

Tumor de células de Leydig

Vicente Pérez Ribelles, José Antonio Jiménez-Alfaro Romero*,
Armando Merino González***

TUMOR DE LEYDIG

Cuando en un universo de millones de seres surge una causalidad que sólo afecta a una baja cuantía, hablamos de rareza en su presentación. Cuando esta tarea se refiere a la Medicina, trátase de un caso clínico, concepto que también comprende la complejidad de una situación o el exotismo de su forma. Pues bien, todos estos condicionantes confluyen en el paciente cuya historia y patocronía sometemos a la consideración del lector.

Por un motivo estético, abultamiento y protrusión mamaria, acudió a la consulta de Cirugía Plástica (Comité Médico E. Mayoral) un muchacho de 18 años para que fuera resuelto su problema personal, que le ocasionaba disturbios psicossomáticos y de ambiente. De este Servicio nos fue remitido para su estudio endocrinológico.

Examinamos al sujeto-problema, encontrando un aumento mamario discreto que correspondía a tejido adiposo, de forma preferencial y dominante, pero que al mismo tiempo parecía denotar concreción glandular subyacente.

Considerando el principio axiomático en praxis endocrina de que toda ginecomastia de varón obliga a la

exploración testicular minuciosa, hallamos la existencia de un hidrocele derecho en cuyo epicentro parecía palparse el testículo tenuemente endurecido en su polo inferior. El teste contralateral se encontraba ligeramente hipotrófico, circunstancia reseñada frecuentemente (PASCUALINI).

El examen clínico general evidenció un somatomorfismo fisiológico adecuado a su edad, con peso de 67 kilogramos para 173 cm. de estatura, aunque el paciente ostentaba cierto aspecto de inmadurez general, de gracilidad corpórea con morbidez de formas y constantes exploratorias normales.

Ante tal situación decidimos su ingreso hospitalario bajo el diagnóstico amplio de tumor testicular, fundamentados en la clínica y en la estadística, por cuanto que la etiqueta de tumor de Leydig, tumor de células intersticiales o intersticialoma, resultaba casi exótica. La frecuencia de este tipo tumoral varía en su frecuencia de presentación, según las estadísticas, desde el 1% (PHILIP), el 2% (DIXON Y MOORE) o el 3% (MOSTOFI y SOBIN), habiéndose recogido 150 casos hasta el año 1973 y elevándose en la actualidad la casuística a unos 200. Manejando estas cifras consideramos que el dar un diagnóstico acertado y preciso inicial hubiera sido simple casualidad de denominación.

La edad del paciente era, a su vez, un dato que añadiría rareza al tipo de

tumor leydigiano, pues la mayor presentación ocurre a partir de los 25 años, reservando 1/3 para la infancia con extremos de 2½ años (NEWNS) y 82 años (referido por NATION) aquél con actividad hormonal e inerte endocrino el último.

Procedimos al estudio del sujeto mediante su exploración general sistemática y complementaria usual.

Remitido al Servicio de Urología (teniente coronel S. López Tallada), se confirmó el hidrocele derecho con transiluminación positiva y se sentó la indicación de evacuar el líquido y explorar el testículo quirúrgicamente.

El informe cardiológico (teniente coronel J. Fraile Blanco) daba permisividad para la anestesia general, al no encontrar hallazgo patológico que la contraindicara o requiriese medidas especiales de atención pre y peroperatoria.

Bioquímicamente (teniente coronel M. Calderón Gómez) la normalidad y fisiologismo de datos analíticos era completa, aunque la curva de asimilación hidrocarbonada por sobrecarga oral de glucosa demostraba un hiperinsulinismo sin hipoglucemias (Tabla 1).

El estudio de coagulación (comandante médico A. Martín-Albo), en sus diversas fases y aspectos, entraba en el terreno de la homeostasis con trazado tromboelastográfico de parámetros adecuados (P. RIBELLES) y agrega-

* Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital del Aire.

