

CASOS CLÍNICOS

Tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario, con extenso componente heterólogo intestinal y elevación de alfa-fetoproteína

I. Antón-Badiola^a, C. Álvarez-Álvarez^a, J.A. Ortiz-Rey^a, P. San Miguel-Frayle^a, B. Iglesias-Rodríguez^a, G. Fernández-Pérez^b, F. Estévez-Guimeráns^c y A. Martín-Jiménez^c

^aServicio de Anatomía Patológica. Centro Médico POVISA. Vigo. Pontevedra. ^bServicio de Radiología. Centro Médico POVISA. Vigo. Pontevedra. ^cServicio de Ginecología. Centro Médico POVISA. Vigo. Pontevedra. España.

ABSTRACT

Ovarian Sertoli-Leydig cell tumour is an infrequent neoplasm. It is predominantly solid but cystic areas may be present; however when an extensive heterologous component is present it may be predominantly cystic. The number of Sertoli and Leydig cells is variable, sometimes being very scarce. These findings may lead to an erroneous diagnosis of mucinous cystic tumour. An increase in the serum alpha-fetoprotein level has occasionally been reported in these tumours, usually suggests a germinal cell tumour, which must be ruled out. At the time of diagnosis 80% of Sertoli-Leydig cell tumours are at stage IA. This, along with the fact that most patients are young and fertile, leads to a conservative approach and a simple adnexectomy is considered sufficient. Prognosis is usually good, and correlates with the stage and grade of differentiation of the tumour. We report the case of a 25 year old lady with menorrhagia, increased abdominal girth, and serum elevation of alpha-fetoprotein.

génesis postulan un trastorno cromosómico, un origen teratomatoso o bien una neometaplasia endodérmica para el componente heterólogo de tipo intestinal³. La mayoría de TCSL se da en mujeres jóvenes (edad media, 25 años). Casi la mitad presenta clínicamente signos de hiperandrogenismo. El diagnóstico del tumor hay que hacerlo basándose en la anatomía patológica más que atendiendo a las manifestaciones hormonales, a las imágenes radiológicas o a la analítica. Estos tumores generalmente se presentan en estadio IA, y puesto que se dan preferentemente en mujeres jóvenes y en edad fértil, el tratamiento suele ser conservador, y se considera suficiente una anexectomía simple. El pronóstico, que generalmente es bueno, depende del estadio y del grado de diferenciación del tumor.

CASO CLÍNICO

Mujer de 25 años de edad, con polimenorreas desde hacía 2 años y aumento del volumen abdominal. La ecografía mostró una tumoración ovárica izquierda, confirmada por resonancia magnética (fig. 1). En la analítica destacaba una elevación de alfa-fetoproteína (2.880; normal, 0-8,6), mientras que la gonadotropina coriónica humana (β -HCG), CA-125 y antígeno carcinoembrionario (CEA) fueron normales. Con diagnóstico de posible tumor de células germinales se realizó anexectomía izquierda.

La pieza contenía una tumoración ovárica de 350 g, que media 12 × 9 × 7 cm, y presentaba cápsula íntegra. A la sección era una lesión multiquística de contenido seromucoso, con escasas áreas sólidas (fig. 2); la trompa no presentaba alteraciones macroscópicas.

Microscópicamente, la mayor parte del tumor formaba glándulas frecuentemente quísticas, tapizadas en áreas por epitelio cúbico o cilíndrico simple seroso, sin atipia ni mitosis destacables; en otras áreas, las

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células de Sertoli-Leydig (TCSL) son menos del 0,5% de los tumores ováricos¹; un 20% tiene componente heterólogo, que es de tipo intestinal en el 90% de ellos², y en algunos casos se ha descrito transformación en adenocarcinoma. Son bilaterales en menos del 2% de los casos. Únicamente se han descrito 20 casos con elevación sérica de alfa-fetoproteína (AFP)¹. Algunas hipótesis sobre la embrio-

Aceptado para su publicación el 27 de febrero de 2004.

