

Ginecomastia secundaria a tumor de células de Leydig

L. Soriano Guillén^a, J. Pozo Román^a, M.T. Muñoz Calvo^a, J. Martínez Pérez^a, I. De Prada Vicente^b y J. Argente Oliver^a

Secciones de ^aEndocrinología y ^bAnatomía Patológica. Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús. Madrid. España.

Se describe el caso clínico de un adolescente de 16 años con tumor de células de Leydig cuya primera manifestación clínica fue la presencia de ginecomastia bilateral, con elevación de estrógenos, disminución de testosterona y valores normales de gonadotropinas. La detección ecográfica de una tumoración testicular izquierda condujo a la orquidectomía izquierda. Su estudio anatomopatológico demostró el diagnóstico de tumor de células de Leydig. Dos meses después de la cirugía, la ginecomastia desapareció y los niveles de estrógenos se normalizaron. Tras 2 años de seguimiento posterior, no se ha observado recidiva tumoral.

Palabras clave:

Ginecomastia. Tumor de células de Leydig. Tumor testicular. Hiperestrogenismo.

GYNECOMASTIA SECONDARY TO LEYDIG CELL TUMOR

We describe a 16-year-old boy with Leydig cell tumor who initially presented bilateral gynecomastia with increased estradiol concentrations, decreased testosterone concentrations and normal gonadotropin levels. Testicular ultrasonography showed a tumor in the left testicle, and orchidectomy was performed. Histopathological analysis revealed a Leydig cell tumor. Two months after surgery, the gynecomastia diminished gradually and estrogen levels returned to normal. No recurrences have occurred during a 2-year follow-up.

Key words:

Gynecomastia. Leydig cell tumor. Testicular tumor. Hyperestrogenism.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tumores testiculares es baja en la población general (2/100.000 habitantes y año), siendo la mayoría de origen germinal (92%). El 8% restante derivan de las células intersticiales (células de Leydig, células de Sertoli y tejidos de sostén)^{1,2}. El tumor de células de Leydig representa entre el 1 y el 3% de los tumores testiculares y puede aparecer a cualquier edad, si bien presenta dos picos de máxima incidencia: entre los 5 y 10 años y entre los 25 y los 35 años³⁻⁵. Su principal manifestación clínica es una masa testicular palpable que se asocia en un porcentaje variable de casos a manifestaciones endocrinológicas que varían según la edad de aparición. En los pacientes prepuberales, prácticamente la totalidad muestran virilización precoz asociada, sólo en el 10% de los casos, a ginecomastia¹; por el contrario, en los pacientes adultos, las manifestaciones endocrinológicas se producen sólo en el 20-40% de los casos en forma de ginecomastia, asociada en ocasiones a disminución de la libido, impotencia e infertilidad. Los efectos virilizantes del tumor se deben a la excesiva producción de andrógenos, principalmente testosterona y, de forma ocasional, androstendiona o deshidroepiandrosterona; mientras que la ginecomastia es el resultado del incremento de estrógenos que pueden ser producidos directamente por el tumor o consecuencia de la aromatización de otros esteroides sexuales⁶⁻⁸.

La aparición de un tumor de células de Leydig en el período puberal es excepcional y su diagnóstico puede verse retrasado, dado que sus manifestaciones clínicas pueden estar enmascaradas por los eventos normales de la

Correspondencia: Dr. L. Soriano Guillén.
Sección de Endocrinología. Hospital del Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: leansor@teleline.es

Recibido en julio de 2002.
Aceptado para su publicación en septiembre de 2002.

