

Pubertad precoz periférica secundaria a tumor de células de Leydig. Abordaje conservador

Peripheral precocious puberty secondary to Leydig cell tumor.

Conseervative approach

Ainhoa Sarasua Miranda¹, Ignacio Díez López¹, Amaya Rodríguez Estévez², Ainara Lecuona Serrano³, Lorena Mosteiro González⁴

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Vizcaya

³ Pediatría. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava

⁴ Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya

Resumen

Se describe un caso de pubertad precoz periférica secundaria a un tumor de células de Leydig en un varón prepuberal. Un niño de 5 años fue derivado para valoración por clínica de virilización progresiva, aumento de la velocidad de crecimiento y adelanto de su edad ósea. En la exploración física destacaban un pene de 7cm (>P97 para edad), una pubarquia grado II de Tanner y una asimetría a la palpación testicular. Se solicitó ecografía testicular que detectó una tumoración a nivel del testículo derecho y una analítica, en la que destacaban niveles de testosterona en rango puberal con gonadotropinas suprimidas. Ante los niveles elevados de testosterona con gonadotropinas suprimidas se sospechó una pubertad precoz periférica secundaria a un tumor testicular productor de andrógenos, siendo el tumor de células Leydig la primera posibilidad diagnóstica. Se realizó tumorectomía con preservación testicular confirmándose el diagnóstico. El niño presentó una evolución posterior favorable. Durante su seguimiento se realizó el estudio molecular del gen

del receptor de LH tanto en sangre periférica como en tejido tumoral, no detectándose ninguna alteración.

Palabras clave: Pubertad precoz, pubertad precoz periférica, tumor testicular, tumor de células de Leydig

Abstract

We present a prepubertal male with peripheral precocious puberty secondary to a Leydig cell tumor. A 5 years-old boy consulted because of progressive virilization, increased growth rate and accelerated bone age. Physical examination revealed a 7 cm penis (> P97 for age), a pubarche Tanner stage II and a testicular asymmetry. A testicular mass was detected by ecography. In the requested analyses, the patient presented testosterone levels in pubertal range and suppressed gonadotropins. Because of the high levels of testosterone with suppressed gonadotropins, a peripheral precocious puberty secondary to androgen producing testicular tumor was suspected and Leydig cell testicular tumor was the first possibility. Testicular-sparing tumorectomy was performed with positive subsequent evolution. During the follow-up, molecular studies of the LH receptor gene were carried out in peripheral blood and tumor tissue and no anomaly could be detected.

Key Words: Precocious puberty, peripheral precocious puberty, testicular tumor, Leydig cell tumor

Correspondencia:

Ainhoa Sarasua Miranda
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Araba
Jose Atxotegi s/n, 1009, Vitoria-Gasteiz, Álava,
Tel: 647217624
E-mail: ainhoa.sarasuamiranda@osakidetza.eus
E-mail: ainhoa.sarasuamiranda@gmail.com

Introducción

Se define pubertad precoz como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar (DE) respecto a la media poblacional para edad y sexo. El desarrollo puberal normal comienza en el varón entre los 9 y los 14 años⁽¹⁾ y lo define el aumento del volumen testicular por encima de 3-4cc.

Se denomina pubertad precoz periférica (PPP) a la aparición precoz de signos de desarrollo puberal sin mediación del eje hipotálamo hipofiso-gonadal y, a diferencia de lo que ocurre en la pubertad precoz central, el desarrollo de caracteres sexuales secundarios puede ser isosexual o heterosexual. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos, la incidencia de PPP se estima menor que la de la pubertad precoz de origen central.

La PPP puede tener un origen genético o ser secundaria a patologías adquiridas. Como alteraciones genéticas causantes de PPP isosexual en el varón destacan la testotoxicosis, la hiperplasia suprarrenal congénita, las mutaciones en el gen *DAX1* y el Síndrome de McCune Albright (poco frecuente en el sexo masculino). En cuanto a las formas adquiridas, el origen de los esteroides sexuales causantes de la PPP puede ser exógeno en casos de ingesta o contacto a través de la piel de esteroides anabólicos o andrógenos exógenos y puede ser de origen endógeno, secundario a patologías a nivel suprarrenal o gonadal. Los tumores germinales productores de betaHCG también pueden provocar una PPP en el varón al estimular la gonadotropina coriónica humana la producción de testosterona por las células de Leydig a nivel testicular⁽²⁾. El hipotiroidismo primario y la resistencia primaria al cortisol también pueden ser causa de PPP.