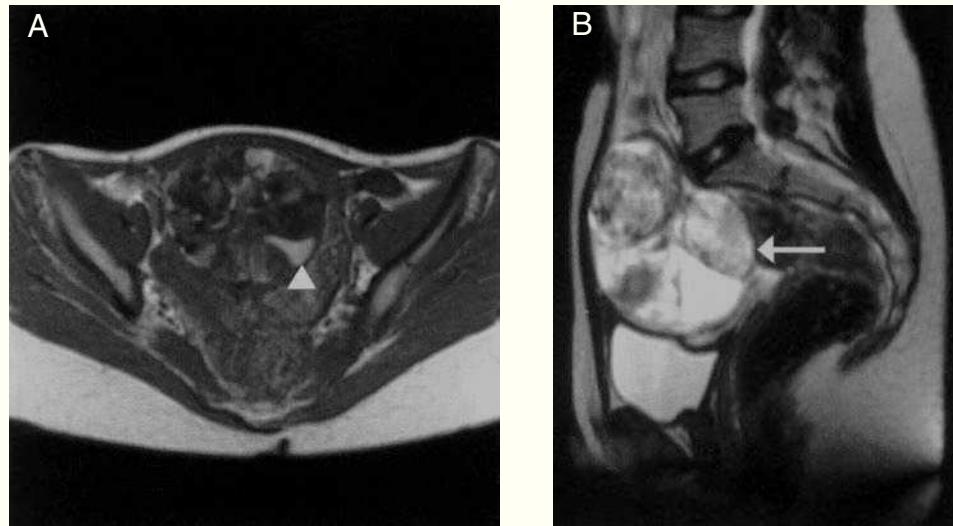


Fig. 1. Resonancia magnética: secuencias potenciadas en T1 (A) y T2 (B). Lesión ovárica redondeada de 7 cm, bien definida y heterogénea, que muestra áreas quísticas y sólidas, algunas de ellas con hipointensidad de señal en T1 en relación con contenido hemorrágico (punta de flecha).

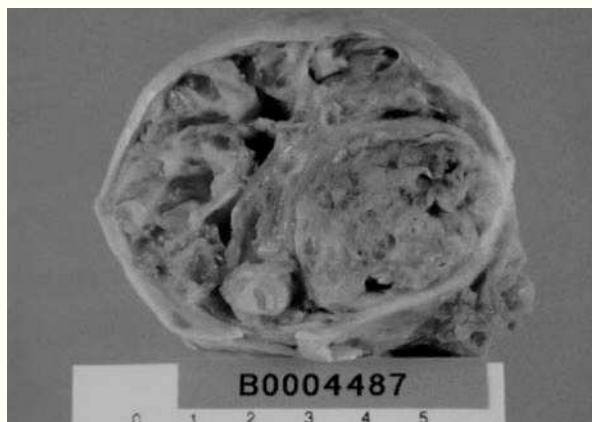


Fig. 2. Imagen macroscópica del tumor.

Fig. 3. Imagen microscópica: en el ángulo inferior derecho se ve un grupo de células de Leydig (claras y grandes), y el resto corresponde a células de Sertoli (más pequeñas y oscuras).

glándulas eran de hábito intestinal, con focos aislados tipo *borderline*. Había células glandulares enterocromafines positivas para serotonina, cromogranina y enolasa neuronal específica. No se identificaron células de Paneth. Algunos quistes presentaban extravasación de moco y reacción gigantocelular a cuerpo extraño; también había signos de sangrado reciente y antiguo, fibrosis y calcificación. Entre las glándulas y los quistes, a veces se veían pequeños agregados de células de Sertoli maduras (fig. 3) salvo focos aislados con patrón «sarcomatoide», atipia citológica y 10 mitosis en 10 campos de gran aumento. Aisladamente, se identificaban pequeños agregados de células de Leydig maduras (fig. 3). La alfa inhibina fue positiva

en las células de Sertoli y en las de Leydig, y la AFP marcó intensamente las células de Leydig y las glandulares. El diagnóstico fue: tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario, moderadamente diferenciado (foco microscópico sarcomatoide) con extenso componente heterólogo de tipo intestinal que muestra áreas *borderline*, con cápsula íntegra, estadio IA de la FIGO.

