

# Cistoadenoma papilar de epidídimo: a propósito de un caso

Daniela Stoisa <sup>(1)</sup>, César M. Parra <sup>(2)</sup>, Marisol Ferrer <sup>(3)</sup>, Fabio Sánchez Mazzaferri <sup>(4)</sup>, Roberto L. Villavicencio <sup>(1)</sup>

## Resumen

Presentamos un caso de cistoadenoma papilar de epidídimo (CPE) en un paciente varón de 44 años de edad con una masa palpable en el escroto derecho. La ecografía (US) y la resonancia magnética (RM) mostraron tres lesiones quísticas adyacentes extratesticulares de paredes gruesas, una con un fino septo parcial interno, de ubicación epididimaria y un diámetro en conjunto de 1 cm x 0,4 cm.

El diagnóstico anatomopatológico realizado luego de su resección quirúrgica fue de cistoadenoma papilar de epidídimo. Éste consiste en un tumor epitelial benigno, muy poco frecuente, que se origina del epitelio ductal eferente. Se presenta preferentemente en el adulto joven y puede ser uni o bilateral (un tercio de los casos), así como también esporádico o hereditario en relación con la enfermedad de von Hippel-Lindau, particularmente en el caso de las lesiones bilaterales. Se diagnostica por palpación y métodos por imágenes, incluyendo la ecografía y la resonancia magnética.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de espacios quísticos con proyecciones papilares internas, revestidas por células claras, que remedan a las del carcinoma renal. La diferenciación entre éste y el cistoadenoma papilar de epidídimo debe hacerse a través de marcadores inmunohistoquímicos. El tratamiento es la exéresis quirúrgica y un posterior seguimiento, ya que, si bien su pronóstico es excelente, se ha descrito su transformación maligna a cistoadenocarcinoma.

**Palabras clave.** Cistoadenoma papilar. Enfermedad de von Hippel-Lindau. Epidídimo.

## Abstract

**Papillary cystadenoma of the epididymis: a case report.** We report a case of papillary cystadenoma of the epididymis (PCE) in a 44-year-old male patient with a palpable right intrascrotal mass. Ultrasound and magnetic resonance imaging showed three extratesticular intraepididymal thick wall-cystic lesions measuring 1.0 x 0.4 cm overall.

After surgical resection, the pathological diagnosis was papillary cystadenoma of epididymis. This is a rare benign epithelial tumor that arises from the efferent duct epithelium. It usually occurs in young adult males and it may be unilateral or bilateral (one third of cases) as well as sporadic or hereditary related to von Hippel-Lindau disease (especially bilateral lesions). The diagnosis is made by physical examination and diagnostic imaging (ultrasound and magnetic resonance imaging). Histologically, it is characterized by cystic spaces with internal papillary projections lined by clear cells similar to those of renal cell carcinoma (RCC). Differentiation between papillary cystadenoma of the epididymis and renal cell carcinoma is made by immunohistochemical markers. Treatment consists in surgical excision and subsequent follow-up, since, and although, its excellent prognosis, malignant transformation have been reported.

**Keywords.** Cystadenoma papillary. Von Hippel-Lindau disease. Epididymis.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de epidídimo son poco frecuentes. El 75% de los casos es benigno y entre ellos se incluyen: tumor adenomatoide (el más frecuente), leiomioma, cistoadenoma seroso no papilar, hemangioma cavernoso y cistoadenoma papilar de epidídimo (CPE). Éste representa el 9% del total y se trata de un tumor de stirpe epitelial, que en el 40% de los casos puede ser bilateral con una fuerte asociación con la enfermedad de von Hippel-Lindau (EVHL). Su origen es controvertido y algunos autores plantean que podría radicar en restos müllerianos del tejido conectivo

entre el epidídimo y el testículo. Si bien se desconoce su histogénesis, hay una tendencia a considerarlo como una diferenciación mülleriana del mesotelio que reviste las tunicas testiculares <sup>(1-4)</sup>.