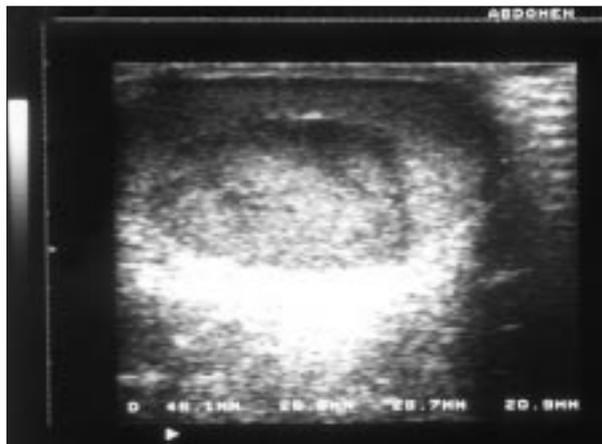


Figura 1. Ecografía testicular: visualización de testículo izquierdo (4,6 × 2,6 cm) con una masa en su interior de 2,6 × 2 cm, bien delimitada, de ecogenicidad mixta y vascularización periférica más evidente.

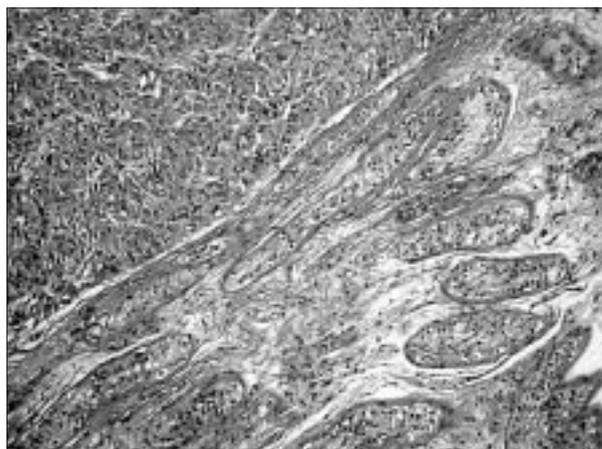


Figura 2. Estudio anatomopatológico (HE, ×40). Tumor de células de Leydig-parénquima testicular normal. Las células muestran hábito epitelial con amplio citoplasma y nucléolo evidente, sin evidencia de atipia celular. No se observan cristales de Reinke.

pubertad, con virilización progresiva y desarrollo, en un porcentaje de hasta el 50% de adolescentes normales⁹, de una ginecomastia fisiológica.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 16 años de edad, sin antecedentes familiares o personales de interés, que era controlado en la consulta externa de endocrinología por obesidad exógena. Desde los 15 años y 10 meses refería ginecomastia bilateral dolorosa y progresiva, sin galactorrea. A la exploración presenta un peso de 87,3 kg (P₉₀₋₉₇), una talla de 170,8 cm (P₂₅₋₅₀) y un índice de masa corporal de 29 kg/m² (P > 97/ + 2,1 DE). Destacaba la existencia de ginecomastia bilateral de aproximadamente 5 cm de diámetro, sin galacto-

rea, de consistencia elástica y muy dolorosa a la palpación. Su desarrollo puberal se encuentra en un estadio IV de Tanner (G4, P4, Ab). El volumen testicular medido con el orquidómetro de Prader era de 15 ml en el teste izquierdo y de 12 ml en el teste derecho. Ambos testículos tenían un aspecto y consistencia normal y no se observa nodularidad. El resto de exploración era normal, salvo el abundante panículo adiposo.

Aunque la presencia de ginecomastia en un estadio IV de pubertad es habitual, su tamaño y la rapidez de progresión aconsejaron la realización de una serie de pruebas complementarias. La edad ósea (método de Greulich y Pyle) se encontró ligeramente retrasada: 14 años y 6 meses para una edad cronológica de 16 años. El hemograma, la bioquímica general, la función tiroidea y las concentraciones séricas de prolactina fueron normales. La respuesta de gonadotropinas a la estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) fue, así mismo, normal y con un patrón puberal, con predominio de hormona luteostimulante (LH) sobre hormona foliculostimulante (FSH): FSH basal de 0,8 mU/ml y pico de 2,5 mU/ml; LH basal de 0,76 mU/ml y pico de 18 mU/ml. Los valores de testosterona se encontraron disminuidos para el estadio puberal: 1,3 y 1,7 ng/ml (valores normales para Tanner IV: 4,54 ± 0,31), y muy elevados los de estradiol: 57 y 120 pg/ml (valores normales para Tanner IV: 43,56 ± 3,04), así como el cociente estradiol/testosterona: 70,58 (valores normales para Tanner IV < 10).

