



Caso Clínico

Puberdade Precoce Periférica: Tumor de Células de Leydig



Ana Paula Rocha ^{a,*}, Muriel Ferreira ^a, Rita Cardoso ^a, Isabel Dinis ^a, Alice Mirante ^a

^aUnidade de Endocrinologia Pediátrica, Crescimento e Diabetes, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-11-20

Accepted/Aceite: 2019-10-15

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;

Neoplasias Testiculares;

Puberdade Precoce;

Tumor de Células de Leydig

Keywords:

Child;

Leydig Cell Tumor;

Puberty, Precocious;

Testicular Neoplasms

R E S U M O

Apresenta-se o caso clínico de um rapaz de 8 anos referenciado à consulta de Endocrinologia Pediátrica por sinais de virilização e aceleração da velocidade de crescimento. O exame objetivo revelou assimetria testicular (testículo esquerdo 8 mL e direito 5 mL), sem massas palpáveis. Analiticamente tinha elevação da testosterona, com valores pré-púberes de *luteinizing hormone* (LH) e *follicle stimulating hormone* (FSH) basais, esteroides adrenais normais e idade óssea de 13 anos. A ecografia testicular mostrou lesão expansiva nodular hipocogénica de 13x8 mm com aumento da vascularização sugestiva de tumor de células de Leydig. Fez tratamento cirúrgico com excisão completa do tumor, com normalização inicial da testosterona, mas com surgimento posterior de uma puberdade central. Apesar de raros, os tumores testiculares existem em idade pediátrica e podem causar puberdade precoce, sendo essencial a realização de ecografia escrotal, mesmo sem massa palpável.

Peripheral Precocious Puberty: Leydig Cells Tumor

A B S T R A C T

We present the clinical case of an 8-year-old boy who was referred to a Paediatric Endocrinology consultation because of virilization signs and acceleration of growth velocity in the last 8 months. Observation revealed asymmetry of testicles (8 mL on the left and 5 mL on the right), with no palpable masses. Blood tests were remarkable for testosterone elevation, basal luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in prepubescent values, normal adrenal steroids, and bone age of 13 years for a chronological age of 8 years and 6 months. Testicular ultrasound revealed a 13x8 mm nodular hypoechogenic lesion with increased vascularization, suggestive of Leydig cells tumor. A complete en bloc excision was done with testosterone levels normalization, after which a central puberty occurred. Although rare, testicular tumors exist in pediatric age group and may cause precocious puberty, and testicular ultrasound must be performed, even when no testicular masses are palpable.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: paulasacrocha@gmail.com (Ana Paula Rocha)

Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Crescimento e Diabetes, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Av. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra, Portugal

Introdução

Perante uma criança com sinais de puberdade precoce a investigação complementar é essencial. A correta identificação etiológica permitirá tomar adequadas atitudes terapêuticas, minimizando o impacto emocional e na estatura final, bem como as complicações da doença subjacente.¹

A puberdade precoce pode ter uma causa central ou periférica (também denominada de pseudopuberdade).² As causas centrais são as mais frequentes; dentro destas, a idiopática é a principal, podendo haver outras: tumores, anomalias congénitas, infeções ou sequelas de infeções do sistema nervoso central, radiação, trauma ou isquémia.² A exclusão destas causas é mandatória no género masculino, em que a causa idiopática é menos frequente.¹ Dentro das causas periféricas, incluem-se alterações anatómicas ou funcionais gonadais ou da glândula supra-renal, como tumores benignos ou malignos, defeitos da biossíntese dos glucocorticoides, resistência aos glucocorticoides, hipotiroidismo ou alterações genéticas que curse com produção anormal de esteroides sexuais (testotoxicose ou síndrome de McCune-Albright).² Há que ter em mente também a possibilidade de uma fonte exógena de esteroides sexuais, pelo que estas devem ser equacionadas na elaboração da história clínica.²

Os tumores testiculares em crianças pré-púberes representam 1% - 2% de todos os tumores sólidos em idade pediátrica, com uma incidência de 0,5-1/100 000 crianças.³ A sua maioria é benigna, contrariamente ao que se verifica na idade adulta.⁴

Os tumores de células de Leydig são muito raros na idade pediátrica, representando 1% - 6% de todos os tumores testiculares.⁴⁻⁸ Mais frequentemente, surgem entre os 4 e os 10 anos de idade,^{3,9} apresentando-se com uma massa testicular não dolorosa e uma puberdade precoce.^{4-6,9}

O objetivo deste trabalho é descrever um caso de um tumor de células de Leydig, cuja apresentação clínica foi a de uma puberdade precoce com assimetria do volume testicular.