Caso clínico

Un niño de 5 años y 9 meses fue remitido para valoración a la consulta de Endocrinología Infantil por pubarquia y aumento del tamaño del pene. La familia refería un crecimiento rápido en los últimos meses aunque no disponía de tallas previas, aportaba radiografía de carpo con una edad ósea de 8 años (método Greulich y Pyle) 2,5 años adelantada con respecto a la edad cronológica. No se referían antecedentes familiares de pubertad precoz ni otros antecedentes de interés. En la exploración física presentaba una talla de 120,5cm (+1,1SDS, Orbegozo transversal 2011) y un peso de 19,9kg (-0,5 SDS), una pubarquia en estadio II de Tanner y un pene aumentado para la edad de 7 cm de longitud (>P97), los testículos eran asimétricos a la palpación presentando un volumen de 2cc el testículo izquierdo y de 4cc el testículo derecho. Ante la asimetría testicular

se solicitó una ecografía en la que se observó una lesión hipoeecóica, de 9x6 mm en el parénquima del testículo derecho con aumento de la vascularización respecto al parénquima normal (Figura 1). Con la sospecha de pubertad precoz periférica secundaria a tumor gonadal productor de andrógenos se solicitaron los siguientes exámenes complementarios.

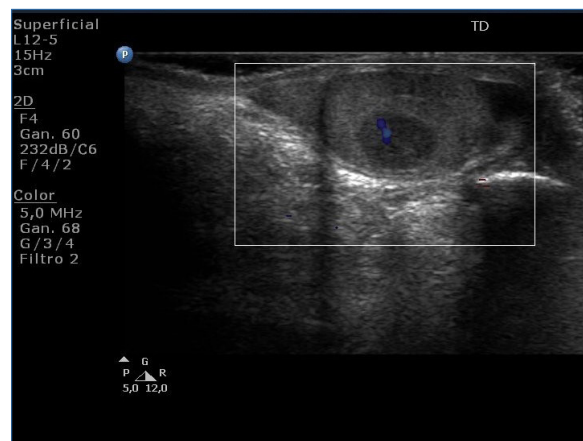


Figura 1. Ecografía testicular. Lesión hipoeecóica, de 9x6mm en el parénquima del testículo derecho con aumento de la vascularización respecto al parénquima normal.

- Analítica: LDH 246 U/L (120-300), TSH 1,6 mcU/mL (1,05-4,94), Cortisol 3,5 mcg/dl (4-20), LH 0,09 UI/L, FSH 0,2 UI/L, Testosterona total 2,7 ng/mL (0,025-0,3), DHEA-S 33 mcg/dl (2,8-85), Alfa-fetoproteína (AFP) 1,6 ng/ml (0-10), B-HCG <0,6 UI/l, androstendiona 0,7 ng/ml (0,1-0,5), 17-OH progesterona 0,5 ng/ml (0,1-0,9), 11-desoxicortisol 1,6 ng/mL (0,0-7,2), 17-OH pregnenolona basal 0,13 ng/mL (0,16-2,76).
- RNM: lesión ocupante de espacio en testículo derecho con un diámetro transversal aproximado de 8x6 mm, isointensa en T1 con hipointensidad de señal T2. Tras la administración de gadolinio presentó intenso realce con elevada pendiente de captación en fases iniciales y lavado tardío. Adenopatías inguinales inespecíficas. RNM abdominal normal (Figura 2).

Se remitió el paciente al Servicio de Urología Infantil del Hospital de Cruces donde se realizó tumorectomía con preservación del testículo.

La biopsia testicular confirmó el diagnóstico de Tumor de Células de Leydig (Figuras 3 y 4) en estadio tumoral 1.

Se solicitó estudio molecular de mutación germinal y somática en el gen del receptor de LH tanto en



Figura 2. RNM (STIR). Lesión ocupante de espacio en testículo derecho con un diámetro transversal aproximado de 8x6mm. Isointensa en T1 con hipointensidad de señal T2. Tras administración de gadolinio presenta intenso realce con elevada pendiente de captación en fases iniciales y lavado tardío.

sangre periférica como en tejido tumoral por secuenciación de los 11 exones codificantes del gen *LHCGR*, no detectándose ninguna alteración.

En su última valoración a los 8 años presentaba una talla de 133cm (+0,6SDS), la pubarquia había desaparecido, el pene era de características similares a las previas y los testículos eran prepuberales. La edad ósea era de 9 años y 6 meses, persistía adelantada 1,5 años respecto a la edad cronológica, aunque con pronóstico de talla final acorde con la talla familiar. Tanto la ecografía testicular como los controles analíticos realizados hasta la fecha han sido normales.

