

# Hallazgos clínicos y sonográficos asociados a infiltración testicular en pacientes pediátricos con leucemia

## *Clinical and ultrasonographic findings associated with testicular infiltration in pediatric patients with leukemia*

José L. González-Chávez, Edgar Melo-Camacho\* y Edgar G. Lazcano-Rojas

Servicio de Cirugía Pediátrica, Centro Médico Nacional Hospital 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** La infiltración testicular en pacientes pediátricos con leucemia es infrecuente y puede ser confundida con otros padecimientos testiculares. **Objetivo:** Analizar la presencia de características clínicas y radiológicas sugestivas de enfermedad testicular y su asociación histológica con infiltración por leucemia. **Método:** Estudio observacional retrospectivo y analítico que incluyó a los pacientes con diagnóstico de leucemia sometidos a biopsia por sospecha de infiltración testicular. Se analizó la relación con las variables diagnóstico de base, motivo de toma de biopsia, hallazgos ultrasonográficos, etapa del tratamiento, induración, aumento de volumen y dolor, con infiltración a testículo. **Resultados:** Se incluyeron 18 pacientes; de ellos, 11 con microlitiasis, de los cuales solo uno reportado con infiltración (odds ratio: 0.075;  $p = 0.026$ ). No se encontró una asociación entre los hallazgos ultrasonográficos y la presencia de infiltración. Los hallazgos clínicos se asociaron significativamente con biopsias positivas. **Conclusiones:** No se encontró una asociación de riesgo con los hallazgos por ultrasonido, como microlitiasis e imágenes hipocogénicas. La enfermedad testicular clínicamente evidente (incremento de volumen e induración testicular) tiene una asociación estadísticamente significativa con la presencia de infiltración por leucemia.

**Palabras clave:** Leucemia. Infiltración testicular. Enfermedad clínicamente evidente. Microlitiasis. Biopsia de testículo.

### Abstract

**Background:** Testicular infiltration is infrequent in pediatric patients with leukemia and can be confused with other testicular conditions. **Objective:** To analyze the presence of clinical and radiological features suggestive of testicular disease and its histological association with leukemia infiltration. **Method:** Retrospective and analytical observational study that included patients with diagnosis of leukemia who underwent biopsy for suspected testicular infiltration. The relationship with the variables analyzed were diagnosis, reason for taking the biopsy, ultrasound findings, stage of treatment, induration, increased volume and pain, with testicular infiltration. **Results:** Eighteen patients were included; 11 of them with microlithiasis, of which one reported infiltration (odds ratio: 0.075;  $p = 0.026$ ), no association was found between ultrasound findings and the presence of infiltration. Clinical findings were significantly associated with positive biopsies. **Conclusions:** No risk association was found with the ultrasound findings such as microlithiasis and hypoechoic imaging. The clinically evident testicular disease (testicular enlargement and testicular induration) has a significant statistic association with the presence of leukemia infiltration.

**Keywords:** Leukemia. Testicular involvement. Overt testicular disease. Microlithiasis. Testicular biopsy.

#### \*Correspondencia:

Edgar Melo-Camacho

E-mail: edgarmelocamacho@hotmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-01-2022

Fecha de aceptación: 10-10-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000004

Cir Cir. 2023;91(5):698-702

Contents available at PubMed

[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)

## Introducción

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad oncológica más frecuente en la infancia; representa alrededor del 30% de los casos de cáncer en niños. En las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes con leucemia ha mejorado drásticamente, con índices de curación por arriba del 80%<sup>1</sup>. Pese a la mejoría de los resultados con el tratamiento, la recaída por leucemia continúa siendo un problema. Dependiendo del sitio y el momento de la recaída, el tratamiento puede tener mejores o peores resultados. En el caso de las recaídas al sistema nervioso central o al testículo, el pronóstico es mejor que en la recaída a la médula, siendo esta última la más frecuente<sup>2</sup>.

Clásicamente se ha considerado al testículo como un órgano «santuario» debido a que su barrera hematotesticular ocasiona una pobre penetración de los medicamentos. En la recaída al testículo, la enfermedad suele ser localizada en los espacios intersticiales, mientras que en casos avanzados la infiltración puede abarcar los túbulos seminíferos<sup>3</sup>. La fisiopatología de la infiltración testicular es controversial; actualmente se cree que diversos factores testiculares pueden controlar la penetración y la proliferación de linfoblastos, lo cual, aunado a la pobre penetración de los fármacos citotóxicos, podría condicionar la permanencia de células latentes que ocasionarían la recaída<sup>4</sup>.