Un mes y medio después de la primera exploración, la ginecomastia había aumentado (7 cm de diámetro la derecha y 6 cm la izquierda), así como la asimetría testicular, ya observada en la exploración previa: testículo derecho de 12 ml e izquierdo de 20 ml de Prader. La palpación testicular no mostraba nodularidad ni dolor, si bien, la consistencia del testículo izquierdo era elástica y algo mayor que la del derecho. Se realizó ecografía testicular (fig. 1), en la que se observó un testículo izquierdo de 4,6 × 2,6 cm, con una masa en su interior de 2,6 × 2 cm, bien delimitada, de ecogenicidad mixta, con predominio de áreas hipoeoicas, y con vascularización periférica más evidente; el testículo derecho era 3 × 1,8 cm y de características ecogénicas normales. Como ayuda al diagnóstico etiológico se determinó alfafetoproteína, gonadotropina coriónica β (β-HCG) y lactodeshidrogenasa (LDH), siendo todos normales.

Con el diagnóstico de tumor testicular se realizó orquidectomía izquierda, mostrando el estudio anatomopatológico que se trataba de tumor de células de Leydig (figs. 2 y 3). El estudio de extensión tumoral (radiografía de tórax, tomografía computarizada [TC] abdominal y gammagrafía ósea) no mostró evidencia de metástasis ganglionares, ni a distancia.

Dos meses después de la intervención quirúrgica, la ginecomastia había desaparecido, los valores séricos de testosterona y estrógenos se habían normalizado. Un año después, el paciente permanece asintomático, con niveles

séricos normales de estrógenos y testosterona y con ecografía testicular derecha sin alteraciones.

DISCUSIÓN

Desde que en 1895 Sacchi describió el primer caso de tumor de células de Leydig¹⁰, se han comunicado en la literatura más de 250 casos, representando entre el 1 y el 3% de los tumores testiculares⁴. La edad de máxima incidencia se sitúa entre los 25-35 años (70%), aunque, aproximadamente el 20% se inician en el período prepubeal, habitualmente entre los 5 y los 10 años⁴⁻⁶.

Es sabido que del 75 al 90% de los estrógenos provienen de la conversión periférica de androstendiona y testosterona en estrona y estradiol, y entre el 10 y el 25% de la producción directa de estradiol por parte del testículo¹¹. Asimismo, es conocido que en el niño prepúber la aromatización de testosterona a estradiol se realiza en las células de Sertoli, mientras que en etapas posteriores se realiza en las células de Leydig. Esto explicaría la diferente semiología del tumor de células de Leydig en la etapa prepubeal y en etapas posteriores⁷. Por tanto, las manifestaciones clínicas del tumor de células de Leydig son variables, siendo el hallazgo más constante la presencia de una masa testicular (80-90%), por lo general no dolorosa, asociada en el 20-30% de los casos a manifestaciones endocrinológicas de virilización en los pacientes prepubeales (pubarquia prematura, incremento del tamaño del pene, acné, aumento de la masa muscular, etc.) y feminizantes en la edad adulta (ginecomastia, impotencia, disminución de libido, atrofia testicular contralateral y alteraciones en la espermatogénesis con infertilidad). La ginecomastia es el síntoma más llamativo en el adulto y puede preceder en meses o años al tumor, considerándose su presencia como un factor pronóstico positivo^{8,12}.