Caso Clínico

Rapaz de 8 anos e 7 meses referenciado à consulta de Endocrinologia Pediátrica por sinais de virilização e aceleração da velocidade de crescimento. A pubarca tinha tido início aos 7 anos e 11 meses, com noção concomitante de aumento do volume testicular e dimensões do pênis, e também era referido aparecimento de acne na região frontal e dorsal. Era negado odor apócrino. Tinha tido um aumento da velocidade de crescimento (de 10 cm no último ano), e negava outra sintomatologia.

Nos antecedentes pessoais destacava-se um crescimento estatural regular no P85 até aos 3 anos (Fig.1).

Relativamente aos antecedentes familiares, a mãe era saudável, com menarca aos 13 anos, e o pai referia o aparecimento de barba aos 16/17 anos, sendo a estatura alvo familiar de 183,7 cm (P85). Tinha uma irmã de 5 anos saudável e não havia história familiar de puberdade precoce.

Ao exame objetivo na primeira consulta tinha um peso de 41,2 kg (2,26 z-score), estatura de 154,1 cm (3,96 z-score) (Fig.1) e um índice de massa corporal de 17,4 kg/m² (0,69 z-score). Tinha acne ligeiro, e o estadio pubertário de Tanner era PP2, com testículo esquerdo (TE) de 8 mL e testículo direito (TD) de 5 mL, sem massas testiculares palpáveis, e o pênis tinha 8x2,5 cm; não tinha pelos axilares.

Previamente ao seguimento em consulta, a criança tinha realizado investigação a pedido do seu médico assistente, nomeada-

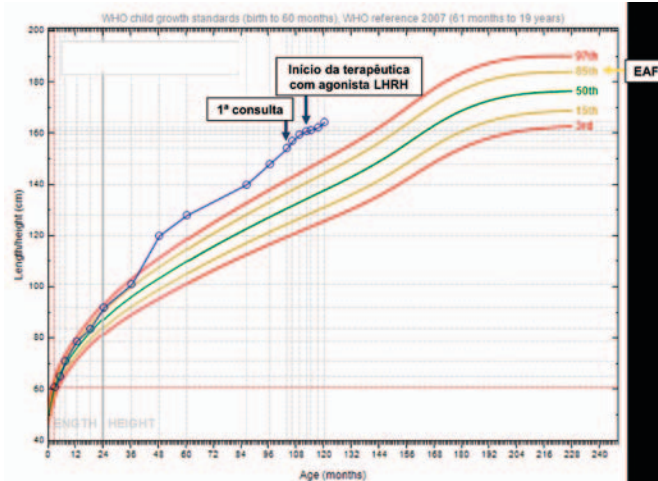


Figura 1. Evolução estatural (de acordo com curvas da Organização Mundial de Saúde).

mente ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) e ecografia abdominal e renal que não revelaram alterações estruturais. Prosseguiu-se investigação com idade óssea (13 anos para uma idade cronológica de 8 anos e 6 meses), e fez avaliação analítica na qual se destaca a elevação da testosterona total (129 ng/dL) e IGF1 (*insuline-like growth factor 1*) (411 ng/mL), com gonadotrofinas baixas (*luteinizing hormone* (LH) <0,1 mUI/mL e *follicle stimulating hormone* (FSH) 0,5 mUI/mL), e restantes androgénios dentro dos valores normais (Tabela 1).

