

# Tumor maligno del estroma gonadal de Sértoli-Leydig.

## Comunicación de un caso clínico y revisión de la literatura

*Drs. Gabriel Krygier<sup>1</sup>, Robinson Rodríguez<sup>2</sup>, Tabaré Carlevaro<sup>3</sup>*

### Resumen

*Los tumores malignos del estroma gonadal representan 0,2% de todos los tumores del testículo y son casi exclusivos del adulto. Son relativamente refractarios a la radioterapia y a la quimioterapia, y la supervivencia media de la enfermedad metastásica es de dos años. Se presenta un caso clínico de tumor a células de Sértoli-Leydig en un hombre de 45 años que consultó por esterilidad y se hace una revisión de la literatura*

**Palabras clave:** *Neoplasias testiculares  
Tumor de células de Sértoli  
Tumor de células de Leydig.*

### Introducción

Los tumores del estroma gonadal son raros representando entre 1-3% de todos los tumores testiculares e incluyen, tumor a células de Leydig, Sértoli, granulosa, teca, mixtos y no clasificados<sup>(1)</sup>. Si bien se pueden observar en todas las edades, existen tres grupos etarios predominantes, 30 a 35 años (70%), 5 a 9 años (20%), y mayor de 60 años (10%)<sup>(2)</sup>.

La forma de presentación clínica varía según la edad. En el prepúber se observa una pseudopubertad precoz con signos de virilización debido a un aumento de la concentración sérica de testosterona siendo generalmente todos benignos; en el adulto se presenta en 40% con un síndrome de feminización siendo la ginecomastia un signo precoz que puede preceder, aun en años, al agrandamiento testicular como elemento diagnóstico<sup>(3)</sup>. En este último subgrupo se observa generalmente un desbalance hormonal caracterizado por elevación del estradiol séri-

co, testosterona descendida y FSH-LH normales o descendidas; asimismo 10% de estos tumores en estas edades son malignos<sup>(4)</sup>.

Se destacan como asociaciones lesionales a la criptorquidia (9%), ambigüedad sexual, pseudohermafroditismo, síndrome de Klinefelter<sup>(5-7)</sup>. Por ello, cuando dichas patologías están presentes, debe investigarse periódicamente un tumor testicular, con examen clínico y eventualmente con ecografías seriadas.

Se han reportado casos de bilateralidad, asociación con tumores germinales (metácronos), en pacientes con VIH + y formando parte del complejo de Carney<sup>(8-11)</sup>.

El único criterio absoluto de malignidad en estos tumores está dado por la presencia de la metástasis, mencionándose como criterio sospechosos de malignidad tamaño mayor a 5 cm, pleomorfismo celular, índice mitótico elevado, necrosis tumoral, invasión vascular, capsular y del cordón espermático<sup>(12-15)</sup>.

En cuanto a la evolución son tumores de lento crecimiento, observándose una diseminación preferentemente ganglionar (ilíaca y retroperitoneal) así como metástasis pulmonares, hepáticas y óseas, con un tiempo medio de aparición de dos años<sup>(16-18)</sup>.

Al momento del diagnóstico del tumor maligno 25% presenta metástasis ganglionares<sup>(2)</sup>.

Una correcta valoración debe incluir además del examen clínico y estudios de rutina, ecografía testicular, to-

1. Residente de Oncología Médica del Instituto Nacional de Oncología

2. Asistente del Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina

3. Jefe del Servicio de Oncología Médica del Instituto Nacional de Oncología.

**Correspondencia:** Dr. Gabriel Krygier.

Lorenzo Pérez 3171/501. Montevideo. Uruguay

Recibido 5/6/95

Aceptado 4/8/95

mografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis, dosificación sérica de testosterona, estradiol, FSH-LH, alfafeto proteína, beta HCG, 17 cetosteroides urinarios y un espermograma.

La ecografía testicular debe realizarse frente a toda ginecomastia del adulto (por las razones ya explicadas) así como en todo testículo contralateral dada la frecuente bilateralidad de estos tumores.

El tratamiento es quirúrgico y comprende la orquicectomía por vía inguinal asociada o no a una linfadenectomía retroperitoneal. Ni la quimioterapia ni la radioterapia han dado resultados favorables en aduvancia.

