

**SEMINARIO DE UROPATOLOGIA**

XXII CONGRESO DE LA SEAP. Mallorca 25-Mayo- 2005

Pilar González-Peramato<sup>1</sup>, Manuel Nista<sup>2</sup>.<sup>1</sup> Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá.<sup>2</sup> Hospital La Paz. Universidad Autónoma. Madrid.**CASO 1****Resumen de la Historia Clínica**

Paciente varón de 37 años sin antecedentes de interés que acude al Servicio de Urología por tumor testicular izquierdo clínicamente silente. El estudio ecográfico demostró una tumoración sólida de 3 cms, intraparenquimatosa, con adenopatías en cadena espermática. Marcadores serológicos tumorales negativos. El estudio de TAC reveló 4 masas nodulares en la cola pancreática entre 2 y 5 cm y varios nódulos hepáticos y adenopatías en el tronco celíaco. Se practicó orquiectomía inguinal izquierda y una semana más tarde pancreatectomía esplenocaudal, tres tumorectomías hepáticas y resección de adenopatías peripancreáticas, de tronco celíaco y de cadena espermática. El paciente presentó un postoperatorio sin complicaciones.

**Discusión****A. Tumor Testicular**

En el estudio de la neoplasia testicular se plantean las siguientes preguntas:

1. ¿El origen de la neoplasia testicular es **primario o metastático?**

El primer planteamiento al examinar la neoplasia testicular es su origen, sobre todo teniendo en cuenta la historia clínica de presencia de varias masas abdominales viscerales y ganglionares. Las metastásis en testículo suelen tener un extenso patrón intersticial, con afectación típicamente intertubular y prominente invasión vascular. Además suelen ser multifocales y a veces bilaterales. Histológicamente en la neoplasia testicular no existían ninguna de estas características, sino que se trataba de una neoplasia única, bien delimitada del resto del parénquima testicular, en el que no se apreciaba ninguna afectación intersticial o vascular. Se trataría por tanto de una neoplasia primaria testicular, no asociada a carcinoma in situ.

Dentro de las neoplasias primarias testiculares la imagen histológica permite descartar fácilmente una serie de entidades: tumor de células germinales, tumores hematopoyéticos y tumores mesenquimales. El tumor está constituido por estructuras tubulares y cordonaes sin nidos sólidos, separadas por variable cantidad de estroma que orientan el diagnóstico a un tumor de los cordones sexuales-estroma gonadal, y dentro de ellos a un tumor de células de Sertoli. La ausencia de estroma densamente esclerosado y de células grandes poligonales y eosinófilas excluiría las variantes de tumor de células de Sertoli esclerosante y de tumor de células de Sertoli de células grandes calcificante respectivamente. Se trataría por tanto de un tumor de células de Sertoli sin otra especificación (NOS). El estudio inmunohistoquímico de coexpresión de vimentina, y citoqueratinas de amplio espectro y de bajo peso molecular, así como la positividad focal de inhibina, calretinina, S100 y la negatividad de EMA apoyan este diagnóstico.

Los posibles diagnósticos diferenciales que pueden plantearse son:

- Tumor mixto cordones sexuales-estroma gonadal: contendría mayor cantidad de componente estromal celular que el presente caso.
- Tumor de células de Leydig: la presencia de abundante diferenciación tubular excluye el diagnóstico de tumor de células de Leydig.
- Adenocarcinoma endometriode de rete testis: puede confundirse por la presencia de glándulas tubulares pero la ausencia de relación con la rete testis, la escasa atipia citológica, y el patrón inmunohistoquímico de negatividad de EMA y positividad para inhibina descartarían este diagnóstico.
- Cistoadenoma sertoliforme de la rete testis: Generalmente estos raros tumores están confinados al área de la rete testis, lo cual no ocurre en este caso y se acompañan de dilatación de los canales de la rete en los que protruyen los focos tumores de patrón sólido o tubular.
- Tumor adenomatoide intratesticular: histológicamente se caracterizan por hendiduras parecidas a vasos e infiltración de células linfoides entre las células mesoteliales.
- Tumor Carcinoide: Este diagnóstico diferencial se plantearía en aquellos tumores de células de Sertoli con abundantes áreas de patrón nodular o en sábanas. En algunos tumores de células de Sertoli la esinofilia de los citoplasmas, junto a la escasa atipia citológica y escasez de mitosis pueden plantear el diagnóstico diferencial con el tumor carcinoide. Los núcleos en los tumores de células de Sertoli carecen de la típica cromatina gruesamente granular característica de los tumores carcinoides. La positividad para inhibina apoya el diagnóstico de tumor de células de Sertoli. Sin embargo, la expresión inmunohistoquímica de cromogranina y sinaptofisina no sería de ayuda en este diagnóstico diferencial ya que se ha descrito positividad para ambos marcadores en tumores de células de Sertoli hasta en el 82% y 45% de los casos respectivamente.

