

Microlitíase testicular: apresentação de 3 casos clínicos e revisão da literatura

.....

José Pedro Cadilhe, M. Ramos, F. Marcelo, A. Pimenta

Serviço de Urologia – Hospital Geral de Santo António – Porto – Portugal

Correspondência: José Pedro Cadilhe
Rua Dr. Manuel Monteiro, nº9, 4490 PÓVOA DE VARZIM
Tel. 252 617 083 – Tlm. 919 877 171– E-mail: jpcadilhe@oninet.pt

Resumo

Introdução: A microlitíase testicular (MT) é uma patologia pouco comum que atinge geralmente os dois testículos e é caracterizada por pequenas calcificações no lumen dos tubulos seminíferos. Trata-se na maioria das vezes de um achado incidental no decurso de uma ultrassonografia escrotal uma vez que é por norma assintomática e pode ocorrer em testículos normais. Sabe-se que 90 a 95% dos tumores testiculares são carcinomas de células germinativas (CCG) e que o carcinoma in situ (CIS) é o precursor desses tumores. Portanto o diagnóstico no estadio pré invasivo de CIS seria óptimo, mas difícil devido a este ser assintomático. O facto do CIS estar associado a um determinado número de patologias pode ajudar a detectar a neoplasia, e a microlitíase testicular é uma dessas patologias.

Método: Revisão da literatura e apresentação de três casos clínicos.

Resultados e Conclusão: A microlitíase testicular é uma patologia benigna (?), mas está associada a patologia testicular maligna pelo que sugerimos um “follow up” regular a estes doentes. No caso de existir MT em US sem quaisquer sinais de neoplasia, nós acreditamos poder limitar as biópsias aos doentes com risco aumentado de cancro testicular, como sejam os criptorquídicos, os testículos pequenos e atroficos, e aqueles que progrediram na MT entre dois exames de US. Os doentes com tumor num testículo e MT no testículo contralateral também devem ser submetidos a biópsia.

Palavras-chave: Microlitíase testicular; Carcinoma in situ.

.....

Introdução

A grande maioria dos carcinomas testiculares são CCG e o carcinoma in situ (CIS) é o precursor desses

tumores no adulto com excepção do seminoma espermatozóide [1]. Portanto o diagnóstico no estadio pré invasivo de CIS seria óptimo, é contudo difícil devido a este ser assintomático. No entanto o CIS pode

estar associado a determinados achados que podem remeter para o seu diagnóstico, como é o caso da microlitíase. Mas as “microcalcificações” testiculares nem sempre estão associadas a condições malignas e nem sempre o diagnóstico ecográfico consegue ser confirmado histologicamente [2]. Os dados bibliográficos sugerem que 40% a 50% dos adultos com CIS acabam por desenvolver carcinoma invasivo num período de 3 ou 5 anos respectivamente após o diagnóstico [3]. No entanto, em alguns doentes o período de latência até crescimento invasivo pode ir além dos 15 anos, não havendo ainda confirmação de que todos os casos de CIS progridam para cancro [2]. O CIS é mais frequente nos países Escandinavos e menos frequente na Ásia, a sua prevalência é quase nula na 6ª década e está aumentada nos doentes com história de testículos não descidos (2 a 3%), genitais ambíguos, feminização testicular (25%), desgenesia gonadal (25 a 45%). O diagnóstico de CIS é feito por biópsia cirúrgica de 3 x 3 x 3 mm com suporte imunoistoquímico (CIS-PLAP - placental like alkaline phosphatase). A procura de processos não invasivos, sobretudo usando amostras de sêmen com hibridização *in situ* para hiperploídia do cromossoma 1 ou a presença de um isocromossoma do cromossoma 12 têm ainda resultados pouco específicos apesar de promissores [2]. Isto tem por base o facto de todas as células dos tumores terminativos, seminomatosos e não seminomatosos, assim como do CIS serem aneuploides, e apresentarem como única anomalia cromossómica consistente o ganho de braços curtos do cromossoma 12 sobretudo á custa da formação de um isocromossoma 12 [4]. Por enquanto a ultrassonografia é o método não invasivo com considerável valor no diagnóstico do CIS uma vez que detecta calcificações até 0,3 mm, e estas podem estar associadas a qualquer forma de Ca testicular, variando esta associação consoante as séries. Estão publicadas séries com 30% [5] e com 46% [6] de associação microlitíase versus Ca testicular. O risco relativo de tumor testicular na presença de MT é de 13,2 [5]. Histologicamente os micrólitos são agregados calcificados no interior dos túbulos seminíferos e evidenciam-se pela coloração de Von Kossa para o fosfato de cálcio. A patogénese das microcalcificações é obscura e a sua relação com o desenvolvimento de Ca testicular permanece inexplicável [2 e 7]. A associação entre MT e patologia testicular maligna também parece ser válida para a população

