



Universidad del sureste

Biología del desarrollo

Medico a cargo de la materia: marco gordillo

Investigación documental

Alumno: Noé Agustín Nájera Zambrano

Medicina humana

Un animal knockout es un animal modificado por ingeniería genética para que uno o más de sus genes estén inactivados mediante una técnica llamada bloqueo de genes.

Su propósito es comprender el papel de un gen que ha sido secuenciado pero del que se desconoce su función o se conoce de forma incompleta. Inactivando el gen y estudiando las diferencias que presenta el animal afectado, los investigadores pueden inferir la probable función de ese gen.

El animal es el organismo modelo más próximo a los seres humanos en los que esta técnica se puede realizar con facilidad, de modo que es el sujeto favorito de los experimentos de noqueo, especialmente cuando se plantean cuestiones genéticas relacionadas con la fisiología humana.

El primer ratón knockout fue producido por Mario R. Capecchi, Martin Evans y Oliver Smithies en 1987–1989,¹ obteniendo por tal logro el Premio Nobel de Medicina en 2007. Varios aspectos de esta tecnología están bajo patente de la división Lexicon genetics de Lexicon Pharmaceuticals. Los diferentes métodos para generar ratones knockout están en su mayoría patentados en Estados Unidos. Los ratones obtenidos con estos métodos también pueden ser patentados en muchos países, entre estos también los Estados Unidos.

USO

Noquear la actividad de un gen proporciona información sobre la tarea normal de ese gen. Los seres humanos comparten muchos genes con el ratón. Por tanto, observar las características de un ratón knockout proporciona información que se puede utilizar para comprender mejor cómo un gen semejante puede provocar o contribuir a la aparición de enfermedades en humanos.

Algunos ejemplos de investigaciones en las que los ratones KO han sido útiles serían el estudio y la modelización de diferentes tipos de cáncer, obesidad, enfermedades del corazón, diabetes, artritis, toxicomanías, ansiedad, envejecimiento y Parkinson. Los ratones knockout también ofrecen un contexto científico y biológico en el que se pueden desarrollar y probar fármacos y otras terapias.

Muchos de estos ratones modelo reciben el nombre del gen que se ha inactivado en ellos. Por ejemplo, el ratón KO p53 recibe este nombre por el gen p53, que codifica una proteína que normalmente suprime el crecimiento de tumores deteniendo la división celular. Los seres humanos que nacen con mutaciones que inactivan este gen padecen el Síndrome de Li-Fraumeni, una afección que aumenta dramáticamente el riesgo de desarrollar tumores óseos, cáncer de mama y hemopatías malignas en edad temprana. Otros modelos reciben nombres, a veces ingeniosos y creativos, de acuerdo con sus características físicas o comportamiento. Por ejemplo, "Methuselah" (matusalén) es un ratón KO diseñado para aumentar la longevidad (aunque existe el gen Methuselah) mientras que "Frantic" (espitado) es un modelo útil para estudiar los trastornos de ansiedad.

La inmunocitoquímica es de gran utilidad para la diferenciación de lesiones benignas y malignas mediante la utilización de anticuerpos específicos que diferencian las células según su origen.

La información aportada por este estudio permite implementar la citología de botón en base líquida para la realización de inmunocitoquímica en los marcadores que fueron evaluables y en los que se encontró concordancia con respecto a la citología en bloque celular. Además, invita a continuar en la búsqueda de conocimiento aportando datos a futuros estudios en esta línea de investigación.

Las células madre y los productos derivados presentan un enorme potencial para los tratamientos médicos nuevos. Aprende sobre los tipos de células madre, los usos actuales y posibles, cuestiones éticas y el estado de la investigación y la práctica.

¿Qué son las células madres?

Las células madre son la materia prima del cuerpo; a partir de ellas se generan todas las demás células con funciones especializadas. Bajo las condiciones adecuadas en el cuerpo o en un laboratorio, las células madre se dividen para formar más células llamadas células hijas.

Estas células hijas se convierten en nuevas células madre (autorrenovación) o en células especializadas (diferenciación) con una función más específica, como células sanguíneas, células cerebrales, células del músculo cardíaco o células óseas. Ninguna otra célula del cuerpo tiene la capacidad natural de generar nuevos tipos de células.

¿Por qué hay tanto interés en las células madre?

Los investigadores y los médicos esperan que los estudios con células madre puedan ayudar a lo siguiente:

- Aumentar la comprensión sobre cómo ocurren las enfermedades. Al observar la maduración de células madre hasta formar células de los huesos, el músculo cardíaco, los nervios y otros órganos y tejidos, los investigadores y los médicos pueden comprender mejor cómo se desarrollan las enfermedades y las afecciones.