La enfermedad testicular clínicamente demostrable suele manifestarse por un incremento de volumen testicular indoloro, que es infrecuente al diagnóstico y ocurre en el 2% de los casos, mientras que la infiltración oculta puede diagnosticarse por biopsia hasta en el 25% de los diagnósticos nuevos<sup>5,6</sup>. Sin embargo, debido a las tasas significantes de falsos negativos, no se recomienda la biopsia testicular de rutina durante la inducción, el mantenimiento ni al final del tratamiento<sup>7</sup>.

En el intento de disminuir la cantidad de falsos negativos y el número de biopsias innecesarias, la infiltración oculta en el testículo se ha tratado de diagnosticar por estudios de imagen, como el ultrasonido, el cual no ha conseguido evidencia de una sensibilidad diagnóstica adecuada<sup>8</sup>, en gran medida porque los hallazgos ultrasonográficos son inespecíficos, reportando incremento de volumen, lesiones hipoecoicas focales o difusas que pueden ser homogéneas, e incluso una apariencia similar a una neoplasia testicular primaria, orquitis, torsión testicular u otros trastornos infiltrativos, como linfoma o

sarcoidosis<sup>9</sup>. Dorbeker-Azcona et al.<sup>10</sup>, en un estudio realizado en México, destacan una pobre correlación de los ultrasonidos positivos para infiltración con los resultados encontrados en la biopsia por aspiración con aguja fina.

A continuación analizamos la presencia de características clínicas y los hallazgos ultrasonográficos que comúnmente se consideran sugestivos de enfermedad testicular y su asociación con los reportes histológicos de infiltración por leucemia obtenidos por biopsias incisionales.

## Método

El presente es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico, con diseño de tipo casos y controles, que incluyó a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica o mieloblástica aguda que fueron sometidos a biopsia de testículo para descartar infiltración. Se obtuvo el registro clínico de todas las biopsias de testículo realizadas en nuestro nosocomio entre junio de 2015 y marzo de 2021, y se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Se analizaron de manera descriptiva las variables diagnóstico de base, motivo de toma de biopsia, hallazgos ultrasonográficos y etapa del tratamiento, y se realizó un análisis de tipo casos y controles en el que se definieron como casos aquellos pacientes que presentaron infiltración leucémica en el parénquima testicular y como controles aquellos cuya biopsia emitió un resultado negativo. Se contemplaron como factores de exposición cada una de las siguientes variables: presencia de microlitiasis testicular, aumento de volumen, induración y dolor testicular; y su asociación con resultado positivo por histología para infiltración por leucemia. Se utilizó como herramienta estadística el *software* IBM SPSS Statistics 25.

## Resultados

Se obtuvo un total de 21 pacientes, de los cuales se incluyeron 18 y se excluyeron 2 (por falta de expediente completo y por antecedente de neoplasia testicular). Del total de los incluidos, 14 (77.6%) fueron leucemia linfoblástica aguda de células T, 1 (5.6%) leucemia linfoblástica bifenotípica, 1 (5.6%) leucemia linfoblástica de células b, 1 (5.6%) leucemia mielóide M4 y 1 (5.6%) leucemia mielóide M3 (Fig. 1). Doce (66%) se encontraba en fase de inducción, 3 (16.7%) en fase de mantenimiento y 3 (16.7%) en vigilancia (Fig. 2). Los motivos de solicitud de biopsia fueron

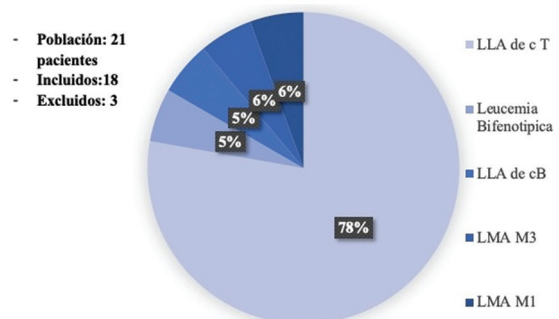
**Tabla 1. Resultados de las variables con el modelo de casos y controles**

Hallazgos	Número de casos	Casos positivos a infiltración	OR	IC 95%	p
Dolor	2	0	1.45	1.045-2.02	0.32
Aumento de volumen	3	3	7.5	2.06-27.25	0.002
Induración	4	4	14	2.11-92.54	< 0.001
Microlitiasis	11	1	0.075	0.006-0.954	0.026
Imágenes Hipoecogénicas	8	3	2.4	0.29-19.78	0.41