## 2. ¿El tumor de células de Sertoli es **maligno o benigno**?

En las neoplasias de células de Sertoli con comportamiento clínico agresivo con metástasis viscerales y ganglionares los hallazgos anatomopatológicos que se han descrito asociados son: a) diámetro mayor de 5 cm, b) necrosis, c) atipia moderada-intensa, d) invasión vascular y e) más de 5 mitosis por 10 campos de gran aumento. Ninguno de estos cinco criterios se encontraban presentes en el tumor estudiado. La positividad para Ki-67 era menor del 1% de los núcleos. Otros dos criterios que se han descrito a favor de malignidad son: ausencia de expresión de inhibina y un índice proliferativo > de 30%. Ambos criterios tampoco se encuentran presentes en este caso. Por lo tanto, no hay ningún criterio que haga sospechar que esta neoplasia sea la responsable de las adenopatías o de los tumores mencionados en la historia clínica en hígado y páncreas. Además, clínicamente la localización de las adenopatías y metástasis hepática y pancreática no es la vía lógica de diseminación de las neoplasias testiculares.

### **B. Masas Pancreática y Hepáticas**

La **masa pancreática** estaba constituida por células pequeñas, que se disponían fundamentalmente en cordones y nidos sólidos sin presencia de estructuras tubulares. El estroma era mu y abundante, escasamente celular y densamente hialinado con grandes focos de calcificación. Las células neoplásicas eran de forma ovoide, con núcleo redondo, excéntrico, pequeño nucléolo, abundante heterocromatina y citoplasma con gruesos gránulos eosinófilos. Los dos **nódulos hepáticos** correspondían a una neoplasia de patrón

principalmente insular y parcialmente cordonal constituidos por células muy semejantes a las de la neoplasia pancreática.

Las características arquitecturales, citológicas de las neoplasias pancreática y hepáticas, así como el denso estroma hialinizado en el caso del nódulo pancreático, sugieren una neoplasia neuroendocrina. La positividad inmunohistoquímica intensa para cromogranina, sinaptofisina, así como para citoqueratinas apoyan el diagnóstico de neoplasia neuroendocrina. Se trataría de un carcinoma de células insulares primario pancreático con metástasis hepáticas.

### **C. ¿Existe alguna relación entre las neoplasias pancreáticas, hepáticas con la neoplasia testicular?.**

El diagnóstico sería de dos neoplasias diferentes: tumor de células de Sertoli NOS en la neoplasia testicular y de carcinoma de células insulares de páncreas con metástasis hepáticas.

Se han descrito tumores de células de Sertoli asociados a síndrome de insensibilidad a andrógenos, a síndrome de Carney (mixomas, pigmentación cutánea moteada y alteraciones endocrinas como síndrome de Cushing, acromegalia o pubertad precoz) la variedad de células grandes calcificante de tumores de células de Sertoli y a síndrome de Peutz-Jeghers (múltiples pólipos intestinales) tumores de células de de Sertoli de células grandes calcificante, tumores de cordones sexuales con anillos tubular y tumores de característica mixtas; muy raramente tumor de células de Sertoli NOS. En este caso, la historia clínica refiere que no existen antecedentes de interés ni ningún dato clínico que permita asociar la neoplasia testicular a alguno de estos síndromes. Se trataría por tanto de dos tumores incidentales de presentación sincrónica.