La historia del CPE se remonta a 1921, cuando Brandt describió un quiste epididimario en una autopsia realizada a un paciente con diagnóstico de lesiones retinales. Éstas fueron reportadas por Lindau y fue él quien también revisó la anatomía patológica de este paciente, describiendo a la lesión epididimaria como "hiper nefroide". En 1956 Sherrick llevó a cabo el primer reporte y desde entonces hasta el año 2010 sólo se han descrito 59 casos en la literatura inglesa <sup>(3-5)</sup>.

<sup>(1)</sup>Médicos especialistas en Diagnóstico por Imágenes, Diagnóstico Médico Oroño, Rosario, Argentina.

<sup>(2)</sup>Médico residente en Diagnóstico por Imágenes, Fundación J. R. Villavicencio, Rosario, Argentina.

<sup>(3)</sup>Médico residente de Anatomía patológica, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina.

<sup>(4)</sup>Médico especialista en Urología, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina. Correspondencia: Dra. Daniela Stoisa - danielastoisah@hotmail.com.

Recibido: octubre 2011; aceptado: noviembre 2011  
Received: october 2011; accepted: november 2011

©SAR

Dada su rareza y la dificultad que representa su diagnóstico diferencial, en este artículo presentamos un caso de CPE y describimos sus características clínicas, radiológicas y patológicas, basándonos en la revisión de la literatura.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente varón de 44 años de edad acudió a la consulta por presentar una tumoración indolora de crecimiento lento, a nivel escrotal derecho, de un año de evolución aproximadamente. A la palpación, la misma era indolora y se ubicaba en la cabeza epididimaria homolateral. Los análisis de laboratorio de sangre, los marcadores tumorales, el examen de orina, la radiografía de tórax y el estudio del resto del aparato genitourinario fueron normales. No hubo evidencia de otros signos de la enfermedad de von Hippel-Lindau.

Se realizó una ecografía (US) escrotal con transductor lineal de alta frecuencia 5.5 - 12 MHz (Equipo Toshiba Xario), que mostró en relación al área palpatoria del paciente, a nivel de la unión de la cabeza con el cuerpo del epidídimo derecho, tres imágenes quísticas adyacentes que en conjunto medían 1 cm x 0,4 cm (dos de 0,3 cm y una de 0,37 cm). Éstas presentaban paredes gruesas y una de ellas tenía finas proyecciones septales parciales internas. No hubo evidencia de vascularización interna en la eco-Doppler color. La túnica albugínea se visualizó intacta, aunque desplazada en sentido caudal por el efecto de masa producido por los quistes previamente descritos. El parénquima testicular se objetivó respetado de ecoestructura granular homogénea (Figs. 1 y 2).

La RM complementaria se realizó en un equipo GE XDX 1.5T con bobina *phased array* de superficie local circunferencial de 5 pulgadas (13 cm), la cual se adaptó a la zona escrotal del paciente. Se colocó una toalla por debajo de las bolsas escrotales y se colocó al pene sobre la pared abdominal. Se realizaron secuencias ponderadas en T1, T2 y T1 con supresión de grasa, tanto antes como después de la administración del material de contraste endovenoso, en los tres planos ortogonales programados de acuerdo al eje mayor testicular. El estudio constató las imágenes quísticas descritas por la US (hipointensas en secuencias ponderadas en T1 y T1 con supresión grasa e hiperintensas en secuencias ponderadas en T2), con paredes gruesas que evidenciaron realce luego del contraste endovenoso. La secuencia ponderada en T2 demostró indemnidad de la línea hipointensa que representa la túnica albugínea así como también del parénquima testicular. Se objetivó contenido líquido intraescrotal homolateral (hipointenso en secuencia ponderada en T1 e hiperintenso en secuencia ponderada en T2) en relación con hidrocele (Figs. 3 y 4).

