

Sub-fertilidade e neoplasia germinativa do testículo como manifestações da síndrome de disgenesia testicular: Revisão da literatura e resultados de um Centro

Sub-fertility and testicular germ-cell cancer as manifestations of testicular dysgenesis syndrome: Literature review and single-center experience

Autores:

Lilian Campos¹, Belmiro Parada², Lorenzo Marconi¹, David Castelo¹, Pedro Nunes², Alfredo Mota³

Instituições:

¹ Interno de Urologia do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE,

² Assistente Hospitalar do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE;

³ Diretor do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE.

Correspondência:

Lilian Campos – Serviço de Urologia e Transplantação Renal; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE; Avenida Bissaya Barreto, 3000-075 COIMBRA, Portugal – E-mail: lilianencampos@gmail.com

Data de Submissão: 28 de dezembro de 2012 | Data de Aceitação: 17 de dezembro de 2013

Resumo

Introdução e Objetivos: A Síndrome de Disgenesia Testicular (TDS) compreende várias anomalias do sistema reprodutor masculino, como a criptorquidia, hipospádias, subfertilidade e carcinoma germinativo do testículo, e considera-as como perturbações do desenvolvimento gonadal durante a vida fetal. O objetivo deste estudo consiste na avaliação da qualidade do espermograma numa população de doentes com neoplasia de células germinativas do testículo.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes com neoplasia germinativa do testículo seguidos no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 2011. Destes, foram analisados os espermogramas de todos os que fizeram criopreservação de espermatozóides.

Resultados: Dos 123 doentes com neoplasia germinativa do testículo, apenas 41 (33,3%) realizaram criopreservação de espermatozóides. A idade média dos doentes foi de 28,15 (\pm 6,31) anos. A maioria dos tumores eram não seminomatosos (70,7%) e encontravam-se no Estádio I (65,9%). Verificaram-se alterações na qualidade do espermograma em 51,2% dos doentes. A anomalia mais frequentemente encontrada foi a oligozoospermia (41,5%), estando alterado mais do que um parâmetro do espermograma em 19,5% dos casos. Não

se verificaram relações estatisticamente significativas entre as alterações do espermograma e a idade do doente, história pessoal de criptorquidia, histologia do tumor ou estágio da doença.

Conclusões: De modo semelhante ao descrito noutros trabalhos, na nossa população de carcinomas do testículo, a maioria dos doentes apresentava deterioração na qualidade do espermograma, mesmo antes de iniciar tratamentos complementares. Não foi possível identificar nenhum fator de risco comum. Provavelmente estas duas entidades clínicas estão subjacentes a um processo de disgenesia testicular.

Palavras-Chave: disgenesia testicular, infertilidade, neoplasia testículo

Abstract

Introduction and Purpose: Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS) includes various disorders of male reproductive system, namely cryptorchidism, hypospadias, subfertility and testicular germ-cell cancer, and considers that they derive from perturbations of gonadal development during foetal life.

The purpose of this study is to evaluate the sperm quality in a testicular germ-cell cancer population.

Materials and Methods: Retrospective study of all testicular germ-cell cancer patients observed in the Department of Urology and Renal Transplantation

of Coimbra University Hospital between January 1990 and December 2011. From this pool, we analyzed all spermograms made by those who had performed sperm cryopreservation and storage.

Results: Considering the total of 123 patients with testicular germ-cell cancer, only 41 (33.3%) performed sperm cryopreservation. Mean age of the patients was 28.15 (\pm 6.31) years. The majority of the tumors was non-seminoma (70.7%) and was on Stage I (65.9%). Sperm impairment was observed in 51.2% of patients. The most frequent sperm anomaly was oligozoospermia (41.5%) and more than one sperm parameter was altered in 19.5% of cases. There were no statistically significant correlation between sperm impairment and the age of the patient, personal history of cryptorchidism, tumor histology and stage.

Conclusions: Similarly to what is reported by other series, in our germ-cell cancer population, the majority of patient had sperm impairment, before adjuvant treatment. It was not possible to identify any common risk factor. Probably these two medical entities are subjacent to a testicular dysgenesis process.

Keywords: Testicular dysgenesis, infertility, testicular cancer.

Introdução

O conceito de Síndrome de Disgenesia Testicular (TDS) foi proposto em 2001 por Skakkebaek et al e inclui as seguintes anomalias do sistema reprodutor masculino: criptorquidia, hipospádias, subfertilidade e neoplasia germinativa do testículo.¹

A evidência para a existência de uma síndrome que compreenda entidades clínicas tão diferentes é sustentada por factores biológicos e epidemiológicos.