### **DIAGNOSTICO del CASO 1:**

Testículo: Tumor de células de Sertoli NOS

Páncreas: Tumor de células insulares

Hígado: Metástasis de tumor neuroendocrino

### **Bibliografía**

1. Ulbricht TM, Amin MB, Young RH. Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord and Scrotum. Washington, DC: AFIP. 1999: 193-210. Atlas of Tumor Pathology; 3<sup>rd</sup> series, fascicle 25.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI F, Sesterhenn IA, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2004. pp 252-255.
3. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli Cell Tumors of the testis, nor otherwise specified. Am J Surg Pathol 1998; 22:709-721.
4. Iczkowski KA, Bostwick DG, Roche PC, Cheville JC. Inhibin A is a sensitive and specific marker for testicular sex cord-stromal tumors. Mod Pathol. 1998;11:774-9.
5. McCluggage WG, Shanks JH, Whiteside C, Maxwell P, Banerjee SS, Biggart JD. Immunohistochemical study of testicular sex cord-stromal tumors, including staining with anti-inhibin antibody. Am J Surg Pathol. 1998;22:615-9.
6. Henley JD, Young RH, Ulbricht TM. Malignant Sertoli cell tumors of the testis: a study of 13 examples of a neoplasm frequently misinterpreted as seminoma. Am J Surg Pathol. 2002;26:541-50.

7. Kommos F, Oliva E, Bittinger F, Kirkpatrick CJ, Amin MB, Bhan AK, Young RH, Scully RE. Inhibin-alpha CD99, HEA125, PLAP, and chromogranin immunoreactivity in testicular neoplasms and the androgen insensitivity syndrome. *Hum Pathol.* 2000;31:1055-61.
8. Comperat E, Tissier F, Boye K, De Pinieux G, Vieillefond A. Non-Leydig sex-cord tumors of the testis. The place of immunohistochemistry in diagnosis and prognosis. A study of twenty cases. *Virchows Arch.* 2004;444:567-71.
9. Kuroda N, Senzaki T, Yamasaki Y, Miyazaki E, Hayashi Y, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Sertoli cell tumor of the testis (not otherwise specified) with the expression of neuroendocrine markers and without the expression of inhibin-alpha. *Pathol Int.* 2004;54:719-24.
10. Washecka R, Dresner MI, Honda SA. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1299-302.

**CASO 2****Resumen de la Historia clínica:**

Paciente de 56 años.

Antecedentes: Herniorrafia bilateral en la infancia. Meningitis a los 22 años. HTA, obesidad e hiperuricemia.

Recidiva de hernia inguinal derecha. En la intervención quirúrgica de la hernia, se observa un gran tumor escrotal por lo que se realiza una orquiectomía derecha.

La pieza muestra una gran tumoración paratesticular con áreas de hemorragia y un testículo atrófico.

**Discusión**

El estudio de la imagen macroscópica permite centrar la patología en una lesión de estructuras paratesticulares, sobre todo cordón espermático, pues en la imagen no se aprecia alteración macroscópica en el testículo. Se trata de una lesión parcialmente quística y hemorrágica en su centro rodeada de una pared de espesor variable y aspecto fibroso. El diagnóstico diferencial se plantea con funiculitis abscesificada, funiculitis tuberculosa, lesiones seudotumorales de cordón espermático y por la abundante hemorragia no se puede descartar un hematoma de cordón espermático. Se podrían descartar todas aquellas tumoraciones predominantemente sólidas, como tumor adenomatoide y sarcomas.

En el estudio histológico destaca la presencia de abundante material hemático, fibrina y por fuera una proliferación fibrosa con estructuras vasculares de pequeño calibre sin hialinización de la pared ni presencia de infiltrados inflamatorios angiocéntricos. El infiltrado inflamatorio es escaso. No se aprecian granulomas ni áreas de abscesificación. Destaca la presencia de hemosiderina distribuida de manera dispersa en las dos secciones estudiadas. No se aprecian imágenes de mitosis ni atipia celular.

La imagen histológica permite descartar de entrada una serie de entidades tanto benignas como malignas que pueden encontrarse en el cordón espermático. Se descartaría patología inflamatoria como funiculitis abscesificada, tuberculosa, xantogranulomatosa. Entre las neoplasias benignas se descartan por su diferente morfología: tumor adenomatoide, tumores de partes blandas (lipoma, leiomioma, hemangioma, leiomioma...). Entre las malignas la imagen morfológica excluye mesotelioma, sarcomas (liposarcoma, fibrohistiocitoma maligno, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma).

Descartadas las anteriores entidades, el diagnóstico diferencial se plantearía fundamentalmente con: 1) Lesiones fibroblásticas /miofibroblásticas paratesticulares, 2) Angiomixoma agresivo, 3) Angiofibroma celular, 4) Angiomiofibroblastoma y 5) Hematoma de cordón espermático.