En el paciente que aquí se describe el proceso se manifestó con una ginecomastia puberal rápidamente progresiva. Posteriormente se observó la masa testicular, un patrón clínico característico del adulto. El estudio hormonal realizado reveló un aumento llamativo de estradiol con disminución de testosterona, sin frenación de gonadotropinas. Este hiperestrogenismo de manera mantenida es responsable de la ginecomastia, y a su vez, localmente reduce la respuesta de testosterona a LH, lo que justifica los valores disminuidos de testosterona, conllevando un incremento del cociente estradiol/testosterona que a su vez aumenta la ginecomastia¹³. A pesar del hiperestrogenismo mantenido, está descrito en otras series la normalidad de las gonadotropinas, apareciendo datos dispares al respecto⁷. No obstante, los niveles de estrógenos en este tipo de tumores son muy variables, incluso en un mismo sujeto, donde pueden ser, en algunos momentos incluso normales, lo que sugiere la secreción estrogénica tumoral puede ser intermitente¹⁴.

La ecografía testicular es una prueba diagnóstica relevante en este tipo de tumores, ya que permite su diag-

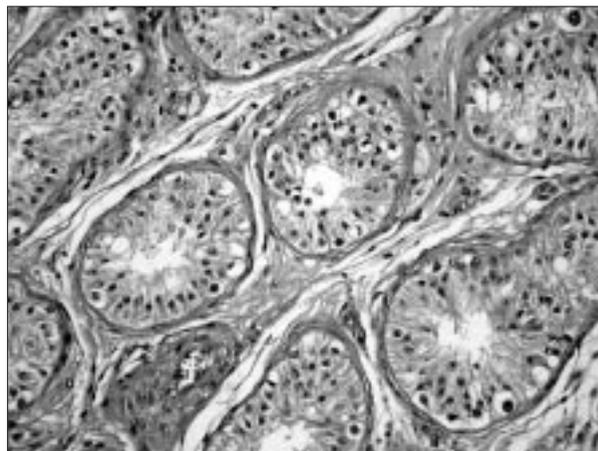


Figura 3. Estudio anatomopatológico (HE, $\times 200$). Túbulo seminíferos del tejido sano: túbulo seminíferos con índice de fertilidad normal y detención en la maduración, destacando la ausencia de espermátides y espermatozoides.

nóstico cuando todavía no son palpables. Son tumores con un patrón habitualmente hipoecoico o mixto, como ocurre en este paciente^{6-8,12,15}.

El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de tumor de células de Leydig, y no se evidenció ninguno de los criterios histológicos de malignidad: diámetro tumoral igual o superior a 5 cm, presencia de borde capsular infiltrado, invasión linfática o vascular, necrosis tumoral, índice mitótico superior a 3 por 10 campos de aumento y atipia celular⁴. Asimismo, tampoco se objetivó la existencia de cristales de Reincke, presentes en el 40% de este tipo de tumor y considerados como criterio de benignidad^{1,3-5}. Dentro del estudio anatomopatológico destaca la ausencia de espermatozoides y células germinales maduras en el resto testicular sano, consecuencia del hiperestrogenismo y de la disminución de testosterona, esta última necesaria para la espermatogénesis^{1,8,13}.

La mayoría de autores considera que el único criterio de malignidad es la presencia de metástasis, de esta manera el 10% de los tumores de células de Leydig son malignos, no habiéndose descrito malignización en la época prepubeal. Las metástasis más frecuentes se localizan en ganglios retroperitoneales, pulmón, hígado y hueso^{1,3-5}. Tras realizar estudio de extensión, en nuestro paciente se descartó la presencia de lesiones a distancia.

Una vez descartado lesiones a distancia, el tratamiento de elección consiste en la orquidectomía unilateral, aunque recientemente se ha postulado la realización de enucleación en tumores encapsulados y bien delimitados^{5,16}. Tras la extirpación tumoral, la ginecomastia regresa en el 80% de los pacientes, en un tiempo variable que puede oscilar entre semanas o meses, al tiempo que se normalizan las alteraciones hormonales⁸. En el 20% restante, se recomienda la extirpación quirúrgica, si bien no antes de

un año de la orquidectomía; ya que su evolución puede servir como marcador de curación o de recidiva tumoral⁷. El hiperestrogenismo mantenido puede influir en el testículo contralateral, alterando la espermatogénesis, cuya recuperación puede ser más lenta^{6-8,11,13}.