** Servicio de Medicina Nuclear del Hospital del Aire.

ción plaquetaria estable. Grupo sanguíneo A; factor Rhesus positivo.

Continuando las determinaciones analíticas, en este caso hormonales, fuimos anotando los datos siguientes:

TABLA I

	Basal	30'	120'
GLUCEMIAS	0,98	1,35	1,00 g. por mil.
INSULINEMIAS	19	172	54 mU/ml.

17 cetoesteroides 13,3 mgrs. en 24 horas
 17 hidrocorticoides 11,3 mgrs. en 24 horas
 Ritmo circadiano hipófiso-adrenal:

	Matutino	Vespertino
Cortisol	110 ng/ml.	25 ng/ml.
ACTH	8 pg/ml.	23 pg/ml.
Antígeno-carcino-embriionario		7 ng/ml. (Normal: de 0 a 10 ng/ml.)
ALFA-BETO-PROTEINA		2ng/ml. (De 2 a 8 ng/ml.)
LH	1,35 ng/ml.	(Normal: 0,75 a 3,00 ng/ml., en hombres)
FSH	2 ng/ml.	(Normal: 0,5 a 2,5 ng/ml., en hombres)
PROLACTINA	14 ng/ml.	(Normal: 4,6 a 11,5 ng/ml., en hombres)
17-BETA-ESTRADIOL	23 pg/ml.	Normal: de 0 a 36
PROGESTERONA	0 ng/ml.	Normal: de 0 a 0,3
TESTOSTERONA	3.200 pg/ml.	(Normal: 3.200 a 9.000 pg/ml., en hombres)
T-3	1,76 ng/ml.	(Normal: 0,96-2 ng/ml.)
T-4	96 ng/ml.	(Normal: 55-122 ng/ml.)
TSH		0,8 ng/ml (Normal: 0,4-1,6 ng/ml)
GONADOTROPINA CORIONICA	5,5 mIU/ml.	(Normal: de 1,5 a 7 mIU/ml., en hombres)
LACTOGENO PLACENTARIO	0,003 µg/ml.	(Normal: de 0 a 0,006)

Se lleva a cabo la intervención de la cual el Servicio de Urología nos remite el siguiente **informe urológico quirúrgico**:

Bajo anestesia general se efectúa una incisión escrotal.

Se remite el líquido contenido en el hidrocele al Servicio de Endocrinología para su estudio hormonal.

El testículo no está aumentado de tamaño y su aspecto macroscópico es absolutamente normal, pero en su polo inferior se palpó un nódulo duro de unos 2 cm. de diámetro máximo, situado en pleno parénquima testicular.

Previa ligadura alta de vasos espermáticos, por incisión inguinal, se procedió a la orquiectomía total unilateral.

Cierre por planos.

El curso postoperatorio se desarrolló sin incidentes, siendo dado de alta en el Servicio a los 8 días de la intervención.

Hemos de indicar que esta operación se realizó según los criterios y actuaciones aceptados en pura idoneidad quirúrgica (MONTGOMERY).

Un dato importante que es de señalar, dada la inexistencia de antecedentes bibliográficos conocidos, corresponde al examen hormonal del líquido procedente de la evacuación del hidrocele (comandante farmacéutico A. Merino) y cuyos valores fueron:

GONADOTROPINA CORIONICA SUB-UNIDAD BETA: 37 miliunidades/ml.
 LACTOGENO PLACENTARIO: 0,05 ng/ml.
 ANTIGENO-CARCINO-EMBRIONARIO: indetectable.
 ALFA-FETO-PROTEINA: 3,5 ng/ml.
 LH: indetectable.
 FSH: indetectable.
 PROLACTINA: indetectable.
 17-BETA-ESTRADIOL: 220 pg/ml.
 PROGESTERONA: 8,8 ng/ml.
 TESTOSTERONA: superior a 20.000 pg/ml., siendo la cifra aproximada de 25.000 pg/ml.