Realizou ecografia escrotal, que revelou assimetria testicular com aumento do testículo esquerdo, com dimensões de 28x11 mm, no qual se identificou no terço inferior uma lesão expansiva nodular hipocogénica com aumento da vascularização medindo 13x8 mm, sugestiva de tumor de células de Leydig, sem aparente extensão para a superfície capsular; o testículo direito tinha ecoestrutura homogénea, e os epidídimos não apresentavam alterações ecoestruturais; não foram identificados hidrocelos ou outras alterações.

Após discussão do caso com a Cirurgia e Oncologia Pediátricas, repetiu avaliação analítica, com marcadores tumorais que foram negativos (Tabela 1). Foi submetido a excisão completa em bloco da lesão cerca de 3 semanas após o diagnóstico, e a anatomia patológica revelou tratar-se de tumor de células de Leydig do testículo esquerdo, com 1,3 cm, sem atipia citológica, atividade mitótica significativa, necrose ou padrão infiltrativo.

Após a cirurgia houve normalização dos valores de testosterona total para a idade (24,2 ng/dL) e diminuição ligeira do volume testicular bilateralmente (TE= 6 mL e TD= 5 mL); no entanto, houve elevação posterior progressiva dos valores da LH, FSH, testosterona e IGF1 (Tabela 1) e, 5 meses depois da cirurgia, apresentava progressão da puberdade com aumento do volume testicular bilateralmente (TE= 10mL e TD=8mL). Assumindo-se uma puberdade central secundária, iniciou nesta altura terapêutica com agonista LHRH (*luteinizing hormone release hormone*), acetato de triptorelina 11,25 mg a cada 12 semanas. Desde o início desta terapêutica (há 11 meses), houve um aumento estatural de 5 cm (Fig.1) com estabilização do volume testicular e normalização dos valores de testosterona e gonadotrofinas (Tabela 1) e estabilizou a idade óssea. Mantém seguimento em consulta, sem referência a efeitos adversos da medicação.

Repetiu ecografia testicular (1 ano após cirurgia), na qual se salienta apenas discreta heterogeneidade do terço inferior do tes-

Tabela 1. Avaliações analíticas realizadas

	1ª consulta	2ª consulta	Pós-cirurgia (2 meses)	Pós-cirurgia (5 meses)	Após agonista LHRH (5 meses)	Valores de referência
FSH	0,5	0,6	2,2	3,4	0,8	< 15 mUI/mL
LH	<0,1	<0,1	0,7	0,8	0,2	< 9,0 mUI/mL
Prolactina	2,3		3,9	3,3	2,2	< 18,0 ng/mL
TSH	0,996					0,58-4,10 mU/L
T4 livre	0,80					0,74-1,28 ng/dL
Testosterona total	129	128	24,2	32,7	<20	< 42 ng/mL
Androstenediona	1,6		<0,3	<0,3	<0,3	8-50 ng/mL
DHEA-SO4	26,0		33,5	33	27,7	13-115 µg/mL
ACTH	17,1					< 46,0 pg/mL
Cortisol	5,0		4,4			5,0-25,0 µg/mL
17-Hidroxiprogesterona	1,50		0,43			0,6-3,4 ng/mL
Renina ativa	58		65			7-76 uU/mL
Aldosterona	116,0		90,8			40-310 pg/mL
IGF1	411	384	643	503	281	64-388 ng/mL
AFP		2,8				0,5-5,5 ng/mL
CEA		0,7				<5,0 ng/mL
NSE		14,2				<12,5 ng/mL
hCG total		<1,0				<2,5 mUI/mL

AFP – alfafetoproteína; CEA- antígeno carcinoembrionário; hCG – *human chorionic gonadotropin*; NSE – enolase específica neuronal. Nota: A 2ª consulta foi realizada 2 semanas após a primeira.

título esquerdo, definindo-se pequenos focos ecogénicos sugestivos de microcalcificações, alterações descritas como provavelmente sequelares de cirurgia prévia.

