

CASOS CLÍNICOS

Tumor de células de Leydig del ovario como causa de virilización en una paciente posmenopáusica

L. Suárez y R. Fresco

Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo. Uruguay.

SUMMARY

Introduction: Tumours of the sexual cords and stroma correspond to 5% of ovarian tumours. The Leydig cell type is relatively rare and there are few cases in the literature. However, one of the diagnostic signs to consider in all postmenopausal patients is virilization.

Clinical case: A 56-year-old postmenopausal patient with breast cancer showed signs of hirsutism and other elements of virilization during physical examination at an oncological appointment, such as marked elevation of testosteronaemia and other androgens. Transvaginal U/Scan and abdominal-pelvic TAC showed a solid right-sided adnexal mass. Total hysterectomy, bilateral adnexectomy, appendectomy and omentectomy were carried out. Pathological anatomy showed a tumour of the Leydig cells of the ovarian strings.

Discussion: Signs of virilization in postmenopausal women are more frequently abnormalities of ovarian rather than adrenal function. This clinical case was diagnosed as a tumour of the Leydig cells of the ovarian strings, which was confirmed by the characteristic presence of Reinke crystals. Treatment is surgical, and bilateral ovariectomy is recommended.

INTRODUCCIÓN

Los tumores no epiteliales del ovario pueden dividirse en dos grandes grupos: los de la estroma y los de células germinales. Los primeros representan sólo el 5% de todos los tumores ováricos¹. Los androblastomas son tumores de la estroma gonadal que inclu-

yen las variedades a células de Sertoli, de Sertoli-Leydig y de Leydig². Los últimos son raros y se originan de células idénticas a las homónimas testiculares³. Su diagnóstico se confirma mediante la identificación de los cristales de Reinke en el citoplasma de las células neoplásicas. Se han descrito 2 tipos de tumores de células de Leydig: hiliares y no hiliares o estromales, siendo los últimos mucho menos frecuentes⁴. Hasta en un 75% de los casos estos tumores se asocian con signos clínicos de virilización; raramente presentan manifestaciones de hiperestrogenismo, y ocasionalmente pueden ser inactivos. Generalmente las manifestaciones derivadas de la hiperproducción hormonal son de instauración menos abrupta y de menor entidad que las observadas en la variedad Sertoli-Leydig, por lo que pueden estar presentes durante largo tiempo antes del diagnóstico.

Se describe un caso de virilización en una paciente posmenopáusica, secundaria a un tumor de células de Leydig del ovario. El interés del caso radica en la baja frecuencia de este tipo de tumores; sin embargo, es un diagnóstico que se debe considerar en todas las pacientes posmenopáusicas con hiperandrogenismo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 56 años, sin antecedentes familiares de interés, con antecedentes personales de accidente vascular encefálico hemorrágico a los 54 años y cáncer de mama T₁,N₀,M₀, diagnosticado a los 55 años, tratado con mastectomía radical modificada izquierda y tamoxifeno adyuvante. AGO: menarquia a los 13 años; menopausia a los 49 años; nulípara.

Consulta a nuestro departamento en el postoperatorio por el cáncer de mama, donde se constata un aumento del vello corporal, voz gruesa y alopecia, que la paciente refiere de un año de evolución.

Aceptado para su publicación el 9 de noviembre de 2003.



Fig. 1. Hirsutismo.



Fig. 2. Hipertrofia del clítoris.

En el examen físico se observa hirsutismo de predominio en los miembros superiores, las axilas, la cara (fig. 1) y el tronco, con implantación androide del vello pubiano, así como alopecia. En el examen genital se evidencia clitoromegalia (fig. 2), útero aumentado como de gravidez de 2 meses y fondo de saco lateral derecho ocupado.

La ecografía ginecológica muestra una imagen quística de 20 mm en el anexo derecho, sin otros elementos destacables. La ecografía transvaginal muestra el anexo derecho aumentado de tamaño, de 56 × 29 mm, de ecoestructura heterogénea, con pequeñas calcificaciones. Mediante Doppler color se observa vascularización aumentada. El anexo izquierdo no presenta particularidades. Se pone de manifiesto escasa cantidad de líquido libre peritoneal. Además, se observa miomatosis uterina.