Escore	Padrão	Prevalência
1	Regular	68%
2	Ligeira/ irregular	
3	Moderada/ irregular	25%
4	Mto irreg., incluindo ecos brilhantes ou Microcalcif.	4%
5	Suspeita Tumor	0.7%

Quadro 1 - Prevalência dos padrões ecográficos descritos por Lenz na população geral.

infantil [8] embora os microlitos sejam extremamente raros nos testículos prepúberes normais [9]. A prevalência de MT numa população mista de doentes urológicos ronda os 2%, não sendo significativa a diferença em relação à encontrada num grupo voluntário de homens saudáveis [10, 11].

Métodos

A ultrassonografia (US) é uma extraordinária ferramenta clínica para o rastreio e a avaliação do escroto. Lens e col. em 1987 propuseram 5 padrões ecográficos testiculares, aos quais atribuíram um “score” (fig. 1 e fig. 2) e depois encontraram a prevalência desses “scores” na população geral (quadro 1) [12]. Num estudo, 78 doentes orquiectomizados por tumor unilateral foram submetidos a ecografia e biópsia do testículo contralateral: 36 doentes apresentaram ecograficamente “score” 4 de Lens e destes 8 tinham CIS; 1 doente com ecografia mais regular tinha CIS (foi o único caso em que se detectou CIS e a eco não apresentava score 4 ou padrão irregular) [13]. Noutro estudo realizado em Viena, de 16 doentes com MT, 7 apresentavam Ca testicular (44%) [14]. Backus et al, em 1994 em 42 doentes com MT detectaram 40% neoplasia testicular primária e defendem que a MT não pode continuar a ser considerado um achado benigno [15]. O departamento de Urologia do Hospital Militar Central de Utrecht na Holanda fez um estudo retrospectivo das ecografias testiculares realizadas a 1535 doentes num período de 6 anos e efectuou “follow up” aos 63 (4%) doentes que apresentaram MT (idades compreendidas entre os 19 e 74 anos); em 29 destes doentes (46%) foi-lhes diagnosticada uma neoplasia testicular concomitante. Há uma correlação estatisticamente significativa entre MT e Ca testicular [6]. Bennett e colaboradores (col)

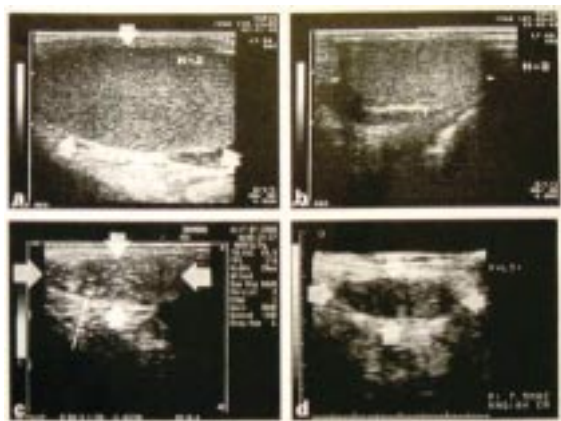


Fig. 1 - Padrões ecográficos testiculares propostos por

Lens e respectiva classificação (score):

- a) score 1: padrão regular;
- b) score 2: padrão ligeiramente irregular;
- c) score 3: padrão moderadamente irregular;
- d) score 4: padrão muito irregular incluindo ecos brilhantes ou microcalcificações;



Fig. 2 - Score 5: suspeita de tumor.

destinguem MT clássica (MTC) e MT limitada (MTL) para quando existem 5 ou mais microlitos por imagem US ou menos de 5 microlitos respectivamente, e referem nesse estudo publicado no *Radiology* de 2001 que MTL nunca progrediu para MTC e que os doentes com MTL têm menor prevalência de malignidade associada [16]. Em contrapartida, Middleton e col. no seu estudo realizado em 1079 doentes referenciados para US escrotal entre 1996 e 1999 não encontraram diferença significativa entre MTC, MTL e a coexistência de tumor [17].

