



## RELATO DE CASO

### Hiperplasia nodular de células de Leydig *Nodular Leydig cell hyperplasia*

Wilson F S Busato Jr<sup>1</sup>, Daniel Ogata<sup>2</sup>, Dúnnia M Bonomini<sup>3</sup>, Eduardo F M Baldissera<sup>3</sup>, Thais M P Roza<sup>3</sup>, Gilberto L Almeida<sup>4</sup>

#### Resumo

A hiperplasia de células de Leydig (HCL) é uma condição benigna que pode trazer dificuldade no diagnóstico diferencial com neoplasias testiculares, levando a orquiectomia desnecessária. Não existem diretrizes no tratamento, riscos e acompanhamento destes pacientes. Discute-se a possibilidade de diagnóstico desta condição benigna pré-tratamento. Relatamos o caso de um nódulo sólido testicular em um paciente de 33 anos percebido pela palpação e confirmado pela ecografia com marcadores tumorais negativos. Submetido à orquiectomia radical direita, o exame histológico revelou hiperplasia nodular de células de Leydig e ectopia adrenal em cordão espermático. A conduta seguinte constituiu acompanhamento clínico trimestral. Conclusão: parece ser consenso que um nódulo sólido testicular palpável ou demonstrado por USG em homem jovem, independentemente dos marcadores tumorais, deverá ser levado a orquiectomia radical. Mas o achado de múltiplos nódulos menores que 6mm bilaterais sugerem, inicialmente, HCL e podem ser seguidos, desde que apresentem marcadores negativos. De modo semelhante, quando houve ressecção prévia de uma HCL, a exeresse parcial pode ser uma alternativa.

**Descritores:** Hiperplasia. Células de Leydig. Tumor testicular.

#### Abstract

The Leydig cell hyperplasia (LCH) is a benign condition that can cause difficulty in differential diagnosis with testicular neoplasms, leading to unnecessary orchiectomy. There are no guidelines for the treatment, risks and monitoring these patients. It discusses the possibility of pretreatment diagnosing this benign condition. The case of a solid testicular nodule in a patient of 33 years detected by palpation and confirmed by sonography with negative tumor markers. Underwent right radical orchiectomy, the histologic examination revealed nodular hyperplasia of Leydig cells and adrenal ectopic in the spermatic cord. The following constitutes conduct clinical monitoring quarterly. It seems to be consensus that a solid nodule or a palpable testicular demonstrated by ultrasonography in a young man, regardless of tumor markers should be taken to radical orchiectomy. But the finding of multiple bilateral nodules smaller than 6mm suggests, initially, LCH and may be followed, provided that they have negative markers. Similarly, when there was a previous resection of the LCH partial resection may be an alternative.

**Keywords:** Hyperplasia. Leydig cells. Testicular tumor.

#### Introdução

Massa testicular sólida é uma causa frequente de consulta médica em todas as faixas etárias e pode não ter sem significância clínica ou representar neoplasia maligna com risco de vida <sup>(1)</sup>. De uma maneira em geral, o achado de uma massa sólida testicular, mesmo com marcadores séricos negativos, é indicação para orquiectomia radical, pois neoplasia de células germinativas corresponde a 95% dos tumores testiculares. Os tumores de células de Leydig (TCL) e a hiperplasia de células de Leydig (HCL) representam juntos menos de 3% das massas testiculares <sup>(2)</sup>. Na HCL há um aumento histológico

1. Professor-Doutor de Urologia da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).  
2. Professor de Patologia da UNIVALI.  
3. Doutorandos de Medicina.  
4. Professor-Assistente de Urologia da UNIVALI.

no número de células de Leydig, localizado (nodular) ou difuso, sem compressão dos túbulos seminíferos adjacentes, de modo semelhante ao que ocorre nos TCL. Na forma nodular, a HCL deve ser diferenciada da ectopia de tecido adrenal, que pode estar associada, a existência deste tecido em estruturas genitais é relativamente rara e poucos são os casos descritos na literatura<sup>(3-5)</sup>.