- Generar células sanas para reemplazar las células enfermas (medicina regenerativa). Las células madre pueden ser orientadas para convertirse en células específicas que pueden utilizarse para regenerar y reparar tejidos enfermos o dañados en las personas.

Las personas que podrían beneficiarse de las terapias con células madre incluyen aquellas con lesiones de la médula espinal, diabetes tipo 1, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, quemaduras, cáncer y osteoartritis.

Las células madre pueden tener el potencial de crecer hasta convertirse en tejido nuevo para su uso en trasplantes y medicina regenerativa. Los investigadores continúan ampliando el conocimiento sobre células madre y sus aplicaciones en la medicina regenerativa y de trasplante.

- Probar nuevos medicamentos en cuanto a seguridad y eficacia. Antes de usar medicamentos experimentales en personas, los investigadores pueden usar algunos tipos de células madre para probar la seguridad y calidad de los medicamentos. Es muy probable que este tipo de pruebas tenga un impacto directo en el desarrollo de fármacos, en primer lugar para las pruebas de toxicidad cardíaca.

Entre las nuevas áreas de estudio se encuentra la efectividad del uso de células madre humanas que han sido programadas en células específicas de tejido para probar nuevos medicamentos. Para que las pruebas de los nuevos medicamentos sean precisas, las células deben ser programadas para que adquieran las propiedades del tipo de células a las que se dirige el medicamento. Se siguen estudiando técnicas para programar células en tipos de células específicas.

Por ejemplo, se pueden generar células nerviosas para probar un nuevo medicamento para una enfermedad nerviosa. Las pruebas podrían mostrar si el nuevo medicamento tuvo algún efecto sobre las células y si las células fueron dañadas.

¿De dónde provienen las células madre?

Los investigadores han descubierto varias fuentes de células madre:

- Células madre embrionarias. Estas células madre provienen de embriones que tienen de tres a cinco días de vida. En esta etapa, un embrión se llama blastocisto y tiene alrededor de 150 células.

Estas son células madre pluripotentes, lo que significa que pueden dividirse en más células madre o pueden convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo. Esta versatilidad permite que las células madre embrionarias se utilicen para regenerar o reparar tejidos y órganos enfermos.

- Células madre adultas. Estas células madre se encuentran en pequeñas cantidades en la mayoría de los tejidos adultos, como la médula ósea o la grasa. En comparación con las células madre embrionarias, las células madre adultas tienen una capacidad más limitada para generar diferentes células del cuerpo.

Hasta hace poco, los investigadores pensaban que las células madre adultas solo podían crear tipos de células similares. Por ejemplo, los investigadores pensaban que las células madre que residen en la médula ósea podían generar solo células sanguíneas.

Sin embargo, la evidencia emergente sugiere que las células madre adultas pueden crear diferentes tipos de células. Por ejemplo, las células madre de la médula ósea podrían crear células óseas o del músculo cardíaco.

Esta investigación ha llevado a la realización de ensayos clínicos tempranos para probar la utilidad y la seguridad en las personas. Por ejemplo, actualmente se están probando células madre adultas en personas con enfermedades neurológicas o cardíacas.

- Células adultas modificadas para que tengan las propiedades de las células madre embrionarias (células madre pluripotentes inducidas). Los científicos han transformado satisfactoriamente las células adultas normales en células madre mediante la reprogramación genética. Al modificar los genes de las células adultas, los investigadores pueden reprogramar las células para que actúen de manera similar a las células madre embrionarias.

Con esta nueva técnica los investigadores pueden utilizar células reprogramadas en lugar de células madre embrionarias y prevenir el rechazo del sistema inmunológico a las nuevas células madre. Sin embargo, los científicos aún no saben si el uso de células adultas modificadas causará efectos adversos en los humanos.

Los investigadores han podido tomar células comunes del tejido conectivo y reprogramarlas para que se conviertan en células cardíacas funcionales. En estudios, los animales con insuficiencia cardíaca que fueron inyectados con nuevas células cardíacas presentaron una mejora en la función cardíaca y en el tiempo de supervivencia.

- Células madre perinatales. Los investigadores han descubierto células madre en el líquido amniótico, así como en la sangre del cordón umbilical. Estas células madre también tienen la capacidad de convertirse en células especializadas.

El líquido amniótico llena la bolsa que rodea y protege al feto en desarrollo en el útero. Los investigadores han identificado células madre en muestras de líquido amniótico extraídas de mujeres embarazadas para detectar anomalías, un procedimiento llamado amniocentesis.