Remitida la pieza operatoria al servicio de patología correspondiente (Comandante Médico M. Moreno Mu-ro), emiten el siguiente informe:

Informe de anatomía patológica:

Macroscópicamente: pieza procedente de orquiectomía de 6 cm. de diámetro, que llega al Servicio parcialmente abierta por su polo inferior, presentando al corte una neoformación redondeada de límites netos y 3 cm. de diámetro, mostrando una coloración amarilla homogénea. Se toman fragmentos para microscopía electrónica.

Microscópicamente: la neoformación descrita se encuentra formada por una proliferación de células epiteliales que forman cordones sólidos entre los que se dispone una fina trama vascular. Dichas células presentan aspecto isomórfico con núcleos redondeados, nucleolos evidentes y citoplasma amplio vesiculoso levemente eosinófilo, que en los cortes semifinos aparece como finamente vacuolado.

La cápsula muestra imágenes de aparente infiltración, que no pueden ser valoradas como signo histiológico de malignidad, así como tampoco la existencia de zonas de pleomorfismos, que en algunos puntos muestra.

Ni en los cortes periféricos ni en el cordón se encuentran signos de infiltración a distancia.

DIAGNOSTICO: tumor de células de Leydig.

Como comentario añadido a este informe de anatomía patológica es de destacar la ausencia de cristales de Reincke, cuya frecuencia de presentación se estima en un 40% y a los cuales TILLINGER relaciona con la actividad androgénica del tumor, si bien se carece de la demostración evidenciable de esta hipótesis.

Antes de ser dado de alta por el Servicio de Urología, tras la orquiectomía unilateral practicada, las determinaciones hormonales fueron:

17 cetoesteroides: 10 mg. en 24 horas.
 17 hidrocorticoides: 7,3 mg. en 24 horas.
 LH: 6,75 ng/ml.
 FSH: 11,8 ng/ml.
 PROLACTINA: 11 ng/ml.
 17-BETA-ESTRADIOL: 30 pg/ml.
 TESTOSTERONA: 1.500 pg/ml.

Transcurrido un tiempo prudencial, en este caso de 3 semanas, fue sometido nuevamente a extirpación del tejido mamario anormal, acontecer que corrió a cargo del Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora y cuya pieza anatómica enviada para su estudio patológico dio el resultado informativo siguiente:

Informe de anatomía patológica:

MACROSCOPICAMENTE: son remitidas 2 formaciones nodulares de 9 cm. de diámetro máximo, constituidas por tejido blanquecino con gran contenido graso.

MICROSCOPICAMENTE: todos los patrones estudiados muestran tejido mamario fibroso con escasos ductos de epitelio normal.

El resto corresponde a tejido graso.

DIAGNOSTICO: GINECOMASTIA.

Hasta aquí la descripción patrocronica y analítica del caso que tratamos.

COMENTARIOS

Inicialmente podría surgir la dificultad en la tipificación tumoral del caso que tratamos con arreglo a las diferentes o posibles clasificaciones de los mismos, pero al ser un intersticialoma, este inconveniente se ve obviado por el acuerdo que existe en la nomenclatura de los mismos. Ya MELICOW criticaba la específica y particular clasificación británica (TTPR-1964) de los tumores testiculares. Este tipo de nomenclatura, así como la correspondiente al Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos, 1952, han quedado superadas y, por tanto, relegadas en su uso por la CLASIFICACION HISTOLOGICA INTERNACIONAL DE TUMORES DE LA O.M.S., de MOSTOFI y SOBIBIN, destacando que la casuística manejada para esta clasificación comprende unos 6.000 casos de tumores gonadales.

Los tumores de células Leydig suelen ser benignos, aunque se han descrito casos de malignidad tardía 8 ó 10 años después de la orquiectomía, con metastasis múltiples. Nunca fue descrito un tumor maligno en niños (PALACIOS MATEOS). Es de señalar que la aparición de un tumor en un testículo favorece acusadamente la presencia posterior en el testículo contralateral.