DISCUSIÓN

El TCSL supone menos del 0,5% de los tumores ováricos. Está compuesto por células de Sertoli y células de Leydig en proporciones variables y con dife-

rentes grados de maduración¹. Aparentemente, estos tumores derivan de células especializadas de la estroma ovárica. Algunas hipótesis sobre la embriogénesis postulan un trastorno cromosómico, origen teratomatoso o bien neometaplasia endodérmica para el componente heterólogo de tipo intestinal³. La edad media de las pacientes es de 25 años, y las formas de presentación más frecuentes son el hirsutismo o el aumento de volumen abdominal. En el 98% de los casos la neoplasia es unilateral^{1,2,4}. Generalmente el TCSL puro es un tumor predominantemente sólido, pero suele ser quístico cuando tiene componente heterólogo de tipo intestinal extenso. La presencia de células de Sertoli y Leydig es variable, y en algunos casos muy escasa, por lo que este tumor puede confundirse con un teratoma, un tumor mucinoso quístico o una metástasis.

El componente intestinal suele ser benigno, pero puede haber lesiones *borderline* o incluso adenocarcinomas³. Este componente suele tener gran cantidad de células enterocromafines, y la presencia de células de Paneth es nula o muy escasa⁵.

El TCSL suele ser moderadamente diferenciado en tumores con extenso componente intestinal, y es relativamente frecuente encontrar focos de pobre diferenciación^{1,3,4}. El índice mitótico de los tumores moderadamente diferenciados es de 5,5 mitosis por 10 campos de gran aumento. Las áreas pobres de diferenciación adoptan un aire «sarcomatoide» y presentan un índice mitótico superior a 10 mitosis por 10 campos de gran aumento¹. Los tumores pobres de diferenciación pueden asociar componentes heterólogos mesenquimales como cartílago, músculo esquelético, células hepatocitoides, e incluso se ha descrito un caso de neuroblastoma³; estos hallazgos afectan únicamente al 5% de todos los TCSL¹. Los cristaloides de Reinke en las células de Leydig son raros y se ven en un 20% de los casos, aproximadamente¹.

Por otro lado, se han descrito 20 casos con elevación sérica de AFP, que no alcanzan valores tan altos como el tumor del seno endodérmico⁵. Mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha localizado la producción de AFP en células de Sertoli, células de Leydig, células mucinosas y células hepatocitoides^{1,4}. Esta elevación de AFP obliga a plantear el diagnóstico diferencial con los tumores de células germinales y con el muy infrecuente carcinoma hepatoide de ovario.

La inmunohistoquímica ayuda a confirmar el diagnóstico, ya que la alfa inhibina es positiva en las células de Sertoli y en las de Leydig. También lo es la beta inhibina, pero es inespecífica ya que también es positiva en algunos tumores mucinosos de ovario, carcinomas de páncreas y de colon⁶. También se han descrito casos con positividad en las células de Sertoli

y de Leydig para los marcadores melan A (A 103)⁷, CD99 (O13)⁸ y calretinina⁹. Las células de Sertoli también son positivas para queratinas, pero son negativas para antígeno epitelial de membrana (EMA), fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), antígeno carcinoembriionario (CEA), CA-19-9, CA-125 y proteína S-100⁴.

La inmunohistoquímica también ayuda a resolver el problema de diagnóstico diferencial que se puede plantear entre las células de Leydig y los hepatocitos que existen en algunos TCSL poco frecuentes, con componente heterólogo de diferenciación hepatocítica. Los hepatocitos son positivos para queratinas (AE1-AE3, y Cam 5,2), AFP y ferritina; muestran una positividad débil o moderada para inhibina, y son negativos para vimentina. Sin embargo, las células de Leydig son negativas para queratinas, positivas para vimentina, e intensamente positivas para inhibina¹⁰.

