo-hipófisis-gónada debido al alto porcentaje de incidencia de hipogonadismo postorquiectomía (1,4,27). En lo que a nuestro caso se refiere, los controles tras la cirugía no han documentado ninguna recurrencia hasta el momento tal y como ocurre en la mayoría de los pacientes con TCL benignos.

El pronóstico de los TCL es bueno. Tras la extirpación tumoral, la ginecomastia se resuelve en la mayoría de los casos (80%). Sin embargo, las modificaciones de la espermatogénesis suelen perdurar en el tiempo. En caso de que la ginecomastia no se resuelva al año de la orquiectomía se puede plantear cirugía plástica (4,11).

En conclusión, podemos afirmar que nuestro caso concuerda muy bien con lo que aparece descrito en la literatura disponible; se trata de un TCL benigno, como ocurre en la mayoría de las ocasiones, que presenta una macroscopía, microscopía e inmunohistoquímica típicas. El comportamiento clínico del tumor también es el esperado,

tanto antes como después del tratamiento quirúrgico. Se suma así este caso, al resto de TCL benignos ya publicados.

5. CONCLUSIONES

1. El tumor de células de Leydig es un tumor derivado de las células intersticiales del testículo poco frecuente (1% de los tumores testiculares).
2. La presencia de masa testicular durante la infancia (3-9 años) y en los adultos (30-60 años) nos obliga a pensar en dicha neoplasia.
3. La etiología exacta se desconoce. En los adultos se ha relacionado con la mutación del gen de la proteína de unión del nucleótido de guanina y con el síndrome de leiomatosis y cáncer renal hereditario. Sin embargo, en la infancia se ha relacionado con mutaciones en el codón 578 del gen receptor de la hormona luteinizante.
4. El estudio histológico suele mostrar células uniformes, poligonales con núcleos redondeados y con abundante citoplasma granular-eosinófilo.
5. El diagnóstico diferencial debe plantearse con la hiperplasia de células de Leydig, el tumor de restos adrenales y el tumor de células de Sertoli principalmente. La inmunohistoquímica, así como la forma de presentación resultan útiles para dicho diagnóstico diferencial.
6. La cirugía conservadora del testículo, la cual va adquiriendo cada vez más importancia, está siendo estudiada en los últimos años como posible alternativa a la orquiectomía inguinal radical, que es el tratamiento definitivo de elección hoy en día. Un diagnóstico y tratamiento correctos de dicho tumor son curativos.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Gamboa-Acuña B, Guillén-Zambrano R, Lizzetti-Mendoza G, Soto A. Tumor de Leydig simulando una neoplasia germinal. *Gac Mex Oncol.* 2016;15(3):173–6.
2. Passamani PG, Pereira JF, Sebastiao M, Pereira N, General P, Reynaldo W, et al. Fecha. 2019;
3. Huertas CM, Mellado RM, Muñoz AM, Inmaculada C. Estudio ecográfico de los tumores testiculares. 2018. (3):1–30.
4. Pastor Navarro H, Donate Moreno MJ, Carrión López P, Pastor Guzmán JM, Segura Martín M, Lorigo Cortés MM, et al. Estado actual del diagnóstico y tratamiento del tumor testicular de células de Leydig. Aportación de dos casos. 2008;1:27–33.
5. Justo RM, Neto EB, Ronchini MC, Filho EL, Saber G, da Silva LCZ. Malignant leydig cell tumor in a 91-year-old man: Case report. *Int Braz J Urol.* 2019;45(6):1260–5.
6. Genov PP, Georgieva DP, Koleva G V., Kolev NH, Dunev VR, Stoykov BA. Management of Leydig cell tumors of the testis-a case report. *Urol Case Reports [Internet].* 2020;28:101064. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.101064>
7. Zhu J, Luan Y, Li H. Management of testicular Leydig cell tumor: A case report. *Med (United States).* 2018;97(25):97–100.
8. Vukina J, Chism DD, Sharpless JL, Raynor MC, Milowsky MI, Funkhouser WK. Metachronous Bilateral Testicular Leydig-Like Tumors Leading to the Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia (Adrenogenital Syndrome). *Case Rep Pathol.* 2015;2015:1–6.
9. Cánovas Ivorra JA, Castillo Gimeno JM, Barcena JM, Ramírez DA, Vera Román J. Tumor de células de leydig. A propósito de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol.* 2006;59(3):293–6.
10. Solís Flores W, Ávila Darcia S, Benjamín Curling S. TEMA 2016: Cáncer de Testículo: Revisión Bibliográfica. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD.* 2016;6(3).
11. Rubio Tortosa I, Rodrigo Guanter V, García Torrelles M, Verges Prosper A, Planelles Gómez J, San Juan de Laorden C. Tumor de células de Leydig: nuestros casos y revisión de la literatura. *Urol oncológica.* 2006;59(5):467–72.
12. Efthimiou I, Mamoulakis C, Papageorgiou G, Kazoulis S, Prevedorou D,