Esta tumoración que tratamos se da tanto en niños como en adultos, ocasionando un cuadro clínico muy diferente en una u otra edad (BISHOP). En la infancia provoca la aparición de una pubertad precoz (FRIEDMAN);

TABLA II

Cuadro comparativo de concentración hormonal en suero de hidrocele									
	GCH	O-Feto	CEA	LH	FSH	PRL	17-B	PGT	TESTO
SUERO	5,5	2	7	1,35	2	14	23	0	3.200
HIDROCELE	37	3,5	3,5	0	0	0	220	8,8	25.000

en la vida adulta, por el contrario, feminización y ginecomastia (ANCES), variaciones emanantes del predominio secretorio y prepotencial de estrógenos o de la testosterona, respectivamente (GREENWOOD).

Generalmente la incidencia de esta anomalía celular se da entre los 3 y 6 años o entre los 25 y 55, siendo una reseña casuística muy rara la aparición postpuberal inmediata, cual es el caso que nos ocupa.

También es primicia, reiterándolo, el análisis del líquido escrotal, pues no existe reseña bibliográfica que haga referencia a este dato, habida cuenta de la rara concomitancia tumor e hidrocele (RABOCH).

Se discute el origen del incremento de estrógenos en el tumor de células intersticiales del adulto, en el sentido de que sean originados directa y localmente (LAUFER) o que provengan del metabolismo de los andrógenos (SAVARD).

SCHMIDT y BAYER demostraron la presencia en la vena espermática de varones afectados de tumor testicular virilizante, de androestendiona, hidroxandrostendiona, testosterona y alfa-hidroxi progesterona, hallazgos que fueron negativos en sangre periférica.

ENGEL, BESCH, INANO y TAMOAKI, BAINES, SCHONGUT, incubando homogeneizados de tumor, pudieron demostrar elevaciones de tetrahidrocortisona, hidroxiprogestero-na y estrógenos, aunque en ocasiones no pudo detectarse producción hormonal alguna y en otras solamente un grupo, estrógenos o andrógenos o progesterona. Se interpreta que la producción de corticoesteroides y progesterona, por las células de un tumor de Leydig, está condicionado a la inclusión de restos celulares en el tumor de estirpe adrenal.

ABELSON, DOMINGUEZ, HUSEBY, LIPSET, HAMWI y DORFMAN demostraron en el ratón la producción de estrógenos y andrógenos, así como progesterona y corticoides tras la incubación celular de tumores de Leydig de este animal. En palabras de MOSTOFI, se señala: esta demostración «in vivo» de la actividad men-

cionada es ciertamente muy deseable.

Creemos que esta cuestión puede ser dilucidada ante el caso actual, por cuanto las diferencias existentes entre el contenido de hidrocele y el suero son evidentes (Tabla II). La concentración de gonadotropina coriónica sérica es normal en su cuantía, alcanzando valores francamente patológicos en el líquido escrotal, indicativo de que esta hormona se está produciendo localmente en el propio tumor. La producción estrogénica tumoral es evidente por los márgenes de 17 betaestradiol, normales en suero e intensamente elevados en el líquido analizado, lo cual puede, en principio, contradecir la opinión de PIERROPOINT y BROGARD, según los cuales es factible que la androstendiona, de poca actividad andrógena producida en el tumor, sea rápidamente metabolizada a estrógeno en las «células blanco» adecuadas; por ejemplo, en la glándula mamaria y, sin embargo, no produce un aumento detectable en la sangre o en la orina de estas hormonas y en el caso presente esta producción estrogénica, provenga o no de andrógenos, es transformada localmente o producida «in situ». Llamativas son las cifras de progesterona, que de homeostáticas sanguíneas pasan a estar incrementadas en el líquido de hidrocele. Abru-mador es el gradiente diferencial entre la concentración de testosterona en los dos especímenes investigados. Estas divergencias creemos explicarlas dando capacidad productora hormonal múltiple y diferenciada a las células tumorales, de tal manera que tanto los estrógenos como la progesterona son secretados por el propio tejido y cabiendo decir lo mismo de la testosterona para razonar su alta concentración ubicuitaria local en relación a dificultades en el drenaje vascular de retorno más que en la extravasación arterial centrífuga, pues en este caso también estarían aumentadas o al menos serían detectables las gonadotropinas (LH, FSH y PRL), circunstancia que no se da.