En la enfermedad diseminada se han observado algunas respuestas objetivas con mitotano y planes de poliquimioterapia basados en sales de platino.

El objetivo de este trabajo es la presentación de un caso clínico con diagnóstico histológico de tumor mixto del estroma gonadal (Sértoli-Leydig) y la revisión de la bibliografía correspondiente.

### Caso clínico

W.G., sexo masculino, 45 años, con antecedentes personales de haber sido intervenido por comunicación interauricular (ostium secundum) a los 17 años, con enfermedad del nodo sinusal a los 34 años por lo que se colocó marcapaso, que en el recambio instala una sepsis a punto de partida de una endocarditis tricuspídea que obligó a resección de valva posterior y plastia valvular; extracción de marcapasos y colocación de electrodo epimiocárdico, que en estudio por esterilidad se interviene quirúrgicamente por tumor de testículo criptorquídico inguinal izquierdo en sufrimiento realizándose una orquicectomía inguinal izquierda en el mes de mayo de 1994. La anatomía patológica correspondió a un tumor testicular del estroma gonadal con componente mixto (Sértoli-Leydig), con elementos histológicos de malignidad (mitosis, pleomorfismo, necrosis y compromiso capsular); sin claras imágenes de invasión vascular. La dosificación de alfafeto proteína y beta HCG fueron normales; la tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis en el posoperatorio mostró una pequeña imagen sólida redondeada de 1,5 cm de diámetro en la cadena ilíaca interna derecha compatible con adenomegalia. El paciente fue tratado en una institución de asistencia médica colectiva con poliquimioterapia tipo PVB (cisplatino 175mg, vinblastina 20 mg y bleomicina 90 mg) por serie, recibiendo tres series; instala en la segunda serie un cuadro neurológico caracterizado por un síndrome simbólico (afasia ideatoria, déficit intelectual) y un síndrome sensitivo-motor (hemiparesia izquierda) que retrocede totalmente en la evolución, mostrando la tomografía de cráneo un infarto silviano superficial evolucionado. En la evolución con-

curre al Instituto Nacional de Oncología donde se constata la atrofia del testículo remanente y se completan los estudios de valoración: espermograma a 8 meses de la orquicectomía que mostró una azoospermia; dosificación de estradiol sérico de 173 pg/ml (valor normal 10-50) y testosteronemia de 15,8 pg/ml (valor normal 15-45), FSH (hormona foliculoestimulante) 27 mUi/ml (con valor normal 1-8,5), y LH (hormona luteinizante) 27 mUi/ml (valor normal 1-10); la dosificación de 17 cetosteroides en orina fue normal (15,7 mg/24 horas). Dada la persistencia del estradiol sérico elevado se decide realizar una nueva tomografía de abdomen y pelvis (julio de 1995), que mostró nuevas imágenes tomográficas compatibles con adenopatías lateroaórticas e intercavoaórticas ausentes en estudios previos. Se decide realizar una linfadenectomía retroperitoneal que se coordina para el momento de cierre de este trabajo.

### Discusión

Dada la escasa frecuencia de estos tumores (3% de los tumores gonadales en el hombre) y sabiendo que hasta la fecha se han publicado en la literatura mundial no más de 50 tumores malignos de células de Leydig, 25 de células de Sértoli y 22 mixtos del estroma gonadal (Leydig-Sértoli e inclassificados), es que reportamos este caso clínico que según nuestra bibliografía, correspondería al caso número 23 dentro de los tumores estromales mixtos malignos <sup>(19)</sup>.

Estas neoplasias integran el grupo de tumores no germinales de testículo que incluyen, entre otros, al gonadoblastoma, adenocarcinoma de la rete testis, carcinoide, etc. <sup>(1,3)</sup>.

La presentación clínica y evolución varía de acuerdo al grupo etareo; en el niño se presenta con un síndrome de virilización precoz (pseudopubertad precoz) y generalmente son benignos, estando descritos sólo cuatro casos de comportamiento maligno en la literatura <sup>(20-23)</sup>. Por el contrario, en el adulto se presenta en 40% de los casos un síndrome de feminización dado por ginecomastia uni o bilateral, disminución de la libido, oligozoospermia; asimismo puede asociar pérdida de la barba y atrofia testicular bilateral ya que estos tumores mixtos de Leydig-Sértoli secretan testosterona y estrógenos <sup>(7)</sup>.