Se necesitan más estudios sobre las células madre del líquido amniótico para comprender su potencial.

¿De dónde vienen estos embriones?

Los embriones que se utilizan en la investigación de células madre embrionarias provienen de óvulos que fueron fertilizados en clínicas de fertilización in vitro pero que nunca fueron implantados en el útero de una mujer. Las células madre son donadas con el consentimiento informado de los donantes. Las células madre pueden vivir y crecer en soluciones especiales en tubos de ensayo o placas de Petri en los laboratorios.

¿Por qué los investigadores no pueden usar células madre adultas?

Aunque la investigación sobre células madre adultas es prometedora, las células madre adultas podrían no ser tan versátiles y duraderas como las células madre embrionarias. Es posible que las células madre adultas no puedan ser manipuladas para producir todo tipo de células, lo que limita la forma en que las células madre adultas pueden ser utilizadas para tratar enfermedades.

Las células madre adultas también son más propensas a tener alteraciones debido a peligros ambientales, tales como toxinas, o por errores adquiridos por las células durante la replicación. Sin embargo, los investigadores han descubierto que las células madre adultas son más adaptables de lo que se pensaba al principio.

¿Qué son las líneas de células madre y por qué los investigadores quieren usarlas?

Una línea de células madre es un grupo de células que provienen de una sola célula madre original y se cultivan en un laboratorio. Las células de una línea de células madre siguen creciendo pero no se diferencian en células especializadas. Idealmente, permanecen libres de defectos genéticos y continúan creando más células madre. Pueden tomarse grupos de células de una línea de células madre y congelarse para su almacenamiento o compartirlos con otros investigadores.

¿Qué es la terapia con células madre (medicina regenerativa) y cómo funciona?

La terapia con células madre, también conocida como medicina regenerativa, promueve la reparación de tejidos enfermos, disfuncionales o lesionados utilizando células madre o sus derivados. Es el próximo capítulo en el trasplante de órganos y utiliza células en lugar de órganos de donantes, cuyo suministro es limitado.

Los investigadores cultivan células madre en un laboratorio. Estas células madre se manipulan para especializarse en tipos específicos de células, como células del músculo cardíaco, células sanguíneas o células nerviosas.

Las células especializadas luego pueden ser implantadas en una persona. Por ejemplo, si la persona tiene enfermedad cardíaca, las células podrían inyectarse

en el músculo cardíaco. Las células sanas del músculo cardíaco trasplantadas podrían entonces contribuir a reparar el músculo cardíaco defectuoso.

Los investigadores ya han demostrado que las células adultas de médula ósea guiadas para convertirse en células similares a las del corazón pueden reparar el tejido cardíaco en las personas, y hay más investigación en curso.

¿Ya se utilizaron células madre para tratar enfermedades?

Sí. Los médicos han realizado trasplantes de células madre, también conocidos como trasplantes de médula ósea. En estos trasplantes, las células madre reemplazan a las células dañadas por la quimioterapia o la enfermedad o sirven como una forma en que el sistema inmunológico del donante combate ciertos tipos de cáncer y enfermedades relacionadas con la sangre, como la leucemia, el linfoma, el neuroblastoma y el mieloma múltiple. Estos trasplantes utilizan células madre adultas o sangre del cordón umbilical.

Los investigadores están probando células madre adultas para tratar otras condiciones, que incluyen diversas enfermedades degenerativas tales como la insuficiencia cardíaca.

¿Cuáles son los posibles problemas al usar células madre embrionarias en los seres humanos?

Para que las células madre embrionarias sean útiles en las personas, los investigadores deben estar seguros de que las células madre se diferenciarán en los tipos específicos de células deseadas.

Los investigadores han descubierto formas de orientar a las células madre para que se conviertan en tipos específicos de células, por ejemplo, orientar células madre embrionarias para que se conviertan en células del corazón. Se están llevando a cabo investigaciones en esta área.

Las células madre embrionarias también pueden crecer de forma irregular o especializarse en diferentes tipos de células espontáneamente. Los investigadores están estudiando cómo controlar el crecimiento y la diferenciación de las células madre embrionarias.

Las células madre embrionarias también pueden desencadenar una respuesta inmunitaria en la que el cuerpo del receptor ataca a las células madre como si fuesen invasores extraños. Las células madre también pueden no funcionar normalmente, con consecuencias desconocidas. Los investigadores continúan estudiando cómo evitar estas posibles complicaciones.