Será possível determinar a natureza destas massas testiculares pré-tratamento e assim, quando por HCL, evitar uma orquiectomia desnecessária? Qual é a história natural da HCL não tratada? Pode tornar-se um TCL? Apresentamos um caso de nódulo testicular em jovem por HCL e discutimos a possibilidade do diagnóstico prévio evitando a retirada do testículo.

## Caso Clínico

Paciente de 33 anos com dor escrotal esquerda de início há 7 dias e exame físico com os dois testículos presentes na bolsa, sem varicocele ou hérnia inguinal, mas com nódulo meso-testicular direito com cerca de 1 cm não doloroso. Não havia ginecomastia ou outra alteração detectável no exame físico. Solicitado eco-doppler escrotal que revelou nódulo sólido em testículo direito com 11x10x10,6mm, hipervascularizada e irregular (Figura 1a e b) e dosagem de  $\beta$ -HCG e  $\alpha$ -fetoproteína, ambas normais. Após um curso de 10 dias de ibuprofeno e calor local, como não houve modificação, foi submetido à orquiectomia radical direita.

O exame histológico da peça cirúrgica revelou hiperplasia nodular de células de Leydig (Figura 2a e b) com ectopia adrenal em cordão espermático. Realizou-se uma Tomografia Computadorizada (TC) de abdome uma semana após a cirurgia que evidenciou linfonodos junto à glândula supra-renal esquerda com 1 cm. O paciente vem sendo acompanhado pelo serviço de urologia trimestralmente, permanecendo assintomático há 24 meses.

## Discussão

Em 1937 Jemerin tentou diferenciar HCL dos cânceres testiculares, denominado este achado de células intersticiais hiperplásticas<sup>(6)</sup>. Histologicamente, a HCL se caracteriza pelo número aumentado de células de Leydig, com nucléolos maiores que o normal, um retículo endoplasmático diminuído e estão infiltradas entre os túbulos seminíferos arranjadas em nódulos multifocais<sup>(7)</sup>. Podem acometer um ou ambos os testículos e seu tamanho varia entre 1 e 6 mm de diâmetro na maioria dos casos<sup>(3)</sup>. Critérios histopatológicos incluem nódulos múltiplos e atrofia de túbulos seminíferos no interior dos nódulos hiperplás-

sicos, mas não há padronização do tamanho de nódulos que permita a diferenciação entre achados tumorais e hiperplásicos de forma inequívoca<sup>(7)</sup>.

A causa da HCL não é bem entendida, sendo que a possibilidade de uma retroalimentação negativa defeituosa do eixo hipotálamo-hipófise-testículo pode ser uma possível causa. Este defeito supostamente levaria a níveis elevados de hormônio luteinizante (LH) resultando em hiperplasia das células de Leydig<sup>(8)</sup>. Em estudos de caso, analisaram-se as gônadas de cinco pacientes com HCL. Além da hiperplasia houve um grau variado de falência espermatogênica bem como níveis plasmáticos de hormônio folículo-estimulante (FSH) discretamente aumentados, mas os níveis de LH e testosterona estavam normais<sup>(9)</sup>. Como a subunidade  $\alpha$ -LH e hCG são completamente homólogos e a subunidade  $\beta$ -LH é 70% homóloga, condições que elevam o hCG podem estimular simultaneamente o LH levando a HCL<sup>(6)</sup>.

A HCL pode estar associada à caquexia e doenças crônicas, como tuberculose, sífilis, anemia perniciosa, envelhecimento e alcoolismo. Algumas condições locais específicas como compressão crônica do cordão espermático, estenose de deferente e doenças crônicas da bexiga e próstata também têm sido descritas<sup>(6)</sup>. Existem relatos sobre HCL secundária à múltiplas condições como: criptorquidia, síndrome de Klinefelter, hiperplasia adrenal congênita, em tumores produtores de LH e seminomas<sup>(10)</sup>. Como condição congênita foi identificada em 21 de 2518 autópsias de recém-nascidos<sup>(6)</sup>.