Acompañando estas manifestaciones clínicas o aisladamente se presentan alteraciones hormonales tales como aumento de los estrógenos séricos (estradiol, estrona y estriol), disminución de testosterona y FSH-LH normales o bajas por inhibición del eje hipotálamo hipofisario. El hiperestrogenismo se debe a la aromatización de la testosterona por las células de Leydig y de Sértoli tumorales <sup>(2,24)</sup>.

En el adulto hasta 10% de estos tumores son malignos,

siendo los criterios de malignidad los expuestos en la introducción.

Los citados desequilibrios hormonales conducen a alteraciones en la espermatogénesis que van desde oligozoospermia hasta azoospermia debido a la afectación predominante del parénquima próximo al tumor y a la atrofia del testículo contralateral <sup>(25)</sup>.

El tratamiento de estos tumores comprende inicialmente la cirugía tipo orquiectomía inguinal, que será diagnóstica y terapéutica.

Un punto controvertido es la linfadenectomía inguinal sistemática.

Actualmente se acepta que para aquellos tumores cuya histología no presenta criterios de malignidad, y en los cuales los niveles hormonales retornan a sus valores normales luego de la orquiectomía, no es necesaria la linfadenectomía ni tratamiento adyuvante. Aquellos que presentan criterios histológicos de malignidad deberán ser controlados periódicamente con tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis y con determinaciones hormonales.

La linfadenectomía retroperitoneal se hará en aquellos pacientes que debutan con enfermedad ganglionar o que recaen en la evolución <sup>(4)</sup>.

La radioterapia ha demostrado escasa o nula efectividad sin conseguir respuestas objetivas, obteniendo únicamente efectos analgésicos paliativos.

Cuando la enfermedad metastásica no es pasible de cirugía, se deberán utilizar planes de quimioterapia basados en sales de platino, con los que se han obtenido respuestas en tumores mixtos y a células de Sertoli <sup>(6,14,15,19,26)</sup>.

Por otro lado se han tratado tumores a células de Leydig con mitotano, agente adrenolítico utilizado en el carcinoma suprarrenal, por la similitud morfológica y bioquímica de estos tumores <sup>(13,27-32)</sup>.

Asimismo se han tratado con poco éxito estos tumores con lonidamida, agente inhibidor de la glucólisis aerobia que posee propiedades antispermatogénicas <sup>(17)</sup>.

Dado que la recaída tumoral puede ocurrir varios años después, se recomienda un seguimiento estrecho y prolongado de estos pacientes <sup>(2)</sup>.

A propósito de este caso clínico, destacamos de los antecedentes de este paciente dos hechos: primeramente el tumor se desarrolló en un testículo criptorquídico, que si bien la asociación no es tan frecuente como en los tumores germinales, se ha observado hasta 10% de estas neoplasias del estroma gonadal <sup>(5,6)</sup>. Por otro lado, el motivo de consulta fue la esterilidad, comprobándose en la evolución la presencia de azoospermia en el espermograma a los ocho meses de la orquiectomía, manteniendo el testículo remanente atrófico. Todo esto asociado a valores

séricos de estradiol elevados y testosterona en el límite inferior de lo normal.

La criptorquidia está frecuentemente asociada a azoospermia y a la consecuente esterilidad, como se vio en este paciente.

Si bien 80% de los pacientes con tumores testiculares son oligospermicos pretratamiento (disturbios hormonales, mecanismos autoinmunes, etc.), no debemos olvidar la toxicidad gonadal inherente a la quimioterapia en este supuesto "santuario farmacológico" que es el testículo, con disminución de la fertilidad (potencialmente reversible) y alteraciones del comportamiento sexual <sup>(33)</sup>.

Este paciente presentaba en el estudio anatomopatológico claros elementos histológicos de malignidad, a saber: índice mitótico elevado, pleomorfismo celular, necrosis y compromiso capsular.