¿Qué es la clonación terapéutica y qué beneficios podría ofrecer?

La clonación terapéutica, también llamada transferencia nuclear de células somáticas, es una técnica para crear células madre versátiles e independientes de los óvulos fertilizados. En esta técnica, el núcleo, que contiene el material

genético, se extrae de un óvulo no fertilizado. El núcleo también se extrae de la célula de un donante.

Este núcleo de donante se inyecta en el óvulo, reemplazando al núcleo que fue extraído, en un proceso llamado transferencia nuclear. El huevo se divide y pronto forma un blastocisto. Este proceso crea una línea de células madre que es genéticamente idéntica a las células del donante: en esencia, un clon.

Algunos investigadores creen que las células madre derivadas de la clonación terapéutica pueden ofrecer beneficios respecto de las de los óvulos fertilizados, porque es menos probable que las células clonadas sean rechazadas una vez trasplantadas de nuevo al donante y pueden permitir que los investigadores vean exactamente cómo se desarrolla una enfermedad.

¿Ha sido beneficiosa la clonación terapéutica en las personas?

No. Los investigadores no han podido realizar con éxito la clonación terapéutica con seres humanos a pesar del éxito en otras especies.

Sin embargo, en estudios recientes, los investigadores han creado células madre pluripotentes humanas al modificar el proceso de clonación terapéutica. Los investigadores continúan estudiando el potencial de la clonación terapéutica en las personas.

Que son los terocarcinomas

Tipo de cáncer de células germinales que, por lo general, se forma en los testículos.

Clasificación

Se han propuesto cuantiosos sistemas de clasificación para tumores de células germinativas de los testículos. La clasificación por tipo histológico ha probado ser la más útil en relación con el tratamiento. Las dos principales divisiones son seminoma y tumores de células germinativas no séminomatosas (NSGCT), que incluyen tumores embrionarios, teratoma, coriocarcinoma y tumores mixtos.

Patología

Seminomas (35%)

Se han descrito tres subtipos histológicos de seminomas puros. Sin embargo, etapa por etapa, no hay significancia pronóstica para cualesquiera de estos subtipos. El seminoma clásico representa 85% de todos los seminomas y es más común entre los 30 y 40 años de edad. En el aspecto macroscópico, se observan nódulos grises

unidos. Bajo el microscopio, se observan hojas de un solo tono de células grandes con citoplasma claro y núcleos con tinción densa. Es notorio que los elementos sincitiotrofoblásticos se vean en 10 a 15% de los casos, una incidencia que corresponde de manera aproximada a la de producción de hCG en seminomas.

El anaplásico representa 5 a 10% de todos los seminomas. Su diagnóstico requiere la presencia de tres o más mitosis por campo de gran aumento, y las células muestran un grado más elevado de pleomorfismo nuclear que los tipos clásicos. El seminomaanaplásico tiende a presentarse en una etapa más elevada que la variedad clásica. Sin embargo, cuando la etapa se toma en consideración, este subtipo no conlleva peor pronóstico.

El espermatocítico representa 5 a 10% de todos los seminomas. Bajo el microscopio, las células tienen tamaños diferentes y se caracterizan por citoplasma con tinción densa y núcleos redondos que contienen cromatina condensada. Más de la mitad de los pacientes con seminomaespermatocítico son mayores de 50 años.

Carcinoma de células embrionarias (20%)

Dos variantes de carcinoma de células embrionarias son comunes: el tipo adulto y el tipo infantil o tumor de saco vitelino (también denominado tumor de seno endodérmico). La estructura histológica de la variante adulta muestra marcado pleomorfismo y bordes celulares indistintos. Las figuras mitóticas y las células gigantes son comunes. Las células pueden organizarse en hojas, cordones, glándulas o estructuras papilares. La hemorragia extensa y la necrosis se pueden observar sin microscopio.

La variante infantil, o tumor de saco vitelino, es el tumor testicular más común de lactantes y niños. Cuando se ven en adultos, suele ser de tipos histológicos mezclados, que tal vez sean responsables de la producción de AFP en esos tumores. Bajo el microscopio, las células muestran citoplasma vacuolado secundario a depósito de grasa y glucógeno y están organizadas en una red laxa de grandes espacios quísticos intercalados. Suelen verse cuerpos embrioides, que

tienen el aspecto de embriones de 1 a 2 semanas de edad que constan de una cavidad rodeada por sincitio y citotrofoblastos.