A maior parte são achados incidentais, e a apresentação clínica mais frequente em adulto é a ginecomastia, feminização, e diminuição da libido, pela maior produção de testosterona que é rapidamente aromatizada em estradiol pela atividade aumentada da aromatase<sup>(2,11)</sup>. Em crianças pode haver puberdade precoce pela maior produção de testosterona. Na forma congênita é bilateral<sup>(12)</sup>. Não sabemos ao certo o que esperar da HCL. Tanto a forma congênita quanto adquirida apresenta duas formas patológicas distintas: HCL nodular, como o caso aqui relatado, e HCL difusa<sup>(7)</sup>. A HCL nodular deve ser diferenciada de tumores como o TCL, germinativos (carcinoma embrionário e mais raramente ao tumor de saco vitelino) e de nódulos de tecido adrenal ectópico<sup>(4,13)</sup>. Na HCL difusa a presença de múltiplas lesões bilaterais favorece mais a possibilidade clínica de lesão benigna.

O único meio seguro de diferenciar HCL de TCL ou tumores germinativos é por histologia. Infelizmente, a biópsia por agulha não consegue distinguir de uma maneira segura a benignidade ou não da lesão. A classificação histológica da proliferação das células de Leydig é mais acurada quando se analisa todo o testículo, além de ava-

liar o aspecto multifocal <sup>(6)</sup>. E é dessa diferenciação que depende a conduta. Até hoje a HCL não foi categorizada como uma condição proliferativa pré-neoplásica. Na análise de 40 TCL a proliferação de células de Leydig maligna foi definida por achados como  $\geq 5\text{cm}$ , margens infiltradas, invasão linfática ou vascular, necrose, taxa mitótica  $> 3/10$  campos e atipia nuclear grau 2 ou 3 <sup>(11)</sup>. O ideal seria que os exames de imagem pré-operatórios pudessem indicar a natureza da lesão seguramente. No entanto, os relatos na literatura são escassos e pouco abrangentes com achados de USG variáveis. Mesmo a ressonância magnética não consegue dar essa diferenciação <sup>(3)</sup>.

Mas poderá a HCL se transformar em um TCL?. Essa pergunta ainda não foi respondida, uma vez que nenhum estudo acompanhou estes pacientes. Talvez a resposta seja diferente para portadores adultos e pediátricos <sup>(14)</sup>. De qualquer maneira, parece prudente acompanhar o testículo remanescente nas peças que mostraram HCL mediante palpação regular e USG <sup>(6)</sup>.

Sendo assim, é consenso que um nódulo sólido testicular palpável ou demonstrado por USG em homem jovem, independentemente dos marcadores tumorais, deverá ser levado a orquiectomia radical. Mas o achado de múltiplos nódulos menores que 6mm bilaterais sugerem, inicialmente, HCL e podem ser seguidos, desde que apresentem marcadores negativos. De modo semelhante, quando há ressecção prévia de uma HCL a exérese parcial pode ser uma alternativa.

## Referências

1. Tiemstra JD e Kapoor S. Evaluation of Scrotal Masses. *Am Fam Physician*. 2008;78(10):1165-1170.
2. Tazi MF, Mellas S, Fassi MJ, Farih MH. Leydig Cell Hyperplasia Revealed by Ginecomastia. *Rev Urol* 2008;10(2):164-7.
3. Carucci LR, Tirkes AT, Pretorius ES, Genega EM, Weinstein SP. Testicular leydig's cell hyperplasia: MR imaging and sonographic findings. *Am J Roentgenol* 2003;2:501-3.
4. Mendez R, Tellado MG, Somoza I, Liras J, Sanchez-Abuin A, Pais E, et al. Ectopic adrenal tissue in the spermatic cord in pediatric patients: surgical implications. *Int. Braz J Urol* 2006;32(2):202-7.
5. Schechter DC: Aberrant adrenal tissue. *Ann Surg* 1968;167:421-6.
6. Naughton CK, Nadler RB, Basler JW, Humphrey PA.: Leydig cell hyperplasia. *Br J Urol* 1998;81:282-9.
7. Colecchia M, Nistal M, Gonzalez-Peramato P, Carmig-