Discussão

A puberdade precoce pode ter inúmeras causas cuja investigação etiológica é fundamental, mas a elaboração da história clínica e do exame objetivo podem dar pistas valiosas para o diagnóstico. Por exemplo, pubarca e aumento das dimensões do pênis sem aumento do volume testicular sugerem uma puberdade precoce periférica, nomeadamente uma hiperplasia congénita da suprarrenal, forma virilizante simples.¹⁰ A avaliação analítica deve estudar todo o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, bem como a glândula suprarrenal, por forma a excluir esta patologia que, no género masculino, constitui a causa mais comum de uma puberdade precoce periférica.¹⁰

No caso descrito, o doente tinha aumento do volume testicular e das dimensões do pênis, aceleração da velocidade de crescimento e uma idade óssea superior à idade cronológica. Não se palpava, no entanto, massa testicular. As alterações analíticas encontradas eram mais sugestivas de puberdade precoce periférica: elevação dos esteroides sexuais e níveis baixos de LH e FSH. Importa ressaltar que doseamentos baixos de LH e FSH isolados podem não ser suficientes para exclusão de uma causa central, na medida em que a sua libertação é pulsátil,² pelo que, em situações em que o diagnóstico permanece incerto, poderá ser necessária uma prova de estimulação com agonista de LHRH.^{2,12} O aumento das dimensões testiculares bilateralmente (ainda que assimétrico), não permite excluir com certeza uma puberdade precoce central secundária à ativação do eixo hipotálamo-hipofisário pela testosterona. A elevação do IGF1 observada neste doente é justificada pela ação dos esteroides sexuais ao nível da hipófise anterior,¹¹ e os níveis de DHEA-SO4 (sulfato de dehidroepiandrosterona) e 17-hidroxiprogesterona normais eram sugestivos de uma origem gonadal

dos esteroides sexuais, pelo que a investigação etiológica foi feita inicialmente neste sentido.

O estudo imagiológico do sistema nervoso central deverá ser reservado para os casos com suspeita clínica e laboratorial de causa central. A exclusão de patologia central assume particular relevo no género masculino: enquanto que em dois terços das raparigas não é identificada uma causa para uma puberdade precoce central, no género masculino esta percentagem é mais baixa.^{1,2,12}

Perante uma puberdade precoce de causa periférica, ou seja, com elevação dos esteroides sexuais e gonadotrofinas frenadas, deverá ser realizado estudo de imagem dirigido: testicular, ovárico e/ou suprarrenal. De facto, a ecografia testicular identificou a causa desta puberdade precoce, um tumor de células de Leydig, confirmado depois pelo resultado do estudo anatomopatológico.

Os tumores das células de Leydig são uma causa rara de puberdade precoce, mas benigna neste grupo etário.^{3,6,9} No nosso doente, apesar da ausência de massa testicular palpável, a apresentação clínica foi a mais característica, com uma puberdade precoce,^{6,9,10,13,14} e havia uma assimetria das dimensões testiculares. A descrição de casos em que não há massa testicular palpável,^{15,16} nem elevação da testosterona,¹⁷ e o facto de outras alterações (ex.: hidrocelo) poderem mascarar e atrasar o diagnóstico alertam para a necessidade de realização de ecografia escrotal em qualquer suspeita de puberdade precoce periférica, sobretudo se assimetria das dimensões testiculares, e mesmo na ausência de massa palpável.⁵

Apesar da benignidade do tumor de células de Leydig,^{3,6} a possível ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, secundário ao aumento da testosterona, aconselham a que o tratamento cirúrgico seja precoce na tentativa também de evitar a evolução para puberdade precoce central.¹⁵

Os marcadores tumorais foram negativos, tal como habitual nos tumores de células de Leydig.^{5,15,17}

Existem descrições de casos de desenvolvimento de uma puberdade precoce central após a excisão dos tumores de células

Leydig,^{5,14,15,18} pelo que estes doentes devem manter vigilância clínica e laboratorial. Esta suspeita deve estar presente quando, após ressecção tumoral, persistem ou recorrem sinais de uma puberdade precoce.^{14,18} O mecanismo envolvido poderá ser a exposição crónica a descida abrupta dos níveis de testosterona, que funciona como um inibidor do eixo hipotálamo-hipófise-gónada, levando à maturação precoce do eixo.^{18,19} No caso descrito, após o tratamento cirúrgico, os valores de testosterona total reduziram rapidamente para valores normais. No entanto, posteriormente, verificou-se elevação progressiva dos valores de LH, FSH, testosterona e IGF1, e aumento das dimensões testiculares sugestivos de puberdade precoce central; o aumento estatural parece ter desacelerado desde o início da terapêutica com agonista LHRH (Fig.1), e não houve progressão do volume testicular.