Holm e col. propõem como gerir um doente com MT em US (eco Score 4 ou microlitíase): idade 50-60 anos, incidência CIS mínima, portanto não havendo sinais de tumor pode-se omitir biopsia; nos jovens é recomendada biopsia testicular bilateral se testículos pequenos ou não descidos; doentes com tumor unilateral é recomendada biopsia contralateral aquando orquiectomia; e se não houver qualquer sinal de CIS numa biopsia viável, não é necessário mais biopsias de controlo [2 e 18]. A frequência de biopsias falso negativas para CIS é só de 0.5% [19], sendo a maioria devido à distribuição não randomizada do CIS no testículo e em alguns casos devido a problemas técnicos. Daí Dieckmann referir que nos casos de alto risco a biópsia em dois sítios provavelmente aumentaria a capacidade desta [19]. Jacques Ganen no *Curr. Opin In Urol* de Março 2000 defende a realização de biopsia testicular aos doentes com MT focal, MT unilateral, MT com antecedentes de tumor ipsilateral, e MT com história de infertilidade associada a criptorquidia ou atrofia testicular.

O tratamento por excelência para o CIS testicular é a radioterapia (RT) local até 18 Gy [20], e uma vez que esta pode causar infertilidade o doente deve ser convenientemente orientado antes de iniciar o tratamento (criopreservação de esperma). Quimioterapia (QT) à base de Cisplatinum mostrou ser capaz de erradicar o CIS [20], no entanto a resposta é imprevisível com risco cumulativo de desenvolver CIS após QT aos 5 e 10 anos de 21% e 42% respectivamente [21]. Portanto a QT não é recomendada em doentes com CIS no testículo contralateral, a menos que esta seja planeada como tratamento adjuvante do tumor primário.

Caso clínico 1

Jovem de 23 anos, solteiro, realizou US escrotal na sequência de moedeira escrotal esporádica, que revelou testículos de normais dimensões com MT bilateral (fig. 3). O exame físico nomeadamente escrotal foi normal. Dado o doente não ter nenhum factor de risco acrescido optou-se pela vigilância clínica e ecografica que se mantém sobreponível com 3 anos de evolução.

Caso clínico 2

Jovem de 24 anos, casado, pai desde os 17 anos, recorreu ao serviço de urgência por dor testicular esquerda com dois dias de evolução após traumatismo.



Fig. 3 - US com MT clássica.

O exame físico revela testículo dir. nodular e irregular. A ecografia confirmou tumor testicular esq. e MT bilateral (fig. 4). Marcadores tumorais normais. O doente fez criopreservação de esperma e foi submetido a orquidectomia radical esq. e biópsia testicular contralateral. O estudo anatomopatológico revelou carcinoma embrionário limitado ao testículo esq. (pT1) e CIS na biópsia do testículo direito. A TAC toraco-abdominal de estadiamento foi normal (N0, M0). O doente foi submetido a RT local (14Gy) no testículo dir. encontrando-se em “follow-up” apertado desde à 9 meses (Jan.2003) livre de doença.

Caso clínico 3

Jovem de 25 anos de idade, que refere tumefacção testicular esq. com 2 meses de evolução. A US escrotal mostrou tratar-se de uma neoformação testicular esq. acompanhada de microlitíase bilateral. Marcadores tumorais: aFeto 44.7 ng/ml e hCG 409 IU/l. O doente fez criopreservação de esperma e foi submetido a orquidectomia radical esq. e biópsia testicular contralateral. O estudo anatomopatológico revelou carcinoma embrionário com permeação perivascular no testículo dir. (pT2) e CIS na biópsia do

testículo esquerdo. A TAC toraco-abdominal revelou micronodulos subpleurais (N0, M1a). O doente foi referenciado para realizar QT com 3 ciclos de BEP conseguindo-se normalização dos marcadores tumorais e regressão das metástases. O doente mantém-se livre de doença e em “follow-up” desde Julho de 2003. Optou-se por não efectuar RT no testículo esq. uma vez que o doente fez BEP, o qual mostrou ser capaz de erradicar o CIS. No entanto, devemos ter presente que o risco cumulativo de desenvolver CIS aos 5 e aos 10 anos após QT à base de Cisplatinum é respectivamente de 21% e 42% segundo um estudo publicado por Christensen em 1998 [21].

Conclusão

Microcalcificações no testículo são com frequência associadas a neoplasia testicular. O “score” US introduzido por Lenz parece ser uma forma de rastreio útil.

A MT é um diagnóstico ecográfico que não é específica do CIS, e pode mesmo esporadicamente ser observada sem patologia testicular.

Portanto no caso de MT sem quaisquer sinais US de neoplasia, nós acreditamos poder limitar as biópsias aos doentes com risco aumentado de cancro testicular, como sejam os criptorquídicos, os testículos pequenos e atroficos, os doentes com tumor no testículo contralateral, e aqueles que progrediram na MT entre dois exames de US. Se não houver qualquer sinal de malignidade ou de CIS numa biópsia viável, não é necessário mais biópsias de controlo. No caso de não estar indicada biópsia, nós recomendamos um “follow up” com exame clínico e US anual, seguidos de maior investigação de acordo com as necessidades. Estes doentes devem ser incentivados a realizar auto palpação testicular regular.