**1) Lesiones fibroblásticas / miofibroblásticas paratesticulares.**

En 1973 Mostofi y Price propusieron el término de pseudotumor fibroso para agrupar todas las lesiones reactivas fibroinflamatorias de las tunicas testiculares; eran la segunda lesión paratesticular en frecuencia, después de los tumores adenomatoideos. La etiología se desconoce, aunque generalmente se han supuesto como procesos reparativos exuberantes a irritación crónica, infección o isquemia. Posteriormente se han descrito numerosas entidades con diferentes nombres (pseudotumor inflamatorio, periorquitis proliferativa crónica, periorquitis reactiva, proliferaciones fibrosas nodular y difusa, periorquitis fibromatosa,

periorquitis pseudofibromatosa) para referirse a entidades semejantes o al menos que forman parte de un espectro. En este espectro podrían separarse 3 grupos, con algunos solapamientos entre ellos, que probablemente reflejen diferentes estadios evolutivos. Estos grupos son:

1 a. **Pseudotumor fibroso**: se describen como masas blancas pétreas con fibrosis de las túnicas testiculares que raramente muestran degeneración quística, hemorragia o proliferación difusa. Histológicamente son proliferaciones de células fusiformes, escasamente celulares, que se encuentran inmersas en un estroma más colágeno e hialinizado que el que presenta este caso. Se acompañan de infiltrado inflamatorio y capilares como los de un tejido de granulación que en algunas de las áreas del presente caso podrían ser superponibles. Carecen de atipia, pleomorfismo o mitosis que tampoco encontramos en el caso objeto de estudio.

1 b. **Tumor miofibroblástico inflamatorio**. También descrito bajo los nombres: Pseudotumor inflamatorio, tumor miofibroblástico atípico, proliferación miofibroblástica pseudosarcomatosa, pseudosarcoma, granuloma de células plasmáticas y funiculitis proliferativa. La mayoría de los descritos en localización paratesticular son masas nodulares mal definidas, de consistencia firme, que raramente muestran hemorragia o necrosis. Histológicamente son proliferaciones de miofibroblastos en un estroma colágeno laxo a mixoide con estructuras vasculares de tipo tejido de granulación e infiltrado inflamatorio. Se han observado tres patrones básicos: 1) semejante a fascitis nodular (funiculitis proliferativa), 2) semejante a fibromatosis o histiocitoma fibroso y 3) semejante a una cicatriz. Se ha descrito pleomorfismo nuclear, células gigantes multinucleadas o estrelladas, a veces con citoplasma eosinófilo semejantes a los rabiomioblastos.

1 c. **Fibromatosis agresiva o tumor desmoide**: Es una proliferación fibroblástica uniforme con fascículos compactos ondulados con prominente estroma hialinizado y vasos de pared fina dilatados alrededor de los cuales se dispone el infiltrado inflamatorio. Esta imagen morfológica no coincide con el escaso estroma, no hialinizado, ni con las características de las estructuras vasculares que se aprecian en las secciones estudiadas del caso de seminario.

**2. Angiomixoma agresivo**. En varones se han descrito casos en escroto y cordón espermático semejantes a los descritos en mujeres, en pelvis, y sobre todo en vulva. La imagen macroscópica podría entrar en el diagnóstico diferencial pues se describen como masas gelatinosas o mixoides que pueden alcanzar gran tamaño y ser más o menos delimitadas. Sin embargo, el estudio histológico permite descartar esta entidad por la ausencia de crecimiento infiltrante, de abundante estroma mixoide hipocelular y de gruesos vasos hialinizados. Por otra parte tampoco se encuentran las células multipolares que se describen en estos tumores.

**3. Angiofibroma celular**. La OMS ha acordado denominar angiofibroma celular a aquellas lesiones que previamente se habían denominado en varones “tumor angiomiofibroblastoma-like”, por la semejanza con los angiofibromas celulares descritos previamente en mujeres, de localización casi exclusiva en la vulva. Macroscópicamente suelen ser masas menores y mejor circunscritas que el presente caso, sólidas, y excepcionalmente muestran áreas de hemorragia o de necrosis. Histológicamente son neoplasias mesenquimales benignas con dos componentes principales: 1) células fusiformes dispuestas en pequeños

fascículos entre fibras de colágeno sin un patrón arquitectural concreto. El estroma puede ser edematoso o fibroso y 2) una prominente vascularización con abundantes vasos de pequeño a mediano tamaño de gruesas paredes, a veces hialinizadas. En el caso estudiado la proliferación fibrosa no adopta un patrón fascicular y hay vasos de gran tamaño, que no parecen un componente proliferativo, sino estructuras vasculares del cordón espermático. Se descarta por tanto también esta entidad.