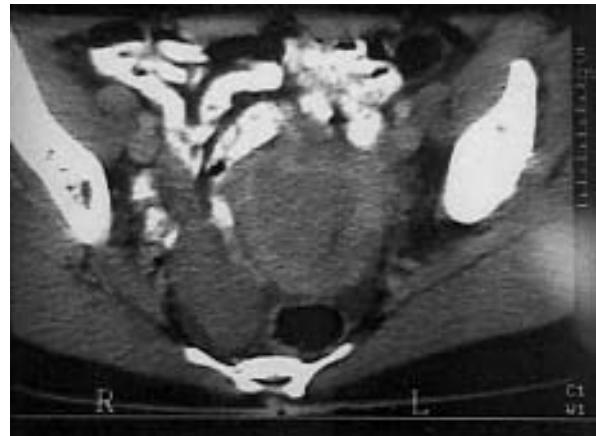


Fig. 3. Tomografía computarizada (TC) de una masa parauterina derecha, sólida, heterogénea, de 5,5 × 3 × 3 cm.

La tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis muestra una tumoración anexial derecha sólida de densidad inhomogénea, de 5,5 cm longitud cefalocaudal × 3 cm anteroposterior × 3 cm transversal (fig. 3). El anexo izquierdo es normal. Existe miomatosis uterina. Se observa escasa cantidad de líquido adyacente al anexo derecho y en el saco de Douglas. El resto de valoraciones no presenta particularidades. El CA-125 preoperatorio es de 6,61 ng/ml. El estudio hormonal hipofisogonadal del preoperatorio y el postoperatorio se muestra en la tabla I. Se realiza histerectomía total, anexectomía bilateral, apendicectomía y omentectomía.

Del informe anatomopatológico se destaca, macroscópicamente, un ovario derecho de 65 × 44 × 31 mm, polilobulado, con una masa de crecimiento expansivo hiliar. Las trompas y el ovario izquierdos no presentan compromiso macroscópico. Microscópicamente se observa proliferación celular constituida por células elongadas de aspecto fusiforme con citoplasma eosinófilo, que se disponen en haces, junto con otras células dispuestas en nidos, con citoplasma eosinófilo amplio y microvacuolado. Se evidencian núcleos redondeados con cromatina laxa y membrana nuclear marcada. Con objetivo de inmersión se destacan células eosinófilas vacuoladas con cristaloides de Reinke. Esta tumoración sustituye totalmente al ovario derecho. Se observa miomatosis uterina. En suma, se trata de un tumor de células de Leydig del ovario de tipo hiliar.

Tras la cirugía se produce la normalización progresiva de los valores hormonales alterados en el preoperatorio (tabla I), así como la desaparición de los signos de virilización.

TABLA I. Estudio hormonal hipofisogonadal en el preoperatorio y el postoperatorio

	PREOPERATORIO (VALOR NORMAL)	POSTOPERATORIO
FSH	31,7 UI/l (41-124)	17,2
LH	10,1 UI/l (hasta 24)	No determinado
PrL	64,9 mU/l (64-424)	No determinado
E2	0,20 nmol/l (0-0,1)	Indetectable
Testo-L	58,5 pmol/l (0-6,3)	Indetectable
DHEA-SO4	3,1 μ mol/l (0,95-11,7)	0,99
Delta-4-AD	24,6 nmol/l (1,4-15,8)	1,22
17-OH-Pg	8,81 nmol/l (0,3-3,6)	No determinado

FSH: hormona foliculostimulante; LH: hormona luteinizante; PrL: prolactina; E2: estradiol; testo-L: testosterona libre; DHEA-SO4: dihidro-epiandrostenediona; delta-4-AD: delta-4-androstenediona; 17-OH-Pg: 17-hidroxiprogesterona.

DISCUSIÓN

El caso presentado trata de una paciente con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con tamoxifeno, que acude a la consulta tras la cirugía mamaria, evidenciándose durante la entrevista el hirsutismo y como en el examen físico otros signos de virilización, cambio en la voz y alopecia, implantación androide del vello pubiano e hipertrofia clitoridiana.