- Kontogiorgos G, et al. Unilateral malignant leydig cell tumor of testis in a patient with contralateral cryptorchidism. *Urol J*. 2009;6(1):60–2.
13. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol*. 2011;60(2):304–19.
 14. Baird DC, Meyers GJ, Darnall CR, Medical A, Hood F, Hu JS, et al. Testicular Cáncer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(4).
 15. Shaw NM, Stauffer C, Eisenberg ML. Leydig cell tumor found incidentally during microscopic testicular sperm extraction in patient with mosaic Klinefelter syndrome: case report. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(6):1344–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1116>
 16. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters G. Campbell-Walsh Urología [Internet]. 10ª. Médica Panamericana; 2015. 845, 849, 880 p. Available from: <https://covid.medicapanamericana.com/VisorEbookV2/Ebook/9786079356613?token=eb2bc195-deec-40db-b791-9484aeb0fafd#%7B%22Pagina%22:%22843%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22%22%7D>
 17. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC:Lyon: IARC; 2004.
 18. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(1):93–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
 19. Pathology Outlines [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/testis.html>
 20. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2016. 3309–3362 p.
 21. Navarro J, Tonutti E, Bayer J. Elektromemroskopische untersuchung eines androgenbildenden Leydig zell tumours. *Endokrinologie*. 1964;47:23–7.
 22. Sacchi E. Di un caso di gigantismo infantile con un tumore del testicolo. *Sper di Freniatr e di Med Leg*. 1895;21:149–61.
 23. Herrera Puerto J, Herrera Flores C, Pierna Manzano J, Isusquiza Garro I, Hoyos

- Fitto C, Gómez Tejada LM. Tumor de células de Leydig. Dos nuevos casos. *Actas Urológicas Españolas*. 2002;
24. Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, Jones AM, Barclay E, Wortham N, et al. Adult leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):3071–5.
 25. Hol JA, Jongmans MCJ, Littooij AS, de Krijger RR, Kuiper RP, van Harssel JJT, et al. Renal cell carcinoma in young FH mutation carriers: case series and review of the literature. *Fam Cancer [Internet]*. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00155-3>
 26. San Miguel Fraile P, Fernández Fernández G, Mejide Rico F, Antón Badiola I, Ortiz-Rey C, Alvarez Alvarez C, et al. Hiperplasia de restos adrenales en el testículo: una causa infrecuente de infertilidad masculina. *Actas Urológicas Españolas*. 2003;27(3):234–9.
 27. Bozzini G, Ratti D, Carmignani L, Academic DY. Tratamiento de tumores de células Leydig del testículo: ¿puede la cirugía conservadora de testículo reemplazar la orquiectomía radical? Resultados de una revisión sistemática. *Actas Urológicas Españolas [Internet]*. 2016;41(3):146–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.04.014>