Aunque el 90% de los tumores de células de Leydig son benignos, el seguimiento de estos pacientes debe ser prolongado, ya que se han descrito recidivas hasta 9 años después de la orquidectomía¹⁷. Este seguimiento debe incluir ecografía testicular, así como determinación anual de valores de estrógenos y testosterona^{6-8,12}.

En resumen, la aparición de ginecomastia en un varón, incluso en el período puberal, donde puede considerarse fisiológica, debe hacer sospechar la existencia de un tumor testicular, en particular si es muy marcada, se acompaña de asimetría testicular o se asocia a hiperestrogenismo. En caso de duda, la realización de una ecografía testicular permite descartar su presencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Patrick-Dilworth J, Farrow GM, Oesterling JE. Non-germ cell tumors of testis. *Urology* 1991;37:399-417.
- Ciftci AO, Kologlu MB, Senocak ME, Tanyel FH, Büyükpamukcu M, Büyükpamukcu N. Testicular tumors in children. *J Pediatr Surg* 2001 36:1796-801.
- Thomas JC, Ross JH, Kay R. Stromal testis tumors in children: A report from the prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 2001; 166:2338-40.
- Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol* 1985;9:177-92.
- Rich MA, Keating MA. Leydig cell tumors and tumors associated with congenital adrenal hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2000;27:519-28.
- Raventós-Busquets CX, De Torres-Ramírez I, Sáenz de Cabezón-Martí J, Lorente-Garín JA, Tremps-Velázquez E, Banús-Gasol JM. Dos nuevos tumores testiculares de células de Leydig en el adulto que debutan con ginecomastia. *Actas Urol Esp* 1996;20:823-8.
- Catalá-Bauset M, Girbes-Borrás J, Carmena-Ramón R, Real-Collado J, González B. Ginecomastia y tumor de células de Leydig. *An Med Int* 1997;14:131-4.
- Ponce de León-Roca J, Algaba-Arrea F, Bassas-Arnu L, Villavicencio-Mavrich. Tumor de células de Leydig del testículo. *Arch Esp Urol* 2000;53:453-8.
- Rodríguez Hierro, Cruz M. Ginecomastia y otra patología mamaria. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editors. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*, 2ª ed. Barcelona: Edimsa, 2000; p. 913-34.
- Sacchi E. Di un caso di gigantismo infantile con un tumore del testicolo. *Riv Sper Freniat* 1895;21:149-61.
- Abi-Aad AS, Opsoner R, Wese X. Leydig cell tumor: Estradiol level at different locations. *J Urol* 1994;152:1009-12.
- Sánchez-Marcos M, Merenciano Cortino F, Torrus-Tendero P, Pelluch-Auladell A, Mira-Llinares A. Tumor de células de Leydig acompañado de ginecomastia. *Actas Urol Esp* 1994;18:153-5.
- Jones Y, Fang VS, Landau R, Rosenfield R. Direct inhibition of Leydig cell function by estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1368-72.
- Nubiola-Calonge A, Carlos-Valladares L, José-Vidal N, Pérez-Herms S, Palacín-Casal JM, Torres-Salinas M. Ginecomastia y tumor de células de Leydig clínicamente oculto. *Arch Esp Urol* 1996;49:763-6.
- Conway GS, MacConnell T, Wells G, Slater SD. Importance of scrotal ultrasonography in gynaecomastia. *BMJ* 1988;297: 1176-7.
- Konrad D, Schoenle ES. Ten year follow-up in a boy with Leydig cell tumor after selective surgery. *Horm Res* 1999;51:96-100.
- Chen KTK, Spaulding RW, Floom MS, Bruttin GH. Malignant interstitial cell tumors of the testis. *Cancer* 1982;49:547-52.