Como ya sabemos, el único criterio absoluto de malignidad es la metástasis. La tomografía axial computada de abdomen y pelvis reveló una pequeña imagen sólida redondeada de 1,5 cm en la cadena iliaca interna derecha compatible con adenomegalia. Dado que no fue posible realizar el abordaje quirúrgico para su confirmación anatomopatológica se realizó tratamiento sistémico de poliquimioterapia en base a aquellos fármacos que, de acuerdo a la literatura, habían mostrado mayores respuestas en tumores diseminados del estroma gonadal <sup>(6,14,15,19,26)</sup>.

El cuadro neurológico que presentó durante el segundo ciclo de quimioterapia es compatible con la toxicidad vascular isquémica encefálica, que ha sido descrita durante el uso de quimioterapia con cisplatino <sup>(34)</sup>.

El aumento persistente del estradiol sérico obliga a buscar por ecografía un tumor en el testículo contralateral y, si fuera negativo, constituye un marcador biológico de metástasis funcionante. Esto último sucedió en nuestro paciente, presentando en la última tomografía adenopatías retroperitoneales que no se encontraban en los estudios previos y que obligan a realizar una linfadenectomía retroperitoneal; el resto de los estudios de estadificación fueron normales.

Hemos descrito este caso clínico que representa, según nos consta, el primer reporte en nuestro medio de un tumor maligno del estroma gonadal.

## Résumé

Les tumeurs malignes du stroma des gonades représentent 0,2% de toutes les tumeurs du testicule, et ne se présentent que chez l'adulte. Elles sont relativement refractives à la radiothérapie et à la chimiothérapie. La survie moyenne de la maladie métastatique est de deux ans.

On présente ici un cas clinique de tumeur à cellules de Sertoli-Leydig chez un homme de 45 ans qui a consulté par stérilité; on y fait aussi une révision de la littérature.

## Summary

The malignant tumors of the gonadal stroma represent 0.2% of all the tumors of the testicle and are almost exclusive in adults. They are relatively refractory to radium therapy and chemotherapy and the mean survival rate of the metastatic disease is two years.

A report is presented of a clinical case involving Sértoli-Leydig cells in a 45 year old man who consulted for sterility leading to a revision of the literature.