Teratomas (5%)

Pueden verse en niños y en adultos. Contienen más de una capa de células germinativas en varias etapas de maduración y diferenciación. En el aspecto macroscópico, cada tumor es lobulado y contiene quistes de tamaño variable llenos con material gelatinoso o mucinoso. El teratoma maduro puede tener elementos que parecen estructuras benignas derivadas de ectodermo, mesodermo y endodermo, mientras que el teratoma inmaduro consta de tejido primitivo indiferenciado. En contraste con su contraparte ovárica, el teratoma maduro de los testículos no alcanza el mismo grado de diferenciación que el teratoma de los ovarios. Bajo el microscopio, el ectodermo puede estar representado por epitelio pavimentoso o tejido neural; el endodermo puede estarlo por tejido intestinal, pancreático o respiratorio; y el mesodermo por músculo liso o estriado, cartílago o hueso.

Coriocarcinomas (menos de 1%)

Los coriocarcinomas puros son raros. Las lesiones tienden a ser pequeñas dentro de los testículos y suelen mostrar hemorragia central bajo la inspección macroscópica. Bajo el microscopio, deben observarse sincitio y citotrofoblastos. Los elementos sincitiales suelen ser células grandes, con varios núcleos con citoplasma vacuolado, eosinofílico; los núcleos son grandes, hipercromáticos e irregulares. Los citotrofoblastos son células uniformes con bordes celulares definidos, citoplasma claro y un solo núcleo.

En el aspecto clínico, los coriocarcinomas se comportan de manera agresiva, caracterizada por diseminación hematológica temprana. Lo paradójico es que pequeñas lesiones intratesticulares pueden relacionarse con enfermedad metastásica extendida.

Tipos celulares combinados (40%)

Dentro de la categoría de tipos de células combinadas, la mayoría (hasta 25% de todos los tumores testiculares) la integran los teratocarcinomas, que son una combinación de teratoma y carcinoma de células embrionarias. Hasta 6% de todos

los tumores testiculares son del tipo de células combinadas, y el seminoma es uno de los componentes. El tratamiento para estas mezclas de seminoma y NSGCT es similar al de NSGCT solo.

Carcinoma in situ

En una serie de 250 pacientes con cáncer testicular unilateral, Berthelsen y colaboradores (1982) encontraron la presencia de carcinoma in situ (CIS) en 13 (5.2%) de los testículos contralaterales. Esto es casi el doble de la incidencia general de cáncer testicular bilateral. La presencia de atrofia contralateral o microlitiasis ultrasonográfica en varones con tumores testiculares debe indicar una biopsia contralateral, si se diagnostica, suele tratarse por medio de trastorno de radiación con haz externo.

Patrones de dispersión metastásica.

Con la excepción del coriocarcinoma, que muestra dispersión hematógena temprana, los tumores de células germinativas de los testículos suelen dispersarse de manera linfática por pasos. Los ganglios linfáticos de los testículos se extienden de L1 a L4, pero están concentrados en el nivel, del hilio renal, por su origen embrionario común con el riñón. El sitio de aterrizaje primario para el testículo derecho es el área interaortocava, en el nivel del hilio renal derecho. La dispersión por pasos, en orden, es a los ganglios linfáticos de las áreas precava, preaórtica, paracava, íliaca derecha primitiva e íliaca derecha externa. El sitio principal de aterrizaje para el testículo izquierdo es el área para aórtica, en el nivel del hilio renal izquierdo. La dispersión por pasos, en orden, es a los ganglios linfáticos de las áreas preaórtica, íliaca primitiva izquierda e íliaca izquierda interna. En ausencia de enfermedad en el lado izquierdo, nunca se ha identificado metástasis cruzada al lado derecho. Sin embargo, las metástasis cruzadas de derecha a izquierda son comunes. Estas observaciones han producido disecciones quirúrgicas modificadas para preservar la eyaculación en pacientes seleccionados.

Ciertos factores pueden alterar el drenaje primario de la neoplasia de un testículo. La invasión del epidídimo o el cordón espermático puede permitir la dispersión a los ganglios linfáticos ilíacos externos distales y obturadores. La invasión escrotal o de la túnica albugínea puede producir metástasis inguinal. Aunque el retroperitoneo

representa el sitio de afectación más común en la formación de metástasis, es posible que se vea metástasis a vísceras en cáncer avanzado. Los sitios afectados, por frecuencia decreciente, son pulmón, hígado, encéfalo, huesos, riñón, glándulas suprarrenales, tubo gastrointestinal y bazo. Como ya se mencionó, el coriocarcinoma es la excepción a la regla y se caracteriza por diseminación hematogena temprana, sobre todo al pulmón.