A base da hipótese do TDS foi inicialmente construída sobre as observações de que sinais histológicos de disgenesia testicular, previamente descritos em doentes com alterações da diferenciação sexual, também se podiam observar em pequenas áreas de biópsias testiculares de homens inférteis e de homens com neoplasia do testículo.² As características histológicas de disgenesia testicular incluem a distorção dos túbulos seminíferos (diminuição do diâmetro e/ou aumento da espessura da membrana tubular), células de Sertoli indiferenciadas, microlitíase intra-tubular, carcinoma *in situ* (CIS) e, mais recentemente, células de Leydig intratubulares.³ Assim sendo, uma perturbação numa fase precoce do desenvolvimento gonadal parecia estar implicada também nos doentes

com infertilidade e neoplasia germinativa do testículo.

Adicionalmente, estudos epidemiológicos mostraram que estas quatro doenças constituem factores de risco entre si. Infertilidade, criptorquidia e hipospádias são relativamente comuns nos países ocidentais e constituem factores de risco para o carcinoma de células germinativas do testículo.⁴

A origem fetal da hipospádias e criptorquidia é fácil de aceitar, uma vez que se tratam de malformações congénitas. Apesar da sua ocorrência na idade adulta, a origem do carcinoma de células germinativas do testículo nas células germinativas fetais - o chamado carcinoma *in situ* (CIS) ou neoplasia intra-tubular - tem sido sugerida por vários estudos que mostram que as células de CIS têm características de células estaminais.⁵ O potencial invasivo do CIS só é desenvolvido após ativação do eixo hipófise-gonadal durante a puberdade.

Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que factores ambientais agem como disruptores endócrinos do desenvolvimento gonadal embrionário e podem contribuir para a etiopatogenia desta síndrome. Segundo a maioria dos estudos, os homens com TDS estão geneticamente predispostos para factores ambientais ainda desconhecidos que afectam mecanismos relacionados com o desenvolvimento testicular.⁶ O conceito de TDS implica uma partilha na patogénese das quatro condições clínicas descritas, mas não implica que todos os homens afectados desenvolvam todos os sintomas. Na sua forma mais grave, pensa-se que a etiologia da TDS seja primariamente genética, enquanto factores ambientais são responsáveis pelas manifestações mais frequentes, que podem também ter uma componente de susceptibilidade genética.⁷

Foi no início dos anos 90 que surgiu a hipótese de uma causa ambiental comum para várias doenças do sistema reprodutor masculino, tendo por base relatos de disrupção endócrina na reprodução de animais selvagens associados a alterações nas incidências de carcinoma do testículo e outras anomalias genitais masculinas.⁸ Inicialmente a chamada “hipótese dos estrogénios” considerava que o aumento das anomalias do sistema reprodutor masculino poderia estar relacionado com o aumento da exposição aos estrogénios *in utero*.⁸ Esta hipótese foi alargada para incluir disruptores endócrinos, que são toxinas ambientais que agem como hormonas e podem alterar o balanço hormonal do feto e assim perturbar a diferenciação sexual por um mecanismo estrogénico ou anti-androgénico. Neste contexto, vários estudos com animais têm sugerido que factores ambientais podem estar na base da disgenesia testicular.⁹⁻¹³

O objetivo deste trabalho consistiu na avaliação da qualidade do espermograma numa população de

doentes com neoplasia de células germinativas do testículo e na identificação de potenciais fatores de risco clínicos.

Material e Métodos

O presente estudo retrospectivo inclui todos os doentes com neoplasia do testículo diagnosticada entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 2011. Foram excluídos os doentes com diagnóstico de neoplasias não germinativas do testículo. Dos doentes incluídos, foram analisados os espermogramas de todos aqueles que fizeram criopreservação de espermatozoides prévia ao tratamento.

Dentro do espermograma, os parâmetros avaliados incluíram a concentração de espermatozoides, a percentagem de espermatozoides com mobilidade A, B, C e imóveis, e a frequência de espermatozoides normais. Os valores referência utilizados basearam-se na Classificação da OMS (Organização Mundial de saúde) 2010¹⁴.

Os fatores de risco analisados incluíram a idade do doente, história pessoal de criptorquidia, estágio clínico e patológico da doença oncológica e histologia do tumor.