- nani L, Salvioni R, Nicolai N, et al.: Leydig cell tumor and hyperplasia: a review. *Anal Quant Cytol Histol*. 2007;29(3):139-47.
8. Tash JA, McCallum S, Hardy MP, Knudsen B, Schlegel PN. Men with nonobstructive azoospermia have leydig cell hypertrophy but not hyperplasia. *J Urol* 2002;168(3):1068-70.
9. Söderström KO. Leydig cell hyperplasia. *Arch of Androl* 1986; 17:57-65.
10. Piolat C, Dyon JF, Chavanis N, Jacquier C, Durand C, Pasquier D. Hyperplasie à cellules de Leydig du testicule chez l'enfant. *Prog Urol* 2003;13(1):110-4.
11. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol* 1985;9:177-92.
12. Fernandes VO, Barros AIS, Quidute ARP, Montenegro APDR, Fontelene EGP, Sales APAM, et al. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(8):1052-8.
13. Zimmerli UU, Hedinger CE. Hyperplasia and hypertrophy of Leydig cells associated with testicular germ cell tumours containing syncytiotrophoblastic giant cells. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;419:469-74.
14. Wilson BE, Netzloff ML. *Ann Clin Lab Sci* 1983;13(4):315-20.

## Figuras

Figura 1A- USG com nódulo bem delimitado, hipoeecóico.



Figura 1B- Hipervascularizado.

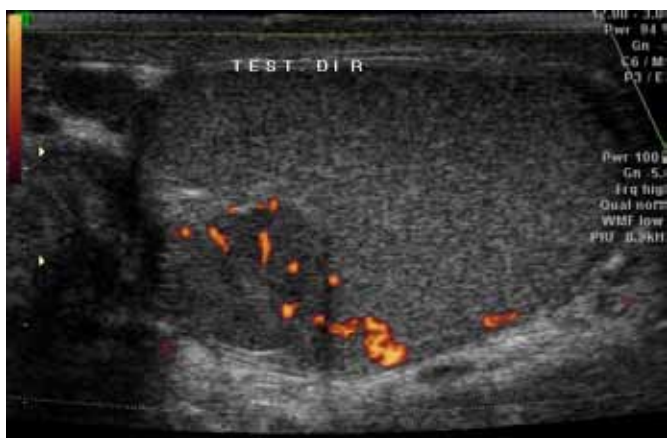


Figura 2A- Lesão com padrão de crescimento sólido, constituída por células poligonais de citoplasma amplo, granular e acidofílico (400x HE).

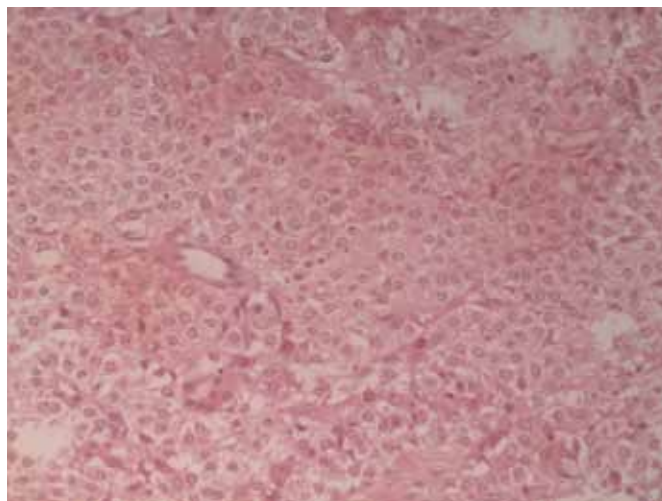


Figura 2B- Limites da Hiperplasia das células de Leydig acima, com o parênquima testicular abaixo (200x HE).



### Endereço para correspondência

Dr. Wilson F S Busato Jr  
Av Marcos Konder, 1207/103  
Itajaí- SC  
CEP: 88301-303  
E-mail:wbusato@univali.br