El coriocarcinomatambién tiene predilección por sitios inusuales de metástasis como el bazo.

Datos clínicos

Síntomas

El síntoma de cáncer testicular más común es un agrandamiento indoloro del testículo. Dicho cambio suele ser gradual, y es frecuente la sensación de pesadez testicular. La demora típica en el tratamiento desde el reconocimiento inicial de la lesión por parte del afectado hasta el manejo definitivo (orquiectomía) va de 3 a 6 meses. La longitud de la demora se correlaciona con la incidencia de metástasis. La importancia de que el paciente esté informado y practique la autoexploración es evidente. En casi 10% de los casos se observa dolor testicular agudo que puede ser resultado de hemorragia intratesticular o infarto.

Clasificación TNMde tumores testiculares.

T: tumor primario

TX: No puedo evaluarse.

TO: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Cáncer intratubular (CIS).

T1: Se limita al testículo y el epidídimo, sin invasión vascular.

T2: Invade más allá de la túnica albugínea y entra en la tunicavaginal o tiene invasión vascular.

T3: Invade el cordón espermático.

T4: Invade el escroto.

N: ganglios linfáticos regionales

NX: No puede evaluarse.

NO: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis de ganglios linfáticos < 2 cm, o varios ganglios, ninguno > 2 cm y < 6 nodos positivos. .

N2: Masa ganglionar >2 cm y < 5 cm o >6 ganglios positivos.

N3: Masa ganglionar > 5 cm.

M: metástasis distante

MX: No puede evaluarse.

MO: No hay metástasis distante.

M1a: Metástasis distante presente en ganglios linfáticos noregionales o pulmonares.

M1b: Metástasis visceral no pulmonar.

S: marcadores séricos de tumor

SX: Marcadores no disponibles.

SO: Concentraciones de marcadores dentro de los límites normales.

S1: Ácido láctico deshidrogenase (LOH) < 1.5 x normal y hCG < 5 000 mIU/ml y AfP < 1 000 ng/ml

S2: LOH 1.5 a 10 x normal o hCG 5 000 a 50 000 mIU/ml o AFP 1 000 a 10 000 ng/ml

S3: LOH > 10 x normal o hCG > 50 000 ml.U/ml o AFP > 10 000 ng/ml

Casi 10% de los casos se presenta con síntomas relacionados con metástasis. La dorsalgia (metástasis retroperitoneal que afecta raíces nerviosas) es el síntoma más común. Otros síntomas son tos o disnea (metástasis pulmonar); anorexia, náusea o vómito (metástasis retroduodenal); osteodinia (metástasis ósea); e inflamación de las extremidades inferiores (obstrucción de la vena cava).

Casi 10% de los casos es asintomático a la presentación, y el tumor se puede detectar de manera incidental después del tratamiento, o puede detectarlo la pareja

sexual del paciente.

Signos

En la mayoría de las veces se encuentra una masa testicular o un agrandamiento difuso. La masa suele ser firme y sin dolor a la palpación, y el epidídimo debe separarse con facilidad de él una hidrocele puede acompañar al tumor testicular y ayudar a camuflarlo. La transiluminación del escroto puede ayudar a distinguir entre estas entidades

La palpación del abdomen puede revelar un carcinoma retroperitoneal voluminoso; debe realizarse la evaluación de los ganglios supraclaviculares, escalenos e inguinales. La ginecomastia está presente en 5% de todos los tumores de células germinativas, pero puede existir en 30 a 50% de los tumores de células de Sertoli y de Leydig. Al parecer, su causa está relacionada con diversas interacciones hormonales complejas que incluyen testosterona, escrona, estradiol, prolactina y hCG. Es posible que se vea hemoptisis en metástasis pulmonar avanzada.

Datos de laboratorio y marcadores tumorales

Es posible detectar anemia en cáncer avanzado. Las pruebas pueden mostrar función hepática elevada en presencia de metástasis hepática. La función renal puede estar reducida (creatinina elevada en suero) si hay obstrucción ureteral secundaria a metástasis retroperitoneal voluminosa. La evaluación de la función renal (depuración de creatinina) es obligatoria en pacientes con cáncer avanzado que requieren quimioterapia.