Es posible que la dificultad circulatoria local sea la responsable de la escasez sintomática de signos clínicos de virilización o feminización en el

TABLA III

Cuadro comparativo hormonal sérico pre y postoperatorio								
	LH	FSH	PRL	TESTO	17-B	PGT	17-K	17-OH
PREVIO	1,35	2	14	3.200	23	0	13,3	11,2
POSTERIOR ..	6,75	11,8	11	1.500	30	0	10	7,3

presente caso, puesto que las cifras hormonales respectivas dan pábulo a la suposición de que vertidas al torrente sanguíneo serían causales de mayor abundamiento en la ginecomastia o en los signos de virilización acentuada, hechos que en nuestro paciente no se daban.

Del estudio resultante entre los valores hormonales determinados antes y después de la orquiectomía (Tabla III) debemos sacar las conclusiones, un tanto lucubrantes pero reales, emanadas del incremento experimentado en la secreción gonadotrópica (LH y FSH), dato sugerente de que tras la

ablación quirúrgica del tumor se suprimió la acción frenadora periférica ejercida sobre la hipófisis y este hecho sería debido tanto a la acción de las hormonas sexuales, estrógenos, progesterona y testosterona como a la gonadotropina coriónica, pues la reducción de los andrógenos de 3.200 a 1.500 pg/ml. podría justificar un alza en la LH (actividad ICSH), pero no tanto en la FSH, siendo así que ambas

se elevan unas 6 veces sobre el valor basal prequirúrgico.

Todo este conjunto de comentarios previos nos llevan a sentar la conclusión definitiva de que las células de Leydig, al menos las tumorales, tienen capacidad autóctona de producción hormonal específica y amplia, particularmente en lo que se refiere a gonadotropina coriónica, estrógenos, progesterona y testosterona.

BIBLIOGRAFIA GENERAL

BONDY, PHILIP, K., y ROSENBERG LEON, E. DUNCAN: «Enfermedades del metabolismo». Tomo II, pág. 1735 y siguientes. SALVAT. Barcelona, 1979.

DILLON, RICHARDS: «Endocrinología». Pág. 362. Ed. MANUAL MODERNO. Méjico, 1976.

DE GROOT, LESLIE, J.: «Endocrinología». Tomo I, pág. 2115 y siguientes. Ed. MED. PANAMERICANA. Buenos Aires, 1981.

JORES, ARTHUR: «Endocrinología práctica». Pág. 376 y siguientes. Paz Montalvo. Madrid, 1975.

MARTIN, LAURENCE: «Endocrinología clínica». Pág. 259 y siguientes. Interamericana. Méjico, 1979.

MONTGOMERY, D. A. A.: «Endocrinología médico-quirúrgica. Tumores testiculares». Pág. 198-209. SALVAT. Barcelona, 1979.

OVERZIER, CLAUS: «La intersexualidad». Pág. 428 y siguientes. Ed. CIENTIFICO-MEDICA. Barcelona, 1963.

PALACIOS MATEOS, J. M.: «Endocrinología y metabolismo». Pág. 497 y siguientes. Ed. PAZ MONTALVO. Madrid, 1977.

PASQUALINI, RODOLFO, Q.: «Endocrinología». Volumen II, pág. 1292-1296. Ed. CIENTIFICO-MEDICA. Barcelona, 1973.

TURNER, DONELL, C.: «Endocrinología general». Pág. 385 y siguientes. INTERAMERICANA. Méjico, 1967.

WILLIAMS, ROBERT, H.: «Tratado de Endocrinología». Pág. 455 y siguientes. SALVAT. Barcelona, 1979.