**4. Angiomioblastoma.** Es una neoplasia benigna compuesta de células estromales que aparece predominantemente en región pelviperineal en mujeres y en escroto y partes blandas peritesticulares en varones. Morfológicamente puede haber un solapamiento con el angiofibroma celular. Macroscópicamente son masas bien circunscritas sin necrosis. Microscópicamente muestran un estroma edematoso en el que destaca variable celularidad fusocelular típicamente dispuesta alrededor de abundantes vasos ectáticos de pequeño tamaño y pared fina. Estas características histológicas no coinciden con las del caso estudiado.

**5. Hematoma de cordón espermático.** En las secciones estudiadas de este caso, la presencia de abundante material hemático, material fibrinoso y una proliferación fibrosa con proliferación vascular semejante a un tejido de granulación, todo ello dispuesto en estratos, sugieren la posibilidad de un hematoma en reabsorción con una exuberante respuesta reparativa. Los hematomas de cordón espermático se han puesto en relación con traumatismos tanto escrotales directos como abdominales, causados por la rotura de los vasos de un varicocele o por extensión al cordón espermático de hemorragia retroperitoneal. En los datos de la historia clínica no se refieren traumatismos previos. En otras ocasiones los hematomas de cordón espermático se han considerado idiopáticos, sin patología desencadenante. El gran tamaño de la tumoración en este caso se podría explicar si en la historia clínica existieran datos en relación con alguna patología previa, como vasculitis, tratamientos anticoagulantes o trastornos de la coagulación con los que en ocasiones se han descrito grandes hematomas escrotales. Clínicamente los hematomas escrotales se han confundido con hernias inguinales, tumores escrotales o torsión testicular cuando se trata de niños.

#### **DIAGNOSTICO del CASO 2:**

Hematoma de cordón espermático en organización.

#### **Bibliografía:**

1. Mostofi FK, Price EB, Tumors of the Male Genital System. Washington, DC: AFIP. 1973: 151-154. Atlas of Tumor Pathology; 2<sup>nd</sup> series, fascicle 8.
2. Seethala RR, Tirkes AT, Weinstein S, Tomaszewski JE, Malkowicz SB, Genega EM. Diffuse fibrous pseudotumor of the testicular tunics associated with an inflamed hydrocele. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:742-4.
3. Hollowood K, Fletcher CD. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the spermatic cord ("proliferative funiculitis"). Histologic and immunohistochemical analysis of a distinctive entity. Am J Surg Pathol. 1992;16:448-54.
4. Kapur P, Treat K, Chuang AT, Hoang MP. Pathologic quiz case: paratesticular mass in a young man. Inflammatory myofibroblastic tumor of the paratestis. Arch Pathol Lab Med. 2004 ;128:589-90.

5. Lai FM, Allen PW, Chan LW, Chan PS, Cooper JE, Mackenzie TM. Aggressive fibromatosis of the spermatic cord. A typical lesion in a "new" location. *Am J Clin Pathol.* 1995;104:403-7.
6. Tsang WY, Chan JK, Lee KC, Fisher C, Fletcher CD. Aggressive angiomyxoma. A report of four cases occurring in men. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:1059-65.
7. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone.* Lyon, France: IARC Press, 2002. pp 71-74.
8. Laskin WB, Fetsch JF, Mostofi FK. Angiomyofibroblastomalike tumor of the male genital tract: analysis of 11 cases with comparison to female angiomyofibroblastoma and spindle cell lipoma. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22:6-16.
9. Iwasa Y, Fletcher CD: Cellular angiofibroma: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 51 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28:1426-35.
10. Ito M, Yamaoka H, Sano K, Hotchi M. Angiomyofibroblastoma of the male inguinal region. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1679-81.
11. McKenney MG, Fietsman R Jr, Glover JL, Villalba M. Spermatic cord hematoma: case report and literature review. *Am Surg* 1996;62:768-769.
12. Nistal M, Martin-Lopez, Paniagua R. Idiopathic hematoma of the epididymis: presentation of three cases. *Eur Urol* 1990;17:178-180.