Se decidió su resección quirúrgica. Primero se procedió a la exploración testicular derecha por vía inguinal y luego, bajo clampeo protegido del cordón esper-

mático, se practicó la escisión de la lesión. La macroscopía visualizó un fragmento de tejido de 2 cm x 1,4 cm x 0,4 cm. Al corte, se destacaron lesiones quísticas de hasta 0,3 cm con superficies blanquecinas rodeadas por tejido indurado rosado. Dado que el informe de anatomía patológica intraoperatoria con impronta citológica y cortes por congelación en criostato indicó lesión quística tipo teratoma, se decidió practicar a continuación una orquiectomía derecha. Se recibió el testículo derecho en formol. Éste medía 5,4 cm x 3 cm x 2,9 cm e incluía un cordón espermático de 5,4 cm x 2,4 cm sin particularidades. Al corte, se observó parénquima testicular rosado con desprendimiento tubular y sin evidencia de lesión.

En los cortes histopatológicos realizados a distintos niveles se observaban tres lesiones quísticas adyacentes entre sí y localizadas en el epidídimo, en contacto con el parénquima testicular. Dos no tenían revestimiento epitelial y la restante mostraba una proliferación epitelial con formación de papilas sin evidencia de transformación maligna (Fig. 5). A nivel testicular se notaban túbulos seminíferos en paro madurativo, predominantemente hasta los espermatoцитos y aisladamente hasta los espermátides (Fig. 6).

No se reconocieron signos de degeneración maligna y el margen de resección fue suficiente. El diagnóstico anatomopatológico final indicó cistoadenoma papilar de epidídimo asociado a testículo con paro madurativo espermatoцитos/espermátide.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El CPE es una tumoración benigna e infrecuente, que puede ocurrir esporádicamente o tener carácter hereditario autonómico dominante cuando se asocia a la EVHL. Se demostró que hasta un 25% de los pacientes con EVHL presenta CPE e inversamente dos tercios de los casos con CPE tienen EVHL<sup>(6)</sup>.

El rango de edad de los pacientes afectados varía entre los 16 y 81 años, aunque suele ocurrir predominantemente entre los 20 y 30 años<sup>(1-3)</sup>. Muy frecuentemente el CPE se descubre de manera incidental durante el examen físico escrotal por otras causas (incluso en pacientes evaluados por EVHL). El CPE sintomático suele manifestarse clínicamente como una induración escrotal indolora y de crecimiento lento, y con menor frecuencia se acompaña de dolor y molestias de localización escrotal. En ocasiones puede descubrirse un nódulo epididimario durante el estudio de un paciente que consulta por infertilidad secundaria a azoospermia obstructiva<sup>(1-3)</sup>.

El CPE puede ser unilateral o bilateral hasta en un 40% de los casos. En la mayoría de los unilaterales no se encuentran otras señales de EVHL, por lo que la lesión probablemente representa una forma menor o abortiva de dicha enfermedad. Por otro lado, los pacientes con CPE bilateral tienen una elevada propensión a desarrollar otros componentes de la EVHL

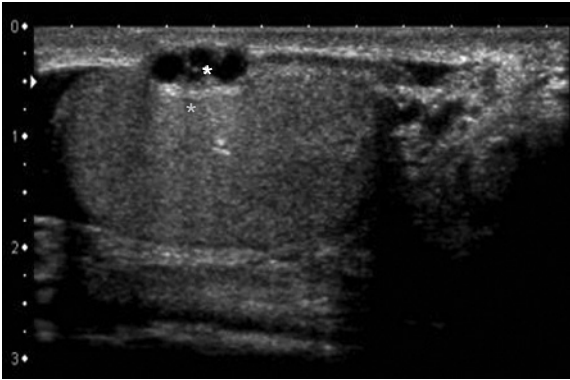


Fig. 1: Corte longitudinal ecográfico del testículo derecho que muestra 3 lesiones anecoicas con refuerzo acústico posterior (quisticas) de paredes gruesas, extratesticulares, en topografía epididimaria homolateral. Una de ellas muestra una fina proyección septal interna (asterisco blanco). El parénquima testicular se visualizó indemne y la túnica albugínea desplazada en sentido inferior (asterisco gris).