Varios marcadores bioquímicos tienen importancia para el diagnóstico y el tratamiento de carcinoma testicular, como AFP, hCG y ácido láctico deshidrogenasa (LDII). La AFP es una glucoproteína con masa molecular de 70000 daltons y vida media de 4 a 6 días. Aunque está presente en el suero fetal en concentraciones elevadas, después de un año de edad sólo existe en cantidades mínimas. Aunque se detecta en varios grados en muchos NSGCT, nunca se encuentra en seminomas. La hCG es una glucoproteína con masa molecular de 38 000 daltons y vida media de 24 horas. Está compuesta por dos subunidades: alfa y beta. La subunidad alfa es similar a las subunidades alfa de la lutropina (LH, hormona luteinizante), la

folitropina(FSH, hormona estimuladora de folículos) y la tiotropina(TSH, hormóna estimulante de la tiroides). La subunidad beta comunica la actividad a cada una de estas hormonas y permite un radioinmunoanálisis muy sensible y específico para determinar las concentraciones de hCG. Un hombre normal no debe tener concentraciones significativas de beta-hCG. Aunque suelen estar más altas en NSGCT, las concentraciones de hCG pueden estar elevadas hasta en 7% de los seminomas.

LDHes una enzima celular con masa molecular de 134 000 daltons que cuenta con cinco isoenzimas; suele encontrarse en músculos (liso, cardiaco y estriado), hígado, riñón y encéfalo. Se sabe que la elevación de la LDH total en suero y, en particular, en la isoenzima-I se correlaciona con la carga tumoral en NSGCT. LDH también puede estar elevada en el seminoma.

Incidencia de marcadores tumorales elevados por tipo histológico en cáncer testicular.

	hCG (%)	AfP(%)
Seminoma	7	0
Teratoma	25	38
Teratocarcinoma	57	64
Embrionario	60	70
Coriocarcinoma	100	0

Se han descrito otros marcadores para cáncer testicular, como fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) y gamma-glutamyltranspeptidasa (CGT). Sin embargo, estos marcadores no han contribuido tanto al tratamiento de pacientes como los analizados antes.

Imagenología

Es posible evaluar el tumor testicular primario de manera rápida y exacta con ecografía. Esta técnica puede determinar si la masa en realidad es intratesticular; puede usarse para distinguir el tumor de patología epididimaria y también puede facilitar la exploración testicular en presencia de hidrocele.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de cáncer testicular mediante orquiectomía inguinal, es obligatoria la estadificación clínica cuidadosa.

La radiografía torácica (posteroanterior y lateral) y la tomografía computarizada del abdomen y la pelvis se usan para evaluar los dos sitios más comunes de dispersión metastásica: los pulmones y el retroperitoneo.

Diagnóstico diferencial

Epididimitis es el diagnóstico erróneo más común en sujetos con cáncer de testículo. La epididimitis temprana debe revelar un epidídimo agrandado, con dolor a la palpación, que se puede separar con claridad del testículo.

Hidrocele es el segundo diagnóstico erróneo más frecuente. La transiluminación del escroto permite distinguir con facilidad entre un hidrocele translucido, lleno de líquido, y un tumor testicular sólido. Debe evitarse la aspiración del hidrocele, porque se han reportado resultados citológicos positivos en hidroceles relacionados con tumores testiculares.

Espermatocele, una masa quística que suele encontrarse extendida desde la cabeza del epidídimo; hematocele relacionado con traumatismos; orquitis granulomatosa, con más frecuencia como resultado de tuberculosis y relacionada con formación de "cuentas" en los conductos deferentes.

Varicocele, que es la congestión del plexo pampiniforme de las venas en el cordón espermático y que debe desaparecer cuando el paciente se encuentra en posición supina.

Tratamiento

La exploración inguinal con pinzamiento cruzado de la vasculatura del cordón espermático y colocación del testículo en el campo es el principio de la exploración para un posible tumor de testículo. Si no puede excluirse el cáncer mediante la exploración del testículo, se requiere una orquiectomía radical.

Seminoma de etapa baja

El seminoma es demasiado radiosensible. Casi 95% de todos los seminomas en etapa I se curan mediante orquiectomía radical e irradiación retroperitoneal. Por la baja velocidad de crecimiento del seminoma, la vigilancia debe realizarse hasta por 10 años y suele constar de toma de antecedentes, exploración física y medición de marcadores tumorales cada 3 a 4 meses durante 1 a 3 años, cada 6 meses por 4 a 7 años, y luego cada año hasta por 10 años.

Seminoma de etapa alta

Deben recibir quimioterapia primaria. Los seminomas también son sensibles a regímenes que usan platino.

Las masas retroperitoneales residuales que siguen a la quimioterapia suelen ser fibrosis (90%), a menos que la masa este bien circunscrita y mida más de 3 cm, bajo estas circunstancias, casi 40% de los casos albergan un seminoma residual. Debe realizarse una PET en sujetos con masa residual y, si la prueba es positiva, se requiere resección quirúrgica. En estos casos, es necesaria la escisión quirúrgica.