## Bibliografía

1. **Thrasher B, Frazier H.** Nongerm cell testicular tumors. *Probl Urol* 1994;8:167-85.
2. **Navarro F, Cozar M, Nistal M, Martínez L, Moreno J, Jiménez J et al.** Tumor de células de Leydig: presentación de tres nuevos casos de evolución benigna. *Arch Esp Urol* 1991;44:145-50.
3. **Dilworth J, Farrow G, Oesterling J.** Non-germ cell tumors of testis. *Urology* 1991;37:399-417.
4. **Hamilton C, Horwich A.** Rare tumors of the testis and paratesticular tissues. In: Williams J, Krikorian J, Green M, Raghavan D. *Textbook of Uncommon Cancer*. New York: Wiley 1988:225-48.
5. **Perito P, Ciancio G, Civantos F, Politano V.** Sértoli-Leydig cell testicular tumor: case report and review of sex cord/gonadal stromal tumor histogenesis. *J Urol* 1992;148:883-5.
6. **Chen K, Spaulding R, Flam M, Brittin G.** Malignant interstitial cell tumor of the testis. *Cancer* 1982;49:547-52.
7. **Glavind K, Sendergaard G.** Leydig cell tumour: diagnosis and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22:343-5.
8. **De Jong Z, Pontonnier F, Plante P, Bennet A, Escourrou G, Mansat A.** Tumeur testiculaire bilatérale à cellules de Leydig. *J Urol (Paris)* 1988;94:217-21.
9. **Dieckmann K, Loy V.** Metachronous germ cell and Leydig cell tumors of the testis. *Cáncer* 1993;72:1305-7.
10. **Csiszar J, Zimmern P.** Sértoli cell tumor in an HIV+ man. *J Urol (Paris)* 1993;99:183-5.
11. **Manthos C, Sutherland R, Sims J, Perloff J.** Carney's complex in a patient with hormone-producing Sértoli cell tumor of the testicle. *J Urol* 1993;150:1511-2.
12. **Feldman P, Kovacs K, Horvath E, Adelson G.** Malignant Leydig cell tumor. *Cáncer* 1982;49:714-21.
13. **Schwartzman M, Russo P, Bosl G, Whitmore W.** Hormone-secreting metastatic interstitial cell tumor of the testis. *J Urol* 1989;141:620-2.
14. **Davis S, Di Martino N, Schneider G.** Malignant interstitial cell carcinoma of the testis. *Cáncer* 1981;47:425-31.
15. **Guerriero O, Pezzullo L, Conzo G, Candela G, Troncone G, Santini L.** I tumori a cellule di Leydig del testicolo. *Ann Ital Chir* 1990;61:651-6.
16. **Gohji K, Higuchi A, Fujii A, Kizaki T.** Malignant gonadal stromal tumor. *Urology* 1994;43:244-7.
17. **Grem J, Robins I, Wilson K, Gilchrist K, Trump D.** Metastatic Leydig cell tumor of the testis. *Cancer* 1986;58:2116-9.
18. **Lindegard E, Morck B.** Metastasizing Sértoli cell tumours of the human testis. *Acta-Oncol* 1990;29:946-9.
19. **Dieckmann K, Loy V.** Response of metastasized sex cord gonadal stromal tumor of the testis to cisplatin-based chemotherapy. *J Urol* 1994;151:1024-6.
20. **Cortez J, Kaplan G.** Gonadal stromal tumors, gonadoblastomas, epidermoid cysts, and secondary tumors of the testis in children. *Urol Clin North Am* 1993;20(1):15-26.
21. **Kaplan G, Cromie W, Kelalis P, Silber I, Tank E.** Gonadal stromal tumors: a report of the prepubertal testicular tumor registry. *J Urol* 1986;136:300-2.
22. **Sharma S, Seam R, Kapoor H.** Malignant Sértoli cell tumour of the testis in a child. *J Surg Oncol* 1990;44:129-31.
23. **Schneider M, Raney B, Uri A.** Gonadal stromal tumor of the testis in an infant. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:362-4.
24. **Masumori N, Kumamoto Y, Itoh N, Tsukamoto T, Miyao N, Koroku M et al.** Leydig cell tumor: a case report with reference to its endocrinological features. *Eur Urol* 1993;24:302-4.
25. **Ho G, Gardner H, Mostofi K, Del Wolf W, Loughlin K, Morgentaler A.** The effect of testicular nongerm cell tumors on local spermatogenesis. *Fertil Steril* 1994;62:162-6.
26. **Athanassiou A, Barbounis V, Dimitriadis M, Pectasidis D, Bafaloukos D.** Successful chemotherapy for disseminated testicular Sértoli cell tumour. *Br J Urol* 1988;61:456-7.
27. **Azer P, Braunstein G.** Malignant Leydig cell tumor. *Cáncer* 1981;47:1251-5.
28. **Van Der Hem K, Boven E, Van Hennik M, Pinedo H.** Malignant Leydig cell tumor of the testis in complete remission on o'p' dichlorodiphenyl - dichloroethane. *J Urol* 1992;148:1256-9.
29. **Bertram K, Bratloff B, Hodges G, Davidson H.** Treatment of malignant Leydig cell tumor. *Cancer* 1991;68:2324-9.
30. **Unlüer E, Ozcan D, Altin S.** Malignant Leydig cell tumour of the testis: a case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 1990;22:455-60.
31. **Cevoli R, Marino G, Taraglio S, Cocimano V.** Su di un caso di tumore del testicolo a cellule di Leydig. *Minerva Urol Nefrol* 1992;44:225-7.
32. **Mottola A, Di Cello V, Saltutti C, Bianchi S.** Tumor de células de Leydig del testículo. Estudio clínico anatomopatológico y terapéutico de dos nuevos casos. *Arch Esp Urol* 1989;42:433-5.
33. **Roth B, Nichols C, Einhorn L.** Neoplasms of the testis. In: Holland J, Frei E, Bast R, Kufe D, Morton D, Wechselbaum R eds. *Cancer Medicine* 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:1592-690.
34. **Doll D, List A, Greco A, Hainsworth J, Hande K, Johnson D.** Acute vascular ischemic events after cisplatin based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Inter Med* 1986;105:48-51.