BIBLIOGRAFIA ESPECIFICA

ABELSON, DOMINGUEZ, y HUSEBY LIPSET. HAMWI., DORFMAN. Citados por MOSTORI, F. K. PRICE. E. B.: «Tumors of the Male Genital System Armed Forces Institute of Pathology». Washington, 1973.

ANCES, I. G.: «Case of feminizing interstitial cell tumour of de testicle». J. CLIN. ENDOCR., 33: 452 (1971).

BISHOP, P. M. F.: «Interstitial cell tumour of the testis in a child. Report of a case and review of the literature». BRIT. MED. J., I, 238 (1960).

COLLINS, D. H.; PUGH, R. C. N.: «The pathology of testicular tumors». BRITIS JOURNAL OF UROLOGY, 36: 1, 111 (1964).

DALGAARD, J.: «Interstitial cell tumours of the testis. Two cases and Surgery». ACTA PATH. MICROBIOL. SCAND., 41: 219 (1957).

DAYAN, A.: «The pathology of testicular tumors». HOSPITAL MEDICINE, 1: 126 (1966).

DECOURT, J.: «Tumeur Leydigienne du testicule avec gynecomastie». ANN. ENDOCR. Paris, 18: 780 (1957).

DIXON, F. J.; MOORE, R. A.: «Tumors of the male sex organs. Atlas of tumour Pathology». Section VIII. Fascicles 31 b and 32. Washington Armed Forced Institute of Pathology (AFIP).

DIXON, F. J.; MOORE, R. A.: «Testicular tumors. A Clínico-pathological study». CANCER, N. Y., 6, 427 (1953).

DOMINGUEZ, BESCH. SHIN. Citados por MOSTOFI, F. K., y PRICE (loc. cit.).

ENGEL. BESCH, INANO y TAMOAKI, BAINES, SCHONGUT. Citados por MOSTOFI, F. K., y PRICE (loc. cit.).

GREEMWOOD, S. M.: «Carinoma in a man. The relationship of gynecomastia to chorionic somatotropin and estrogen». AMER. J. MED., 51: 416, 1971.

LAUFER, A.; SULMAN, F. G.: «Estrogenic Leydig cell tumor with multiple metastases in a dog. The problem of bisexual hormone production by gonadal cells». J. CLIN. ENDOCRIN. Springfield, 16: 1151 (1956).

MAYERS, M. M.: «Interstitial cell tumors of the testicle. A report of three cases». J. UROL. Baltimore, 68, 834 (1952).

MELICON, M. M.: «The new "British" classification of testicular tumors: A correlation, analysis and critique». J. UROL., 94: 64, 1965.

MOSTOFI, F. K.; PRICE, E. B.: «Tumors of the male Genital System. Atlas of the tumor pathology». Second. series. Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D. C., 1973.

MOSTOFI, F. K., y SOBIN, L. H.: «Tipos histológicos de tumores del testículo». ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Ginebra, 1977.

NATION, E. F.: «Interstitial cell tumors of the testis. Report of three new cases». ARCH. SURG. Chicago, 48, 415, 1944.

NEWSNS, G. H.: «Precocious sexual development due to an interstitial cell tumor of the testis». BRIT. SURG. J., 39, 379, 1952.

PHILIP, P. P.: «A feminizing tumour of the testis». PROC. ROY. SOC. MED., London, 52, 1003, 1959.

PIERREPOINT, BROGARD. Citados por MOSTOFI, F. K., y PRICE (loc. cit.).

RABOCH, J.: «Hormonal testicular activity in men with a varicocele». Fer & Steril, 22: 152, 1971.

SAVARD, K.; DORFMAN, R. I., y cols.: «Clinical morphological and biochemical studies of virilizing tumor in the testis». J. CLIN. INVEST., 39: 534, 1960.

SMITH. BAYER. Citados por MOSTOFI, F. K., y PRICE (loc. cit.).

THEIS, E. A.: «Nuclear sex of testicular tumors and some related ovarian and extragonadal neoplasms». CANCER, N. Y., 13, 323, 1960.