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* SPSS (versão 17.0 para Windows). As variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de média (\pm desvio padrão) e as variáveis categóricas como percentagens. Para comparar variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-Quadrado. Para comparar variáveis contínuas foram utilizados os testes t de Student para comparações entre dois grupos e o teste ANOVA (*Post Hoc* Bonferroni) para comparações entre mais de dois grupos, respectivamente. O nível de significância estatística utilizado foi de 5%.

Resultados

Entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 2011 foram diagnosticados 123 novos casos de neoplasia germinativa do testículo, dos quais 6,5% (n=8) dos doentes apresentavam história de criptorquidia. Não há registos de história pessoal de hipospádias.

De todos os casos diagnosticados durante este período, apenas em 33,3% (n=41) foi realizada criopreservação de espermatozoides.

A idade média destes doentes foi de $28,15 \pm 6,31$ anos, valor significativamente inferior à da restante população de doentes com carcinoma do testículo ($35,83 \pm 16,57$ anos) ($p < 0,001$). Destes doentes, a maioria apresentava tumores germinativos não seminomatosos e ausência de metástases na altura do diagnóstico (tabela I).

Foram registadas alterações no espermograma em 51,2% (n=21) dos doentes. Em 19,5% (n= 8) dos

HISTOLOGIA	n	%
Germinativo		
Seminomatoso	12	29,3
Não seminomatoso	29	70,7
ESTADIAMENTO		
Estádio I	27	65,9
Estádio II	6	14,6
Estádio III	8	19,5

Tabela I. Características tumorais dos doentes que realizaram criopreservação de esperma.

casos registou-se alteração de mais do que um parâmetro (concentração, mobilidade e formas normais), sendo que nos restantes casos apenas um dos parâmetros estava alterado. De todos os doentes avaliados, verificou-se azoospermia em apenas três (7,3%). A concentração média de espermatozoides foi de $31\,517\,500 / \text{mL}$ ($\pm 32\,711\,228$) e 41,5% (n=17) dos casos tinham oligozoospermia ($< 15 \times 10^6 / \text{mL}$). Apenas 19,5% (n=8) apresentavam alterações na mobilidade dos espermatozoides (astenozoospermia), definida como a soma da mobilidade tipo A e tipo B inferior a 32%. A média da mobilidade de tipo A foi de 7,86%, contudo a média da mobilidade tipo B foi de 44,68%. Em 12,2% (n=5) dos casos verificou-se que a percentagem de formas normais era inferior a 4% (teratozoospermia).

Não se verificam alterações significativas entre as idades dos doentes e a qualidade do esperma ($p < 0,001$). Não foi possível relacionar a história de criptorquidia, presente em poucos doentes, com as alterações no espermograma. Também a histologia e o estágio da doença não demonstraram diferenças estatisticamente significativas em relação com os parâmetros do espermograma avaliados ($p < 0,05$).

Discussão

O conceito de Síndrome de Disgenesia Testicular sugere que uma perturbação no desenvolvimento dos testículos fetais pode levar a um aumento do risco de carcinoma germinativo do testículo e infertilidade masculina, por vezes combinados com formas moderadas de malformações genitais¹.

Apesar de esta hipótese ter sido largamente aceite pela comunidade científica, alguns autores questionam a existência de uma etiologia comum a todas estas entidades clínicas⁷.

Na fisiopatologia do TDS estão envolvidos fatores ambientais e de estilo de vida, associados a uma

predisposição genética.⁶ A relevância de factores ambientais é sugerida por vários factores epidemiológicos, nomeadamente pelo rápido aumento da incidência da neoplasia germinativa do testículo. Esta neoplasia é já a mais frequente em homens entre os 20 e 30 anos de idade, afetando cerca de 1% da população da Dinamarca e Noruega.¹⁵ Também na Finlândia, que apresenta a taxa de incidência mais baixa na Europa, se verificou um aumento do número de novos casos nos últimos anos. De forma semelhante, na última metade do século vinte, a qualidade dos parâmetros do espermograma tem evidenciado a nível internacional uma tendência para a deterioração.^{16,17} Curiosamente, o padrão de incidência de carcinoma do testículo eflite o da qualidade do esperma, de forma que áreas com baixa qualidade de esperma (Dinamarca e Noruega) têm uma alta incidência de carcinoma do testículo, e áreas com boa qualidade de esperma (Finlândia e Estónia) têm baixa incidência de carcinoma do testículo.¹⁸ Esta associação entre alterações na fertilidade e neoplasia do testículo tem sido relatada em vários trabalhos, estando francamente estabelecido que doentes com carcinoma do testículo têm baixa fertilidade, mesmo antes do diagnóstico.^{19,21}