Discusión y conclusiones

Los tumores testiculares en la población infantil o adolescente presentan una incidencia de 0,5-2/100.000^(3,4). Se clasifican en tumores germinales, de los cordones sexuales/estroma gonadal y tumores mixtos. Los tumores del estroma gonadal representan hasta un 13% de los casos, son habitualmente benignos en la población pediátrica y no producen elevación de marcadores tumorales. El tumor de células de Leydig es un tumor de origen estromal, el 20% de los casos se presenta en la población infantil como masa testicular palpable, asociada o no a manifestaciones endocrinológicas^(5,6) y el 80% de los casos de tumor de células de Leydig se presenta en la población adulta⁽⁵⁾. Los tumores de células de Leydig son los tumores testiculares productores de hormonas más frecuentes y representan entre el 1-3% de los tumores de testículo⁽⁵⁾. La clínica difiere según la edad del paciente. En el niño los signos virilizantes son los más frecuentes: pubarquia prematura, acné, aumento de la

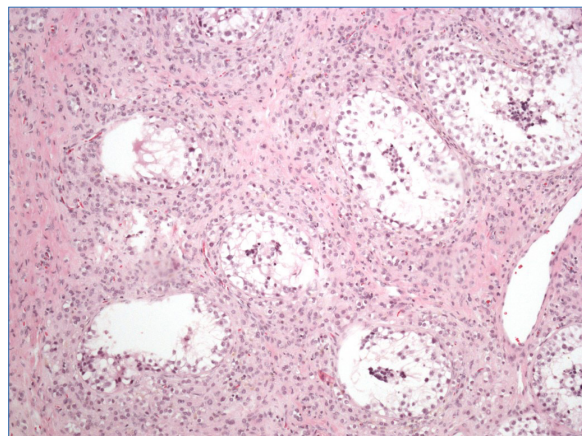


Figura 3. Estudio histológico. Tinción hematoxilina-eosina, imagen x20: proliferación difusa de células tumorales separadas por finos tractos conectivos.

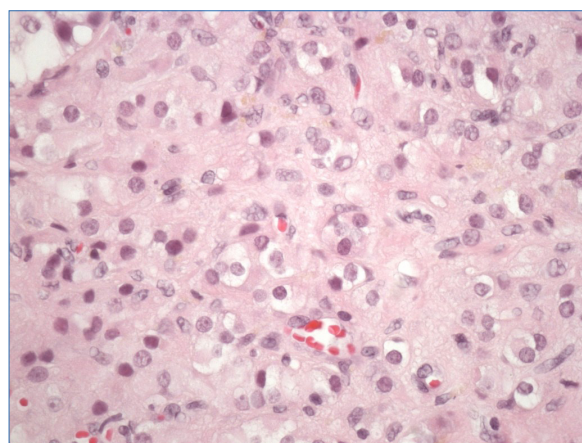


Figura 4. Estudio histológico. Tinción hematoxilina-eosina, imagen x40: el tumor está constituido por células de citoplasma amplio, eosinófilo, en ocasiones con lipofucsina y núcleos redondeados con nucleolo evidente y escasa atipia.

masa muscular, incremento del tamaño del pene; el 10% de casos asocia además ginecomastia. Las manifestaciones virilizantes son consecuencia de la producción de andrógenos, principalmente testosterona, por parte del tumor y de forma aislada también androstendiona y dehidroepiandrosterona⁽⁷⁾. La clínica feminizante, más habitual en la población adulta, es el resultado del incremento de estrógenos, que pueden ser producidos por el tumor o por conversión periférica de otros esteroides sexuales^(7,8,9). El diagnóstico de un tumor de células de Leydig suele ser especialmente complicado durante el desarrollo puberal ya que los síntomas se enmascaran con el desarrollo puberal normal del niño.

Mutaciones somáticas activadoras en el exón 11 del gen del receptor de LH se describen en relación al tumor de células de Leydig. Se trataría de muta-

ciones adquiridas y limitadas al tejido tumoral. La misma mutación a nivel del nucleótido c.1732 G>C que provoca el cambio de codón GAT>CAT a nivel 578 y que predice el cambio p.Asp578His ha sido publicada en varios estudios^(10, 11, 12). También se han publicado mutaciones activadoras de la subunidad Gs- α de la proteína G estimulante (GNAS)⁽¹³⁾ y mutaciones germinales o somáticas en el gen *DICER1* en pacientes con tumores mixtos de Sertoli-Leydig^(14, 15, 16).