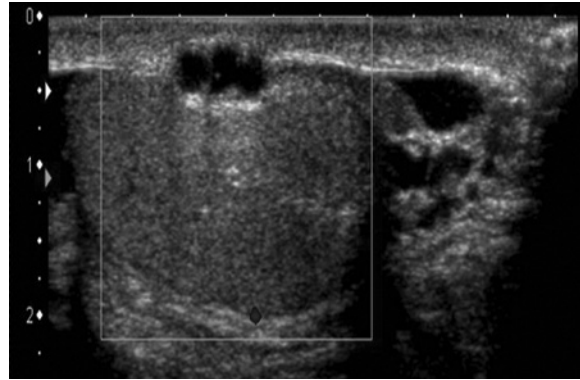
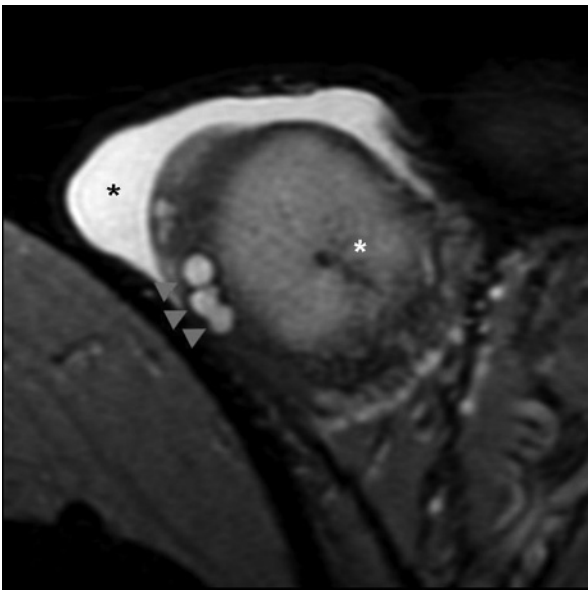


Fig. 2: Corte longitudinal de eco-Doppler color de testículo derecho que mostró vascularización parenquimatosa normal sin evidencia de estructuras vasculares en relación con las lesiones quísticas epididimarias. Objetóense las pequeñas proyecciones papilares internas de una de las lesiones (de ubicación central).

a



b

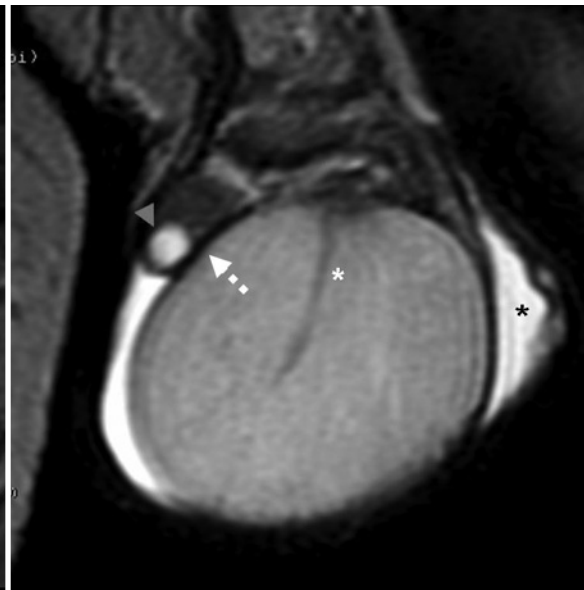


Fig. 3: Secuencias de RM ponderada en T2, cortes axial (a) y coronal (b) de testículo derecho que muestran lesiones quísticas de ubicación epididimaria (cabezas de flechas) con indemnidad tanto parenquimatosa como de la túnica albugínea (flecha blanca) e hidrocele asociado (asteriscos negros). La línea hipointensa intratesticular corresponde al mediastino (asteriscos blancos).

(incluso algunos autores lo consideran patognomónico de ésta) <sup>(1,2,3,6,7,8)</sup>. La EVHL, también llamada angiomatosis cerebro retiniana congénita, incluye hemangioblastomas cerebelosos, retinianos y espinales, feocromocitomas, quistes y tumores de órganos sólidos (entre los que se encuentran el páncreas, los riñones y los epidídimos) <sup>(6)</sup>. En los pacientes con CPE bilateral se debe considerar la realización de un exhaustivo examen en busca de otros indicadores de EVHL, un seguimiento clínico e incluso el pedido de estudios radiológicos y genéticos, aunque en la actualidad no existen al respecto guías estandarizadas <sup>(3)</sup>.

## HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS

Para establecer el diagnóstico de CPE, la ecografía es el método por imágenes de elección. Además, sirve para el control evolutivo posterior y juega un rol importante en la evaluación de las masas escrotales debido a su alta sensibilidad en la identificación de las mismas (cercana al 100%) y a su eficacia diagnóstica (98-100%) para diferenciar si son intra o extratesticulares. Esta distinción es de importancia, ya que la mayoría de las lesiones extratesticulares son benignas (sobre todo las masas quísticas), mientras que la mayor parte de las lesiones intratesticulares son

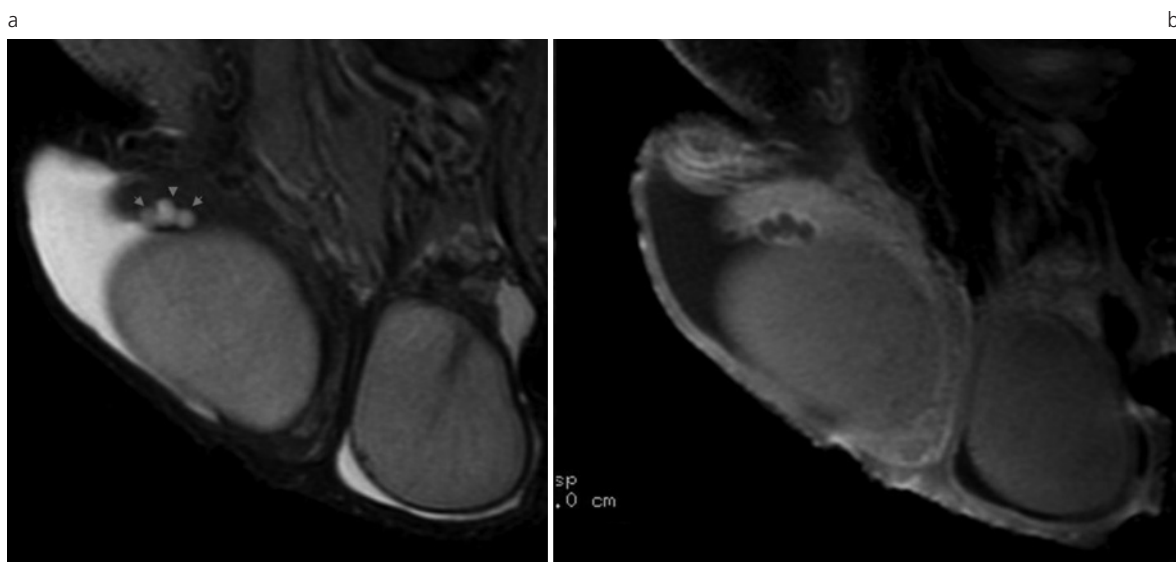


Fig. 4: Secuencias en el plano sagital oblicuo del testículo derecho, (a) ponderadas en T2 y (b) en T1 con supresión grasa posgadolinio, que muestran las lesiones quísticas extratesticulares epididimarias (cabecitas de flechas) con intenso realce parietal.