aumento de tamaño testicular en 1 (5.6%), dolor testicular en 2 (11.1%), induración testicular en 1 (5.6%), ultrasonido sugestivo de infiltración en 6 (33.3%) y microlitiasis aislada por ultrasonido en 8 (44,4%) (Fig. 3). En el estudio analítico de las variables con modelo de casos y controles se encontró un total de 11 pacientes con microlitiasis testicular, de los cuales uno presentó infiltración por leucemia, obteniendo una razón de momios (OR, *odds ratio*) de 0.075 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.006-0.954;  $\chi^2 = 4.92$ ;  $p = 0.026$ ). Para los pacientes con aumento de volumen ( $n = 3$ ), todos presentaron infiltración por leucemia (OR: 7.5; IC95%: 2.065-27.25;  $\chi^2 = 9.36$ ;  $p = 0.002$ ). Se encontraron resultados similares para los pacientes con induración, ya que de los cuatro con este hallazgo clínico ninguno presentó biopsia negativa (OR: 14.0; IC95%: 2.11-92.5;  $\chi^2 = 13.37$ ;  $p < 0.001$ ). Con respecto al dolor testicular y la presencia de imágenes hipoecogénicas por ultrasonido, no se encontraron resultados estadísticamente significativos (Tabla 1).

### Discusión

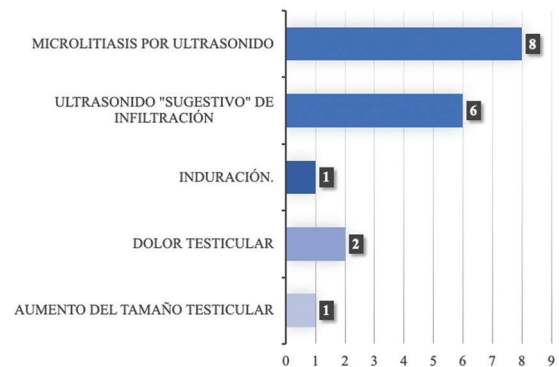
El tratamiento específico para el manejo de la afección testicular por leucemia ha sido motivo de discusión en múltiples publicaciones. De forma habitual, una terapia óptima para la recaída en el testículo incluye el uso sistémico de quimioterapia y radioterapia local con dosis de 2400 cGy a ambos testículos<sup>11</sup>. Con la llegada de nuevos esquemas de tratamiento en la década de 1970, como el uso de altas dosis de metotrexato, el riesgo de recaída al testículo ha disminuido de forma significativa, de tal forma que con los esquemas actuales la incidencia ha declinado hasta cerca del 5%<sup>12,13</sup>. Estos hallazgos nos han llevado a omitir la irradiación dirigida al testículo para los pacientes con leucemia testicular al diagnóstico de la enfermedad en quienes se recibió una quimioterapia



**Figura 1. Tipo de leucemia en la población estudiada.**



**Figura 2. Fase de tratamiento en la población estudiada.**



**Figura 3. Motivos de solicitud de biopsia testicular.**

intensiva, siempre y cuando carecieran de enfermedad testicular evidente al término de la inducción a la remisión<sup>6,14</sup>.

Es imprescindible remarcar que, en la actualidad, los resultados del tratamiento y el pronóstico para los pacientes con enfermedad testicular oculta, comparados con aquellos con recaída aislada evidente, han demostrado ser similares, y por esta razón las biopsias de testículo para documentar una enfermedad oculta durante el periodo de tratamiento o al final de este han caído en desuso<sup>15</sup>.

Con el objetivo de disminuir las biopsias de testículo se ha implementado el uso de estudios de imagen para establecer una correlación con la presencia de la enfermedad, pero no se encuentran bien definidos los hallazgos radiológicos que se relacionen significativamente con infiltración leucémica en el parénquima testicular, lo que lleva a muchos radiólogos a emitir reportes basándose en su experiencia personal. Dentro de los hallazgos que comúnmente se correlacionan con malignidad se encuentra la microlitiasis testicular, en gran medida debido a su asociación con neoplasias de células germinales<sup>16,17</sup>, que se caracterizan por lesiones focales ecogénicas múltiples menores de 3 mm de diámetro que pueden estar focalizadas o difusas y se encuentran limitadas a los testículos, siendo en general asintomáticas<sup>18</sup>. En nuestra serie se decidió analizar los hallazgos específicos, ya fueran clínicos o radiológicos, como factores de exposición para realizar la comparación con el resultado de biopsias insicionales, en contraste con lo realizado por Dorbeker-Azcona et al.<sup>10</sup>, quienes realizaron una comparación de los ultrasonidos determinados positivos y los pacientes con sospecha clínica con la presencia de infiltración según lo reportado en las biopsias. En nuestro estudio se encontró, contrario a lo que se esperaba, un riesgo incluso menor de presentar infiltración por leucemia en aquellos pacientes con microlitiasis (OR: 0.075; IC95%: 0.006-0.954;  $\chi^2 = 4.92$ ;  $p = 0.026$ ). Para aquellos pacientes en los que se encontraron imágenes hipoecogénicas mal definidas dentro del parénquima testicular se encontró una asociación de riesgo positiva, con una OR de 2.4, pero sin significancia estadística (IC95%: 0.29-19.78;  $p = 0.41$ ), probablemente debido al limitado número de pacientes en este estudio. Similar a lo que reportan Klein et al.<sup>8</sup>, no se ha conseguido una sensibilidad adecuada para el diagnóstico por ultrasonido de infiltración testicular por leucemia.