Estos signos, consecuencia de un aumento de la producción androgénica, obedecen a trastornos en la función de las glándulas suprarrenales o de los ovarios, secundarios a hiperplasia o a tumores benignos o malignos. Las manifestaciones de hiperandrogenismo son raras en pacientes posmenopáusicas, como en este caso, y están más frecuentemente relacionadas con alteraciones en la estroma gonadal⁵. Los trastornos ováricos capaces de producir este tipo de manifestaciones incluyen: *a*) tumores primitivos de los cordones sexuales y de la estroma (luteomas, tecomomas, tumores de Sertoli-Leydig o androblastomas, tumores de Leydig, tumores de la granulosa); *b*) tumores de células hiliares extraováricas; *c*) tumores primarios del ovario con hiperplasia estromal reactiva; *d*) tumores secundarios del ovario con hiperplasia estromal reactiva, y *e*) estados hiperplásicos. Dentro de estas entidades, los tumores de la granulosa son los más frecuentes y los que más comúnmente se asocian con virilización.

El diagnóstico de los tumores hiperfuncionantes del ovario debe confirmarse clínica, bioquímica y mediante la imagen. No obstante, su observación mediante técnicas de imagen puede ser dificultosa ya que suelen ser de pequeño tamaño.

En esta paciente se solicitó, en primer lugar, un estudio hormonal hipofisogonadal que evidenció una clara elevación de la testosteronemia y de otros an-

drogenos, como la delta-4-androstenediona (delta-4-AD), como suele verse en los casos de hiperandrogenismo de origen ovárico.

Con estos resultados se indicó la realización de una ecografía transvaginal que confirmó la presencia de un anexo derecho aumentado de tamaño, hallazgo que se confirmó adicionalmente mediante TC. La laparotomía y el informe anatopatológico confirmaron el diagnóstico de un tumor de células de Leydig de origen hilar.

La categoría de tumores derivados del estroma gonadal incluye todos los que contienen células derivadas del cordón sexual o mesénquima de la gónada embriogénica, y puede contener células de la granulosa, de la teca, derivados luteinizados, de Sertoli y de Leydig. Los tumores de células de Leydig del ovario constituyen una causa poco común de virilización⁵. Corresponden al 20% de los tumores de los cordones sexuales y se presentan en pacientes mayores de 50 años, que en más de las tres cuartas partes de los casos desarrollan signos de virilización.

El primer caso descrito data de 1942⁶, y desde ese momento se han publicado cerca de 100 casos en la bibliografía. Se trata, en su mayoría, de tumores benignos, aunque se han publicado algunos con elementos de malignidad⁷. Las células de Leydig se distribuyen ortotópicamente en el hilio ovárico o mesoovario en la mayoría de las mujeres adultas⁸. Sin embargo, fuera del ovario pueden hallarse esparcidas o en acumulaciones, topografiándose típicamente en torno a vasos y nervios.

Igual que en el caso presentado, estos tumores son pequeños, usualmente menores de 5 cm, unilaterales y clínicamente indetectables, lo que se contrapone con su expresividad hormonal. Además, suelen acompañarse de adenocarcinoma o hiperplasia endometrial, como sucedió en esta paciente. Otro rasgo sorprendente es su alta producción de testosterona, teniendo en cuenta que las células hiliares de las pacientes posmenopáusicas habitualmente producen andrógenos menos potentes, como la androstenediona⁵.

El diagnóstico de tumor de Leydig se ve sustentado no sólo en el cuadro clínico-Imagenológico-humoral, sino también en la presencia de cristales de Reinke, típicamente presentes pero no patognomónicos. Clásicamente estos tumores se describen como lesiones cuyas células se centran en la región hilar, caracterizándose microscópicamente por tener abundante citoplasma granular, eosinófilo, con pigmentos lipocrómicos y núcleos redondeados hipercromáticos. Estas características son altamente sugestivas de tumores de células de Leydig y permiten establecer este diagnóstico, incluso en ausencia de cristales de Reinke⁵.