Conclusão

A vigilância adequada do desenvolvimento pubertário em todas as crianças é mandatória, uma vez que distúrbios da puberdade podem ser tradutores de doença grave. Perante sinais de desenvolvimento pubertário precoce é mandatória uma investigação etiológica.

Numa puberdade precoce com elevação da testosterona e gonadotrofinas baixas, há que excluir uma puberdade precoce periférica. É obrigatório excluir a existência de tumores testiculares mesmo sem massa testicular palpável ou assimetria testicular.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Motzin B. Precocious puberty: Diagnosis, Evaluation, and Management. *Pediatr Rev.* 1993; 14:336.
2. Muir A. Precocious Puberty. *Pediatr Rev.* 2006; 27:373-81.
3. Brosman SA. Testicular tumors in prepubertal children. *Urology* .1979; 13:581-8.
4. Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol.* 2006; 176:875-81.
5. Santos-Silva R, Bonito VA, Campos M, Fontoura M. Gonadotropin-dependent precocious puberty in an 8-year-old boy with Leydig cell testicular tumor. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:133-7. doi: 10.1159/000358084.
6. Ciftci AO, Bingol-Kologlu M, Senocak ME, Tanyel FC, Buyukpamukcu M, Buyukpamukcu M. Testicular Tumors in Children. *J Pediatr Surg.* 2001; 36:1796-801.
7. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol.* 2002; 168:1675-9.
8. Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131:311-7.
9. Ross JH, Kay R. Prepubertal testis tumors reviews in urology. *Rev Urol.* 2004; 6:11-8.
10. Dominguez FJA, Acosta VAO. Tumor de células de Leydig provocando pseudopubertad precoz en un niño de 4 años. *Arch Esp Urol.* 2004; 57:426-8.
11. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development - part I: the endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev.* 2011; 32:223-9. doi: 10.1542/pir.32-6-223.
12. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics.* 2009; 123:752-62.
13. Taskinen S, Fagerholm R, Aronniemi J, Rintala R, Taskinen M. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatr Urol.* 2008; 4:134-37. doi: 10.1542/peds.2008-1783.
14. Lignitz S, Partsch CJ, Wudy SA, Hartmann MF, Pohlenz J. Clinical and metabolic findings in a 6-year-old boy with a Leydig cell tumour. *Acta Paediatr.* 2011; 100:e280-2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02338.x.
15. Olivier P, Simoneau-Roy J, Francoeur D, Sartelet H, Parma J, Vassart G, et al. Leydig cell tumors in children: contrasting clinical, hormonal, anatomical, and molecular characteristics in boys and girls. *J Pediatr.* 2012; 161:1147-52. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.039.
16. Méndez-Gallart R, Bautista A, Estevez E, Barreiro J, Evgenieva E. Leydig cell testicular tumour presenting as isosexual precocious pseudopuberty in a 5-year-old boy with no palpable testicular mass. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2010; 19:19-23. doi: 10.1297/cpe.19.19.
17. Mameli C, Selvaggio G, Cerini C, Bulfamante G, Madia G, Ricciettoni G, Zuccotti GV. Atypical Leydig cell tumor in children: Report of 2 cases. *Pediatrics.* 2016;138:1-4.
18. Verrotti A, Penta L, Zenzeri L, Lucchetti L, Giovenali P, De Feo P. True precocious puberty following treatment of a leydig cell tumor: two case reports and literature review. *Front Pediatr.* 2015; 3:93. doi: 10.3389/fped.2015.00093.
19. Stecchini MF, Braid Z, More CB, Aragon DC, Castro M, Moreira AC, et al. Gonadotropin-dependent pubertal disorders are common in patients with virilizing adrenocortical tumors in childhood. *Endocr Connect.* 2019; 8:579-89. doi: 10.1530/EC-19-0141.