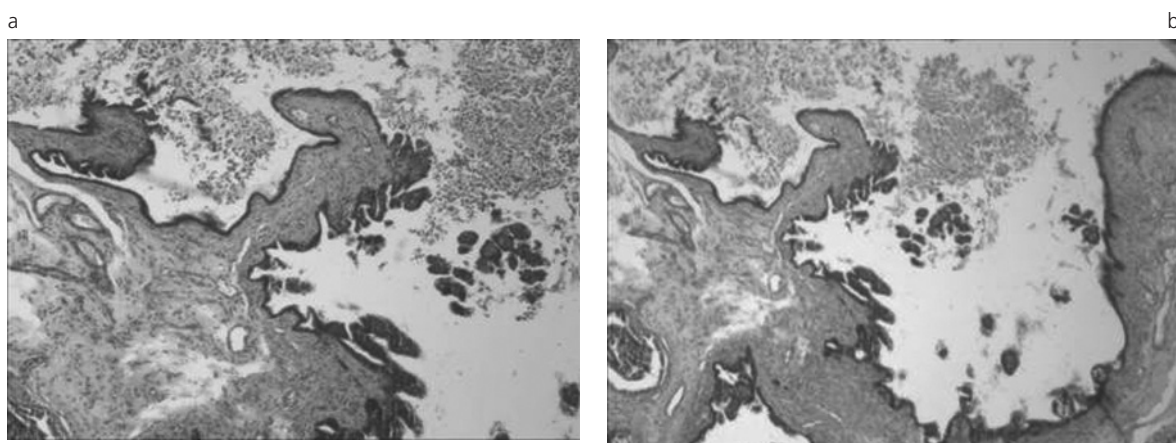


Fig. 5: Dos microfotografías en aumento (a) x 100 y (b) x 400, respectivamente coloreadas con H. & E., que muestran proliferación epitelial con formación de papilas sin evidencias de transformación maligna.

malignas. Muy ocasionalmente la localización ecográfica de una masa resulta dificultosa (la complejidad se evidencia cuando la masa produce efecto de masa, indentando la cápsula y protruyendo hacia el parénquima testicular) <sup>(4,6-8)</sup>.

En el estudio ecográfico los hallazgos van a variar de acuerdo al componente interno que predomine en el CPE (sólido, micro o macroquístico). Así, puede mostrarse como una lesión quística del epidídimo pura o como una lesión quística multilocular con proyecciones papilomatosas internas (hallazgos relacionados habitualmente con patología benigna). También puede presentarse comúnmente como una masa ecogénica de apariencia predominantemente sólida, cuando el CPE se encuentra constituido principalmente por múltiples microquistes. El hallazgo de una

masa sólida extratesticular es inespecífico por US. El CPE puede asociarse a hidrocele y, además, a la dilatación de la rete testis (23% de los casos), que es la causa de la esterilidad (azoospermia obstructiva y oligospermia severa) <sup>(1,6,9)</sup>.

La RM puede ser útil cuando los hallazgos ecográficos son equívocos y, a su vez, puede permitir un diagnóstico más específico en relación con la localización de la masa y la caracterización tisular (proceso inflamatorio, tejido adiposo, fibroso o anomalías vasculares) y del tipo de lesión (colecciones o masas quísticas o sólidas). El CPE se presenta como una masa quística con múltiples septos o nódulos murales, cuya estructura interna puede ser bien demostrada en secuencias ponderadas en T1 luego de la inyección de gadolinio (donde se puede evidenciar realce septal o mural) <sup>(9)</sup>.

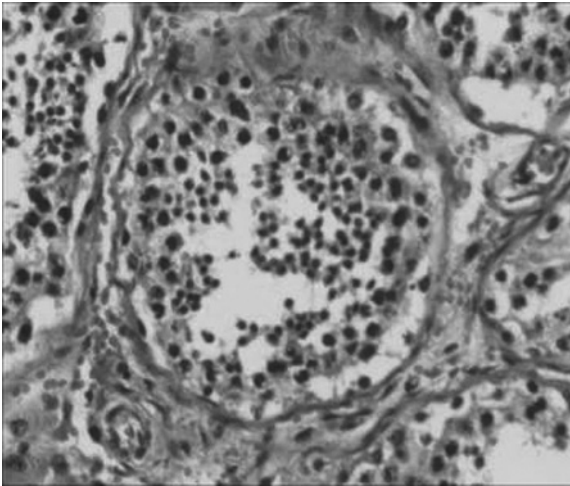


Fig. 6: Microfotografía en aumento x 200, coloreada con H. & E., que muestra túbulos seminíferos en paro madurativo predominantemente hasta los espermatoцитos y aisladamente hasta los espermátides.

## HALLAZGOS PATOLÓGICOS

Si bien macroscópicamente el diámetro del CPE oscila entre 1 cm y 5 cm (más frecuentemente entre 1,5 cm y 2 cm), se han descrito casos de tumores de 0,5 cm hasta 8 cm.