El 80% de estos tumores se presentan en estadio IA de la FIGO¹; la mayoría tiene la cápsula íntegra, y son moderadamente diferenciados. Esto, unido a que generalmente se trata de pacientes jóvenes en edad fértil, conduce a una actitud conservadora y se considera suficiente la realización de una anexectomía simple. La evolución es buena. Sin embargo, la rotura de la cápsula, una peor diferenciación o un estadio más alto ensombrecen notablemente el pronóstico³. Los casos con estadio mayor que I de la FIGO tienen muy mal pronóstico, con una mortalidad del 100%⁵. En los casos de TCSL con adenocarcinoma en el componente heterólogo intestinal, el pronóstico depende del grado de diferenciación del componente Sertoli-Leydig, del estado de la cápsula y del estadio. Otros planteamientos quirúrgicos más agresivos, o el uso de quimioterapia o radioterapia, pueden ser aconsejables en tumores que se presentan en estadio superior a I, o bien en estadio I, pero que son pobres de diferenciación, o tienen componentes heterólogos mesenquimales, o se presentan con la cápsula rota, pero no hay datos concretos en cuanto a los resultados.

En nuestro caso (cápsula íntegra, moderada diferenciación con algún foco sarcomatoide, y estadio IA) se practicó anexectomía simple izquierda. Las cifras de AFP se normalizaron inmediatamente tras la intervención, y a los 2 meses se habían regularizado los ciclos menstruales. Tres años y medio después la paciente está bien y libre de enfermedad.

RESUMEN

El tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario es poco frecuente. Es predominantemente sólido pero

puede haber áreas quísticas; cuando tiene abundante componente heterólogo de tipo intestinal puede ser predominantemente quístico. El contenido de células de Sertoli y de Leydig es variable, y puede ser muy escaso. Este conjunto de hechos puede llevar a confundir esta lesión con un tumor mucinoso quístico. En algunas ocasiones se ha descrito elevación de AFP, lo que obliga a plantear el diagnóstico diferencial con un tumor de células germinales. El tumor de células de Sertoli-Leydig se presenta el 80% de las veces en un estadio IA, y dado que en general se presenta en mujeres jóvenes en edad fértil, el tratamiento es conservador, y una anexectomía simple es suficiente. El pronóstico, generalmente bueno, está en función del estadio y del grado de diferenciación.

Se presenta el caso de una paciente de 25 años de edad con polimenorreas, aumento del volumen abdominal y elevación de AFP sérica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Atlas of tumor pathology. Third series. Fascicle 23. Washington DC: AFIP, 1996; p. 205.
2. Young RH, Clement PB, Scully RE. The ovary. Diagnostic surgical pathology. Vol. 2. 3rd ed. Philadelphia: Sternberg, 1999; p. 2351-4.
3. Young RH, Prat J, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors with heterologous elements. I: Gastrointestinal epithelium and carcinoid: a clinic pathologic analysis of thirty-six cases. *Cancer*, 1982;50:2448-56.
4. Rosai J. Female reproductive system. Ackerman's surgical pathology. Vol. 2. 8th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1996; p. 1513-8.
5. Young RH, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovaries tumors with endocrine, paraendocrine and paraneoplastic manifestations. En: Kurmann RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994; p. 803-14.
6. Zheng W, Sung C, Hanna JJ, DePetris G, Lambert-Messellian G, Steinhoff M, et al. Alpha and beta subunits of inhibin/activin as sex cord-stromal differentiation markers. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:263-71.
7. Stewart CJ, Nandini CL, Richmond JA. Value of A103 (melan-A) immunostaining in the differential diagnosis of ovarian sex cord stromal tumors. *J Clin Pathol* 2000;53: 206-11.
8. Gordon MD, Corless C, Renshaw AA, Beckstead J. CD99, keratin, and vimentin staining of sex cord-stromal tumors, normal ovary, and testis. *Mod Pathol* 1998;11:769-73.
9. Movahedi-Lankarani S, Kurman RJ. Calretinin, a more sensitive but less specific marker than alpha-inhibin for ovarian sex cord-stromal neoplasms: an immunohistochemical study of 215 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1477-83.
10. Mooney EE, Nogales FF, Tavassoli FA. Hepatocytic differentiation in retiform Sertoli-Leydig cell tumors: distinguishing a heterologous element from Leydig cells. *Hum Pathol* 1999;30:611-7.