Teniendo en cuenta que el diagnóstico de la enfermedad oculta no ha demostrado una mejoría en la

sobrevida de los pacientes, en este estudio se analizó también la correlación que guardan las características clínicas de la enfermedad evidente, como el incremento de volumen y la induración, encontrando para cada una de ellas una fuerte asociación con infiltración por leucemia (aumento de volumen, OR: 7.5 y  $p = 0.002$ ; induración, OR: 14.0 y  $p < 0.001$ ). A pesar de que la infiltración por leucemia se presenta generalmente asintomática, se decidió analizar la relación del dolor en el testículo con la presencia de infiltración, encontrando una OR de 2.4 veces mayor riesgo (IC95%: 1.045-2.02;  $p = 0.32$ ).

## Conclusiones

La enfermedad clínicamente evidente con sintomatología como incremento de volumen e induración tiene una fuerte asociación, estadísticamente significativa, con la presencia de infiltración por leucemia. La microlitiasis no es un hallazgo sugestivo de infiltración por leucemia.

La presencia de imágenes hipoecogénicas por ultrasonido, así como el dolor en el testículo, aparentan tener una relación positiva con la presencia de leucemia en el testículo; sin embargo, hacen falta más estudios para demostrar dicha aseveración.

En la actualidad no se cuenta con un estudio de diagnóstico no invasivo para infiltración testicular, posiblemente a falta de estudios de asociación de hallazgos específicos por imagen con esta afección.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del

Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

1. Marwaha R, Trehan A, Bansal D, Kulkarni K. Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: the challenges and lessons. *Indian J Cancer*. 2010;47:134.
2. Kaplan JA. Leukemia in children. *Pediatr Rev*. 2019;40:319-31.
3. Kuo TT, Tschang TP, Chu JY. Testicular relapse in childhood acute lymphocytic leukemia during bone marrow remission. *Cancer*. 1976;38:2604-12.
4. Banavali S, Shama G, Bhagwat R, Pai S, Kurkure P, Nair C, et al. Isolated testicular relapse in acute lymphoblastic leukemia — effective treatment with the modified CCG-112 protocol. *Indian J Cancer*. 2005;42:65.
5. Kim Tae H, Brynes Russell K, Lui V-S, Hargreaves HK, Hawkins HK, Woodard J, et al. Pretreatment testicular biopsy in childhood acute lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 1981;318:657-8.
6. Hijjiya N, Liu W, Sandlund JT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia*. 2005;19:1399-403.
7. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman L. Principles and practice of pediatric oncology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 2150-5. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1473212>
8. Klein EA, Kay R, Norris DG, George CR, Richmond B. Noninvasive testicular screening in childhood leukemia. *J Urol*. 1986;136:864-6.
9. Lupetin AR, King W, Rich P, Lederman RB. The ultrasound diagnosis of testicular leukemia. *Ultrasound Med Biol*. 1983;(Suppl 2):423-6.
10. Dorbeker-Azcona R, Cárdenas-Cardos R, Braun-Roth G, Morales-Hernández E. Diagnóstico de infiltración testicular por medio de biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con leucemia aguda. *Gac Mex Oncol*. 2009;8:69-74.
11. Steinfeld AD. Radiation therapy in the treatment of leukemic infiltrates of the testes. *radiology*. 1976;120:681-2.
12. Hustu HO, Aur RJA. Extramedullary leukaemia. *Clin Haematol*. 1978;7:313-37.
13. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, Henley P, Leiper A, Webb D, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;123:396-405.
14. Pui C-H. Is testicular irradiation necessary for patients with acute lymphoblastic leukemia and testicular relapse? *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26977.
15. Nachman J, Palmer NF, Sather HN, Bleyer WA, Coccia PF, Lukens JN, et al. Open-wedge testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence on outcome — a report from Children's Cancer Study Group. *Blood*. 1990;75:1051-5.
16. Cooper ML, Kaefer M, Fan R, Rink RC, Jennings SG, Karmazyn B. Testicular microlithiasis in children and associated testicular cancer. *Radiology*. 2014;270:857-63.
17. Yee WS, Kim YS, Kim SJ, Choi JB, Kim SI, Ahn HS. Testicular microlithiasis: prevalence and clinical significance in a population referred for scrotal ultrasonography. *Korean J Urol*. 2011;52:172.
18. Yesil S, Tanyildiz HG, Sahin G. How should we monitor boys with testicular microlithiasis? *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33:171-7.