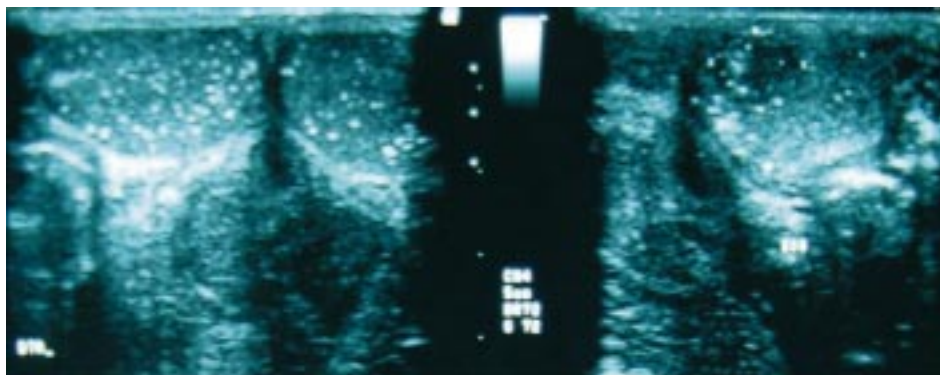


Fig. 4 - US revela neoformação testicular com MT bilateral.

Bibliografia

1. Müller J, Skakkebaek NE, Parkinson MC. The spermatocytic seminoma: views on pathogenesis. *Int J Androl* 1987; 10:147-56.
2. M Holm, S Lenz, ER De Meyts and NE Skakkebaek. Microcalcifications and carcinoma in situ of the testis. *BJU International* 2001; 87: 144-49.
3. Von der Maase H, Rorth M et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J* 1986; 293: 1398-401.
4. Looijenga LH et al. Role of gain of 12p in germ cell tumour development. *APMIS* 2003 Jan; 111(1): 161-73.
5. Otite U, Webb JA, Oliver RT, Badenoch DF, Nargund VH. Testicular microlithiasis: is it a benign condition with malignant potential? *Eur Urol* 2001 Nov; 40(5): 538-42.
6. Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001 Jun; 57(6): 1133-7.
7. Oosterhuis JW et al. Morphology of testicular parenchyma adjacent to germ cell tumours. An interim report. *APMI* 2003 Jan; 111(1): 32-42.
8. Leenen AS, Riebel TW. Testicular microlithiasis in children: sonographic features and clinical implications. *Pediatr Radiol* 2002 Aug; 32(8): 575-9.
9. Kang JL, Rajpert De Meyts E, Giwercman A, Skakkebaek NE. The association of testicular carcinoma in situ with intratubular microcalcifications. *J Urol Pathol* 1994; 2: 235-42.
10. Ganem JP, Workman KR, Shaban SF. Testicular microlithiasis is associated with testicular pathology. *Urology* 1999 Jan; 53(1): 209-13.
11. Von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 2001 Sep-Oct; 22(5): 818-24.
12. Lenz S, Giwercman A, Skakkebaek NE et al. Ultrasound in detection of early neoplasia of the testis. *Int J Androl* 1987; 10: 187-90.
13. Lenz S, Skakkebaek NE, Hertel NT. Abnormal ultrasonic pattern in contralateral testis in patients with unilateral testicular cancer. *World J Urol* 1996; 14: S55-S58.
14. Hobarth K, Szabo, Klingler HC, Kratzik C. Sonographic appearance of testicular microlithiasis. *Eur Urol* 1993; 24(2): 251-5.
15. Backus ML, Mack LA, Middleton WD, King BF, Winter TC, True LD. Testicular microlithiasis: imaging appearances and pathologic correlation. *Radiology* 1994 Sep; 192(3): 781-5.
16. Bennett HF, Middleton WD, Bullock AD, Teefey SA. Testicular microlithiasis: us follow-up. *Radiology* 2001 Feb; 218(2): 259-63.
17. Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS. Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. *Radiology* 2002 Aug; 224(2): 425-8.
18. Schjerling L, Kvist E, Rasmussen SG, Wahlin AB. Testicular microlithiasis – are biopsy and follow up necessary? *Ugeskr Laeger*. 2002 Apr 8; 164(15): 2041-5.
19. K. P. Dieckmann, V. Loy. False-negative biopsies for the diagnosis of testicular intraepithelial neoplasia (TIN) – an update. *Eur Urol* 2003 May; 43(5): 516-21.
20. Jerome P. Richie, Graeme S Steele. Neoplasms of the testis. *Campbell's Urology* eighth edition; 81: 2876-2919.
21. Christensen TB et al. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol* 1998; 9: 657-660.