



ACHADOS MOLECULARES DA DISGENESIA TESTICULAR DETERMINANTES DO SURGIMENTO E PROGRESSÃO DO SEMINOMA CLÁSSICO.

EVA VALADARES SOARES, EDUARDO TOAZA, EDUARDO CAMBRUZZI, LUCIANA PESSINI, ARYELA BERGAMIN SILVERIO DA SILVA, ANA CECILIA DOMINGUES OLIVEIRA

Hospital Nossa Senhora da Conceição - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil

INTRODUÇÃO

A disgenesia testicular consiste no desenvolvimento anormal das gônadas durante a embriogênese. De etiologia incerta, os fatores de risco atuais para o surgimento da disgenesia testicular são a exposição ambiental a agentes químicos, fatores genéticos, estilo de vida e distúrbios hormonais embrionários. A apresentação clínica é variável, de acordo com o grau de alteração do desenvolvimento dos túbulos seminíferos e/ou epitélio germinativo, e está associada a microlitíase testicular, criptorquidia, distúrbios do desenvolvimento sexual, infertilidade e hipospádia. As alterações moleculares cumulativas e não letais à célula e distúrbios da expressão gênica das espermatogônias representa um fator de risco para neoplasias de células germinativas de testículo, em especial o seminoma clássico.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Scielo, Lilacs, PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde, incluindo publicações entre 2010 e 2023, sendo encontrados 82 artigos científicos referentes a disgenesia testicular. Destes, 67 foram excluídos por não descreverem aspectos vigentes da morfologia e citogenética da disgenesia testicular. A presente base de estudo selecionou 15 artigos para a avaliação sistemática por incluírem a análise concomitante de dados clínicos, histopatológicos e moleculares da disgenesia gonadal masculina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aproximadamente 15% dos pacientes com disgenesia testicular desenvolvem neoplasia de células germinativas ao longo da vida. As alterações da maturação do epitélio germinativo testicular determinam expansão/aumento do diâmetro dos túbulos seminíferos acometidos, às custas de células com moderado pleomorfismo e ativação aberrante da via KITLG/KIT e superexpressão de fatores de transcrição embrionários como NANOG e OCT4. Os distúrbios moleculares presentes na disgenesia testicular determinam supressão da apoptose, aumento da taxa proliferativa e acúmulo de mutações em espermatogônias e eventualmente em espermatócitos primários. As células da neoplasia intratubular de células germinativas são tipicamente aneuploides, e podem desenvolver mutações que culminam na amplificação dos genes KIT, KRAS e MDM2.

CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação histopatológica, molecular e citogenética do tecido peritumoral em espécimes de orquiectomia é fundamental para determinar as vias de transformação neoplásica das células germinativas, visando a identificação de fatores prognósticos e/ou de comportamento biológico do seminoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Faruk M, Palinrungi MA, Kholis K, Syahrir S, Bakri S, Azis A. A giant intra-abdominal right testicular seminoma in a bilateral undescended testicle: a case report. *Pan Afr Med J.* 2023 Jan 3;44:3. doi: 10.11604/pamj.2023.44.3.37512. PMID: 36818032; PMCID: PMC9935646.
- Bastian C, Muller JB, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fékété C, Bignon-Topalovic J, McElreavey K, Bashamboo A, Brauner R. Genetic mutations and somatic anomalies in association with 46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1297-304. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.043. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813279.
- Cools M, Looijenga L. Update on the Pathophysiology and Risk Factors for the Development of Malignant Testicular Germ Cell Tumors in Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev.* 2017;11(4):175-181. doi: 10.1159/000477921. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28719895.
- Gul UJ, Hussain Zaidi SA, Medhat N, Ahmad D, Khawaja FG. Persistent Mullerian Duct Syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2021 Oct-Dec;33(Suppl 1)(4):S818-S822. PMID: 35077632.
- Lin R, Liu N, Wang X, Zhu X, Huang D, Shi B. Rupture and hemorrhage of a seminoma mixed with yolk sac tumors in 46XY partial gonadal dysgenesis: a case report and literature review. *BMC Surg.* 2021 Jul 3;21(1):307. doi: 10.1186/s12893-021-01302-3. PMID: 34217242; PMCID: PMC8254990
- Lawaetz AC, Almstrup K. Involvement of epigenetic modifiers in the pathogenesis of testicular dysgenesis and germ cell cancer. *Biomol Concepts.* 2015 Jun;6(3):219-27. doi: 10.1515/bmc-2015-0006. PMID: 26103631.
- Selvi I, Ozturk E, Yikilmaz TN, Sarikaya S, Basar H. Effects of testicular dysgenesis syndrome components on testicular germ cell tumor prognosis and oncological outcomes. *Int Braz J Urol.* 2020 Sep-Oct;46(5):725-740. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0387. PMID: 32648412; PMCID: PMC7822361.
- Nkembe MN, Mvalo CM, Tianyi FL, Demba C. Ambiguous presentation of an intra-abdominal testicular seminoma in a 40-year-old man: a case report. *J Med Case Rep.* 2019 Jan 4;13(1):2. doi: 10.1186/s13256-018-1917-3. PMID: 30609931; PMCID: PMC6320594.
- Hersmus R, Stoop H, van de Geijn GJ, Eini R, Biermann K, Oosterhuis JW, Dhooge C, and ovarian dysgerminomas. *PLoS One.* 2012;7(8):e43952. doi: 10.1371/journal.pone.0043952. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22937135; PMCID: PMC3429439.
- Shi D, Chen C, Huang H, Tian J, Zhou J, Jin S. Primary seminoma of prostate in a patient with Klinefelter syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022 Apr 29;101(17):e29117. doi: 10.1097/MD.00000000000029117. PMID: 35512069; PMCID: PMC9276372.
- Wang SQ, Ren FY, Wang JH, Ren ZH, Jin ZG, Xu Y, Li ZH, Ding QJ, Zhong C. Diagnostic value of multislice spiral computed tomography (CT) combined with CT angiography for intra-abdominal undescended testis secondary seminomas. *Cancer Imaging.* 2019 May 16;19(1):24. doi: 10.1186/s40644-019-0210-z. PMID: 31097025; PMCID: PMC6521511.