La lesión se origina del epitelio ductal eferente de la cabeza del epidídimo (*globus major epididymis*), pero también se han reportado lesiones de idéntica histología en el cordón espermático sin conexión con el epidídimo. Suelen ser encapsulados o bien circunscritos, de aspecto nodular con componente quístico variable (sólidos, quísticos parciales o completos), amarillentos o pardos, y pueden estar asociados con hidrocele <sup>(1,3,4,6)</sup>.

Microscópicamente las lesiones tienen tres componentes:

- 1) Componente papilar con un fino eje conectivo-vascular central revestido por una capa simple de epitelio columnar o cuboide. Las células se pueden disponer también en túbulos o nidos, y raramente se encuentran cilias. Es característico un citoplasma claro debido a la presencia intracitoplasmática de glicógeno o grasa (lo cual remeda al carcinoma renal de células claras).
- 2) Ductos ectásicos y microquistes revestidos por un epitelio similar al descrito anteriormente.
- 3) Estroma fibroso en el que se pueden observar cambios inflamatorios o degenerativos.

Ninguna lesión mostró signos de atipia celular, estratificación, figuras mitóticas o cuerpos de psamoma <sup>(1-4)</sup>.

Aunque el origen de la lesión ha sido debatido, los estudios de inmunohistoquímica que incluyen positividad para las citoqueratinas de bajo e intermedio peso molecular (CAM 5.2 y AE1/AE3), el antígeno epitelial de membrana (EMA), la vimentina, el alfa 1-antitripsina y alfa 1-antiquimotripsina, y el perfil queratínico CK7 positivo y CK20 negativo, como así también la negatividad CD10 y el antígeno carcinoem-

brionario (CEA), apoyados en los estudios histoquímicos con lectina (el CPE es positivo para aglutininas de soja) y los hallazgos ultraestructurales (presencia de microvellosidades, citoplasma entramado y abundantes tonofibrillas), confirman un origen epitelial a partir de los ductos eferentes del epidídimo <sup>(2-4)</sup>.

## PATOGENIA Y HALLAZGOS MOLECULARES / GENÉTICOS

En 1995 se demostró que las células del CPE esporádico presentaban mutaciones genéticas de la EVHL y en 1998 Leung *et al.* reportaron altos niveles de ARN mensajero con factor de crecimiento endotelial vascular en las células epiteliales del CPE. Esto sería lo que contribuiría no sólo al desarrollo de nuevas estructuras vasculares, sino también a la permeabilidad vascular aumentada y a la acumulación de líquido con la consecuente formación de quistes <sup>(3,10,11)</sup>.

Estudios recientes sugirieron la presencia de lesiones precursoras confinadas a los ductos eferentes de la cabeza del epidídimo en pacientes con EVHL que mostraron una morfología, inmunohistoquímica y genética iguales a las del CPE. Dado que el epidídimo, al igual que el riñón, es de origen mesonéfrico, se cree que un material mesonéfrico mal desarrollado en el tercer mes de la vida fetal jugaría un rol en la patogenia de los tumores asociados a la EVHL, incluyendo al CPE. Así, el cistoadenoma papilar de epidídimo sería considerado como un componente hamartomatoso y no constituiría un componente reactivo ni neoplásico <sup>(9)</sup>. Otro hallazgo clave de estos estudios es el rol de la pérdida del gen de von Hippel-Lindau, que resulta en la sobreexpresión de la proteína angiogénica "factor inducible de hipoxia" <sup>(3,12,13)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con metástasis de carcinomas renales del tipo células claras, dado que la tinción demuestra la presencia de abundante glicógeno y lípidos en las células claras del CPE. Además, los dos muestran arquitectura en quistes, nidos o túbulos, se presentan en la 3ª década de la vida y pueden asociarse con la EVHL. La presencia de CK7 positiva y CD10 negativa permite realizar esta diferenciación, como así también el resultado de los marcadores del carcinoma de células renales (aunque hay que tener en cuenta que los mismos no son específicos).