El tratamiento de elección en el tumor de testículo ha sido clásicamente la orquiectomía vía inguinal, debido al alto porcentaje de malignidad en la población adulta⁽⁴⁾. El 10-12% de los tumores testiculares de origen estromal en el adulto son malignos y el 20% presentan metástasis al diagnóstico. En la infancia, sin embargo, el comportamiento de los tumores testiculares de origen estromal es generalmente benigno, sobre todo en aquellos con niveles de AFP normales al diagnóstico, recomendándose en estos casos el abordaje conservador (*testis sparing surgery*)^(17, 18). La elevación fisiológica de los niveles de AFP el primer año de vida puede ser motivo de error, por lo que la cirugía conservadora no está indicada en niños menores de 6-12 meses con valores de AFP en el preoperatorio superiores a 100 ng/ml, ni en niños mayores de 1 año con valores elevados de AFP⁽¹⁹⁾.

El abordaje conservador disminuye el posterior riesgo de hipogonadismo y subfertilidad, efectos a largo plazo cuya incidencia no es despreciable⁽¹⁸⁾.

Independientemente de la opción quirúrgica adoptada y aunque no existe un protocolo claramente establecido, el seguimiento del paciente con tumor de células de Leydig ha de ser estrecho y prolongado en el tiempo, tanto por el riesgo de recidiva como por el riesgo de desarrollar una pubertad precoz de origen central.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Martul P, Rica I, Vela A. Pubertad normal masculina. En: Pubertad, actualizaciones en Endocrinología. Dieguez C, Yturriaga R, (ed.) Madrid, Mc Graw-Hill-Interamericana, 2006:11-18.
- L. Soriano Guillen, J. Argente. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr (Barc) 2012; 76(4): 229.e1-229.e10.
- Coppes MJ, Rackley R, Kay R. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. Med Pediatr Oncol 1994;22:329-324.
- Taskinen S, Fagerholm R, Aronniemi J, Rintala R, Taskinen M. Testicular tumors in children and adolescents. J Ped Urology 2008;4:134-137.
- Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. American Journal of Surgical Pathology 1985;9:177-192.
- Dilworth JP, Farrow GM, Oesterling JE. Non-germ cell tumors of testis. Urology. 1991;5:399-417.
- Soriano Gullien L, Pozo Román J, Muñoz Calvo M.T, Martinez Perez J, De Parda Vicente I, Argente Oliver J. Ginecomastia secundaria a tumor de células de Leydig. An Pediatr 2003;58 (1):67-70.
- Ponce de Leon-Roca J, Algaba- Arrea F, Bassas-Arnau L, Villavicencio-Mavirch. Tumor de células de Leydig del testículo. Arch Esp Urol 2000; 53: 453-8.
- Raventos- Busquets CX, De Torres-Ramirez I, Saez de Cabezón- Martí, Lorente-Garín JA, Trempe-Velasque E, Banus JM. Dos nuevos tumores testiculares de células de Leydig en el adulto que debutan con ginecomastia. Actas Urol Esp 1996; 20: 823-828.
- Liu G, Duranteau L, Carel JC, Monroe J, Doyle DA, Shenker A. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. N Engl J Med 1999; 341 (23):1731-6.
- Canto, Söderlund D, Ramón G, Nishimura E, Méndez JP. Mutational analysis of the luteinizing hormone receptor gene in two individuals with Leydig cell tumors. Am J Med Genet 2002; 108(2):148-52.
- Kiepe D, Richter-Unruh A, Autschbach F, Kesler M, Schenk JP, Bettendorf M. Sexual pseudo-Precocity caused by a somatic activating mutation of the LH receptor preceding true sexual precocity. Horm Res 2008; 70: 249-253.
- Fragoso MC, Latronico AC, Carvalho FM, Zerbin MC, Marcondes JA, Araujo LM et al. Activating mutation of the stimulatory G protein (gsp) as a putative cause of ovarian and testicular human stromal Leydig cell tumors. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2074-2078.

14. De Kock, B-Tech, Terzic Tatjana, Mc Cluggage G. DICER1 Mutations are Consistently Present in Moderately and poorly Differentiated Sertoli-Leydig Cell Tumors. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(9): 1178-1187.
15. Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C, Hamel N. DICER1 mutations in Familial Multi-Nodular Goiter with and without Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors. *JAMA* 2011;305(1): 68-77.
16. Heravi-Moussavi A, Anglesio PhD, Cheng SW. Recurrent Somatic DICER1 Mutations in Nonepithelial Ovarian Cancers. *N Engl J Med* 2012; 366: 234-42.
17. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizoocaro G. Organ-Sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2010; 57:780-90.
18. Bozzini G, Rattu D, Carmignani L, en representación de Young Academic Urologist Men's health group. et al. Tratamiento de tumores de células de Leydig del testículo: ¿puede la cirugía conservadora del testículo reemplazar la orquiectomía radical? Resultados de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp*. 2017; 41(3):146-154.
19. Ross JH. Prepubertal testicular tumors. *Urology* 2009;74(1):94-9.