Tumores de células germinativas no seminomatosas en etapa baja

Tanto el médico como el paciente deben considerar a la vigilancia como un proceso activo. A los enfermos se les da seguimiento cada 1 a 2 meses en los primeros dos años, cada tres meses en el año 3, cada cuatro meses en el 4, y cada seis meses en el 5. Los marcadores tumorales se obtienen en cada visita y las CT se obtienen cada 2 a 3 meses en el año 1, cada 3 a 4 meses en el año 2, cada cuatro meses en el año 3, cada seis meses en el año 4, y una vez al año en el 5. Sin embargo, la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los primeros 8 a 10 meses. Con raras excepciones, a los sujetos que recaen se les puede curar con quimioterapia, cirugía o ambas.

Con una RPLND estándar, las fibras nerviosas simpáticas se alteran, lo que produce pérdida de la emisión seminal. En la actualidad, puede realizarse un RPLND modificada que preserva la eyaculación hasta en 90% de los casos.

Tumores de células germinativas no seminomatosos en etapa alta

Si los marcadores tumorales se normalizan y es evidente una masa residual en los estudios de imagenología, la resección de esta masa es obligatoria, porque en 20% de las ocasiones alberga cáncer residual, 40% de ellas serán teratomas y 40% fibrosis.

El teratoma maligno no responde a la quimioterapia, y solo 15% de los enfermos sobreviven después de la resección quirúrgica. Si los marcadores tumorales no se normalizan después de una quimioterapia primaria, se requiere una de último recurso (cisplatino, etoposido, bleomicina, fosfamida).

Cuidado de seguimiento

En el caso de quienes se someten a cirugía (rplnd) o radioterapia, en general, se les sigue por intervalos de tres meses por los primeros dos años, y luego cada seis meses hasta los cinco años, y después cada año. Las visitas de seguimiento deben incluir exploración cuidadosa del testículo restante, el abdomen y las áreas de ganglios linfáticos. La investigación de laboratorio debe incluir concentraciones de AFP, hCG y LDH. También deben incluirse una CT y una radiografía abdominal (si se realizó una lag) en cada visita.

Pronóstico

La supervivencia en el cáncer testicular ha mejorado de manera importante en los últimos años. En el caso de seminomas tratado mediante orquiectomía y radioterapia, el índice de supervivencia a cinco años libre de cáncer es de 98% para la etapa I y 92 a 94% para la etapa II-A en varias series recientes. El cáncer en etapa más alta tratado mediante orquiectomía y quimioterapia primaria tiene índice de supervivencia a cinco años libre de cáncer de 35 a 75%.

La supervivencia en pacientes con nsgct tratados mediante orquiectomía y rplnd para cáncer en etapa I va de 96 a 100%. En el caso de tumores de bajo volumen en etapa II tratados con quimioterapia más cirugía, se alcanzan índices de supervivencia a cinco años libres de cáncer mayores a 90%. Los casos con cáncer retroperitoneal voluminoso o diseminado tratados con quimioterapia primaria

seguida por cirugía tienen índice de supervivencia a cinco años libres de cáncer de 55 a 80%.

TUMORES TESTICULARES DIFERENTES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

Tumores de células de Leydig

Los de células de Leydig son los tumores testiculares más comunes diferentes de los de células germinativas y representan de 1 a 3% de todos los tumores testiculares. Tienen distribución de edad bimodal: los grupos de 5 a 9 años y los de 25 a 35 años. Casi 25% de estos tumores se presentan en la infancia. La bilateralidad se ve en 5 a 10% de los casos. La causa de estos tumores es desconocida; a diferencia de los tumores de células germinativas, no hay relación con criptorquidia.

La exploración patológica revela una pequeña lesión amarilla, bien circunscrita, carente de hemorragia o necrosis. Bajo el microscopio, se ven células hexagonales, con citoplasma granular, eosinofílico que contiene vacuolas lípidas. Los cristales de Reinke son formaciones citoplasmicas fusiformes que resultan patognomónicas de células de Leydig.

Datos clínicos

Los niños prepuberes suelen mostrar virilización, y los tumores son benignos. Por lo general, los adultos son asintomáticos, aunque puede haber ginecomastia en 20 a 25%. En adultos, 10% de los tumores son cancerosos. Los datos de laboratorio incluyen 17-cetosteroides elevados en suero y orina, además de estrógenos.