Además, el CPE debe diferenciarse del adenocarcinoma seroso paratesticular (que presenta atipia y patrón de crecimiento invasor), del mesotelioma papilar paratesticular (que no presenta células claras ni células espermáticas y tiene positividad para calretinina), de los tumores serosos papilares *borderline* (que carecen de células claras y espermáticas, su epitelio es

estratificado y suelen presentar cuerpos de psamoma) y del cistoadenoma seroso no papilar del epidídimo (que carece de arquitectura papilar interna).

Otros diagnósticos diferenciales que deben incluirse son el espermatocelo, el tumor adenomatoide, los lipomas y los fibromas<sup>(1-3)</sup>.

## PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El tratamiento de elección consiste en la escisión quirúrgica de la lesión o en una epididimectomía que respete el parénquima testicular. Si bien la escisión local es habitualmente factible, algunos pacientes requieren orquiepididimectomía.

El seguimiento del paciente debe incluir un estricto control evolutivo posterior, ya que, si bien la evolución del tumor es benigna, se han descrito 2 casos de transformación maligna a cistoadenocarcinoma<sup>(1,2)</sup>.

Además, algunos artículos sugieren que el seguimiento ecográfico sería conveniente, dada la multifocalidad descrita en los cistoadenomas *borderline* ováricos y su similitud con los CPE<sup>(1)</sup>.

## CONCLUSIÓN

El CPE es una rara neoplasia benigna del epidídimo, cuya importancia radica en su frecuente asociación a la EVHL y su similitud morfológica con el carcinoma renal de células claras (del cual debe diferenciarse por métodos inmunohistoquímicos). Se origina en los ductos eferentes de la cabeza del epidídimo, se asocia a un mal desarrollo del mesonefros en la vida fetal y es precedido por lesiones precursoras con las cuales comparte características morfológicas, inmunohistoquímicas y genéticas. Clínicamente suele ser silente y su diagnóstico se realiza a través del examen físico y métodos complementarios, como la US y RM. Requiere tratamiento quirúrgico y control evolutivo posterior no sólo por su asociación con la EVHL, sino también por su probable multifocalidad o eventual transformación maligna.

## Bibliografía

1. Madrigal Rubiales B, Fresno Forcelledo MF, Ablanado Ablanado P. Cistoadenoma papilar de epidídimo. IV-CVHAP 2001 PÓSTER-E-091. IV Congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica. Disponible en (Available at): <http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/POSTER-E/091>. Accedido (Accessed): noviembre 2011.
2. Peyrí Rey E, Casalots Serramia J. Cistoadenoma papilar de epidídimo. Nota clínica. *Actas Urol Esp* 2000; 24:761-3.
3. Odrzywolski KJ, Mukhopadhyay S. Papillary cystadenoma of the epididymis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:630-3.
4. Debnath K, Moirangthem GS, Singh TD. Papillary Cystadenoma of the Epididymis. *Kuwait Med J* 2005; 37:122-4.
5. Sherrick JC. Papillary cystadenoma of the epididymis. *Cancer* 1956; 9:403-7.
6. Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA. From the archives of the AFIP: extratesticular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23:215-40.
7. Stengel JW, Remer EM. Sonography of the scrotum: self-assessment module. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(6 Suppl):S42-5.
8. Stengel JW, Remer EM. Sonography of the scrotum: case-based review. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(6 Suppl):S35-41.
9. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 2007; 27:1239-53.
10. Gilcrease MZ, Schmidt L, Zbar B, Truong L, Rutledge M, Wheeler TM. Somatic von Hippel-Lindau mutation in clear cell papillary cystadenoma of the epididymis. *Hum Pathol* 1995; 26:1341-6.
11. Leung SY, Chan AS, Wong MP, Yuen ST, Fan YW, Chung LP. Expression of vascular endothelial growth factor in von Hippel-Lindau syndrome-associated papillary cystadenoma of the epididymis. *Hum Pathol* 1998; 29:1322-4.
12. Gläsker S, Tran MG, Shively SB, et al. Epididymal cystadenomas and epithelial tumourlets: effects of VHL deficiency on the human epididymis. *J Pathol* 2006; 210:32-41.
13. Mehta GU, Shively SB, Duong H, et al. Progression of epididymal maldevelopment into hamartoma-like neoplasia in VHL disease. *Neoplasia* 2008; 10:1146-53.