O principal ponto de discussão no conceito de TDS é a sua utilidade clínica. Caso as alterações da espermatogénese estejam associadas à presença de distúrbios na organogénese testicular, e as características disgenéticas do testículo determinem o risco de neoplasia de células germinativas do mesmo, provavelmente serão necessárias alterações na prática clínica no que diz respeito ao diagnóstico e seguimento de doentes com infertilidade, criptorquidia e hipospádias. Alguns autores sugerem a realização de rastreio de carcinoma do testículo em todos os homens com azoospermia, com ecografia escrotal antes da TESE (*testicular sperm extraction*) devido à alta prevalência de nódulos testiculares não palpáveis bem como uma avaliação histológica durante a TESE, para exclusão de CIS.²²

Conclusões

Conforme amplamente descrito na literatura, também no presente estudo foi possível verificar uma elevada incidência de alterações nos parâmetros do espermograma numa população de homens com neoplasia de células germinativas do testículo, mesmo antes da realização de terapêuticas adjuvantes. Este facto aponta para um possível fenómeno de disgenesia testicular subjacente. Não foi possível identificar factores de risco, o que reforça a hipótese de realizar estudo complementar a todos os homens com infertilidade.

Referências

- ¹ Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E e Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972-8.
- ² Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E e Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dysgenesis in contra-lateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J pathol* 2003; 200: 370-4.
- ³ Hutehison GR, Sharpe RM, Mahood IK *et al.* The origins and time of appearance of focal testicular dysgenesis in an animal model of testicular dysgenesis syndrome: evidence for delayed testis development? *Int J Androl* 2008; 31: 103-11.
- ⁴ Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J e Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias and testicular cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 187-92.
- ⁵ Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma *in situ*: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 303-23.
- ⁶ Dalgaard MD, Weinhold N, Edsgard D *et al.* A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet* 2012; 49: 58-65.
- ⁷ Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Main KM e Skakkebaek E. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl* 2010; 33: 298-303.
- ⁸ Sharpe RM e Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-5.
- ⁹ Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N e Sharpe RM. Human "testicular dysgenesis syndrome": a possible model using in utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod* 2003; 18: 1383-94.
- ¹⁰ Barlow NJ, McIntyre BS e Foster PM. Male reproductive tract lesions at 6, 12 and 18 months of age following in utero exposure to di (n-butyl) phthalate. *Toxicologic Pathology* 2004; 32: 79-90.
- ¹¹ Viguier-Martinez MC, Hochereau de Reviers MT, Barenton B *et al.* Effect of a non-steroidal antiandrogen, flutamide, on the hypothalamo-pituitary axis, genital tract and testis in growing male rats: endocrinological and histological data. *Acta Endocrinol* 1983; 102: 299-306.

- ¹² Walker AH, Bernstein L, Warren DW *et al.* The effect of in utero ethinyl oestradiol exposure on the risk of cryptorchid testis and testicular teratoma in mice. *Br J Cancer* 1990; 62: 599-602.
- ¹³ Cook MB, Trabert B e McGlynn. Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl* 2011; 4: e68-85.
- ¹⁴ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, Fifth edition. Geneva: World Health Organization, 2010.
- ¹⁵ Engholm G, Ferlay J, Christensen N *et al.* NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010; 49: 725-36.
- ¹⁶ Swan SH, Elkin EP e Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 961-6.
- ¹⁷ Carlsen E, Giwercman A, Keiding N *et al.* Declining semen quality and increasing incidence of testicular cancer: is there a common cause? *Environ Health Perspect* 1995; 103: 137-9.
- ¹⁸ Jorgensen N, Carlsen E, Nermoen *et al.* East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum reprod* 2002; 17: 2199-208.
- ¹⁹ Guminska A, Oszukowska E, Kuzanski *et al.* Less advanced testicular dysgenesis is associated by a higher prevalence of germ cell neoplasia. *Int J Androl* 2010; 33: e153-162.
- ²⁰ Baker JA, Buck GM, Vena JE *et al.* Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes control* 2005; 16: 295-9.
- ²¹ Doria-rose VP, Biggs ML e Weiss NS. Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 651-6.
- ²² Mancini M, Carmignani L, Gazzano G *et al.* High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod* 2007; 22 (4): 1042-6.