Los tumores de Leydig del estroma ovárico se diferencian de los hiliares por originarse de células del estroma que se han diferenciado en células de Leydig, ubicándose en la región subcortical o en la corteza ovárica, y por la presencia de elementos fusicelulares. Esta variedad es mucho más rara y sólo existen 6 casos descritos en la bibliografía⁴.

El tratamiento recomendado en los tumores de Leydig es quirúrgico y consiste en la realización de una ooforectomía bilateral, que es suficiente en las pacientes posmenopáusicas. Es importante la valoración del endometrio, dada la frecuente asociación con enfermedades benignas o malignas en dicha zona⁹.

Si bien la asociación de cáncer de mama con cáncer de ovario debe hacer sospechar la existencia de una eventual predisposición hereditaria vinculada a los genes *BRCA1* o *BRCA2*, esta asociación se ha descrito sólo para los tumores epiteliales y no para los otros tipos histológicos.

En conclusión, los tumores de células de Leydig del ovario son raros, en su mayor parte benignos y de tratamiento exclusivamente quirúrgico. A pesar de su baja frecuencia, debe ser un diagnóstico a considerar en toda paciente posmenopáusica que se presente con virilización.

RESUMEN

Introducción: Los tumores de los cordones sexuales y del estroma corresponden al 5% de los tumores ováricos. La variedad a células de Leydig es relativamente rara y se han descrito pocos casos en la bibliografía. Sin embargo, es uno de los diagnósticos que se debe considerar en todas las pacientes posmenopáusicas con signos de virilización.

Caso clínico: Paciente de 56 años, posmenopáusica, con un cáncer de mama, que acude a la consulta oncológica, donde se evidencia, en el examen físico, hirsutismo y otros elementos de virilización. Se aprecia elevación marcada de la testosteronemia y otros andrógenos. En la ecografía transvaginal y la tomo-

grafía computarizada de abdomen-pelvis se observa una tumoración anexial derecha sólida. Se realiza hysterectomía total más anexectomía bilateral más apendicectomía y omentectomía. En la anatomía patológica se evidencia un tumor de células de Leydig de variedad hiliar del ovario.

Discusión: Los signos de virilización en mujeres posmenopáusicas obedecen con más frecuencia a trastornos de la función ovárica que adrenal. En el caso clínico presentado se diagnosticó un tumor de células de Leydig de variedad hiliar, que se confirmó por la presencia característica de cristales de Reinke. El tratamiento es quirúrgico, y se recomienda la ooforectomía bilateral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ozols R, Schwartz P, Eifel P. Ovarian cancer, Fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. En: De Vita V Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2001; p. 1597-632.
2. Berek J, Thomas G, Ozols R. Ovarian cancer. En: Bast R, Kufe D, Pollock R, Weischelbaum R, Holland J, Frei E III, editors. Cancer medicine. Ontario: BC Decker Inc., 2000; p. 1687-734.
3. Baiocchi G, Manci N, Angeletti G, Cellene R, Fratini D, Giliardi G. Pure Leydig cell tumour (hilus cell) of the ovary: a rare cause of virilization after menopause. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:141-4.
4. Paoletti M, Pridjian G, Okagaki T, Thomas G. A stromal Leydig cell tumor of the ovary occurring in a pregnant 15-year-old girl. *Cancer* 1987;60:2806-10.
5. Honoré L, Chari R, Mueller H, Cumming D, Scott J. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:52-6.
6. Berger ML. Tumeurs des cellule sympathicotropes de l'ovaire avec virilisation. *Rev Can Biol* 1942;1:593-600.
7. Bertram K, Bratloff B, Hodges G, Davidson H. Treatment of malignant Leydig cell tumor. *Cancer* 1991;68:2324-9.
8. Sternberg W. The morphology, androgenic function, hyperplasia and tumors of the human ovarian hilus cells. *Am J Pathol* 1949;25:493-521.
9. Mohamed NC, Cardenas A, Villasanta U. Hilus cell tumor of the ovary and endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978;52:486-9.