



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Hiperandrogenismo por tumor ovárico de células de Leydig



Hyperandrogenism secondary to Leydig ovarian tumor

S. Herranz-Antolín^{a,*}, N. Mimica-Haasz^b, C. Marcuello-Foncillas^a,
V. Álvarez-de Frutos^a, B. Pérez-Mies^c y J.V. del Cerro-González^b

^a Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Servicio de Radiología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Recibido el 10 de noviembre de 2014; aceptado el 1 de enero de 2015

Disponible en Internet el 22 de febrero de 2015

Introducción

El hiperandrogenismo se define como el cuadro clínico resultante del exceso de andrógenos en la mujer. En las mujeres peri-posmenopáusicas es un problema infrecuente y suele deberse a causas ováricas¹. Entre estas se encuentran la hipertecosis ovárica (HO)^{2,3} y los tumores ováricos secretores de andrógenos, que representan menos del 0,2% de todas las causas de hiperandrogenismo y menos del 1% de todos tumores ováricos⁴.

Presentamos el caso de una mujer con un hiperandrogenismo grave, de inicio brusco, secundario a un tumor ovárico de células de Leydig. Se trata de una entidad de carácter benigno, descrita por primera vez en 1953 por Scully de la que hay muy pocos casos reseñados en la literatura^{5,6}.

Caso clínico

Mujer de 51 años con antecedentes personales de hipertensión arterial bien controlada con tratamiento farmacológico (enalapril 10 mg un comprimido cada 24 horas e indapamida

2,5 mg un comprimido cada 24 horas), menarquia a los 14 años y embarazo gemelar que transcurrió sin complicaciones con parto por cesárea. Tenía historia de 6-8 meses de evolución de amenorrea (reglas siempre regulares hasta ese momento), aumento de la libido y aparición brusca de vello facial (sobre todo a nivel del mentón y en la zona de las patillas), parte superior del tórax, brazos, piernas y espalda. No presentaba galactorrea, acné, cambios en la voz ni ganancia ponderal asociada. En la exploración física destacaba peso de 59 kg, talla de 155 cm e índice de masa corporal de 24,5 kg/m². Presentaba clitoromegalia y una puntuación en la escala de Ferriman-Gallwey de 22, sin estigmas de hiperandrogenismo, sin alopecia frontal ni acantosis nigricans. En la evaluación hormonal destacaban unos niveles de gonadotropinas que no se encontraban en rango de menopausia (hormona luteinizante [LH] 8,6 IU/L y hormona foliculoestimulante [FSH] 2,3 IU/L) y un estradiol de 18 pg/mL. Los niveles de testosterona total estaban elevados con cifras de 7,49 y 5,69 ng/mL (normal < 0,75 ng/mL), así como la androstendiona (6,6 ng/mL [normal < 4,1 ng/mL]). Las determinaciones de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y de 17-hidroxiprogesterona fueron 81,7 µg/dL (normal 32-204 µg/dL) y 1,23 ng/mL (normal 0,15-1,10 ng) respectivamente. Se solicitó asimismo cortisol plasmático tras la administración nocturna de 1 mg de dexametasona que resultó también normal (1 µg/dL [normal < 1,8 µg/dL]). Otros resultados analíticos relevantes fueron hematíes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: herranzantolin@yahoo.es
(S. Herranz-Antolín).

Tabla 1 Resultados hormonales del cateterismo selectivo de venas ováricas y suprarrenales

	OI	OD	SRI	P
Testosterona basal ng/mL	148	3,72	3,88	3,98
Androstendiona ng/mL	> 10	3,2	> 10	3,7
Cortisol ig/dL	4,7	9,3	31,9	11,8
DHEAS ig/dL	44,1	61,5	94	98

OD: ovario derecho; OI: ovario izquierdo; P: periférica; SRI: suprarrenal izquierda.

de $6,13 \times 10^6/\mu\text{L}$ (normal $4,2\text{-}5,4 \times 10^6/\mu\text{L}$), hemoglobina de 18,3 g/dL (normal 12-16 g/dL) y hematocrito de 54,4% (normal 17-47%). El resto del hemograma era normal. Se realizaron dos eco-Doppler transvaginales, en una de las cuales se observaba una dudosa imagen hipoecoica en ovario izquierdo de 13 mm con escasa vascularización y el grosor endometrial era de 3,5 mm. También se realizó una tomografía computerizada (TC) abdominopélvica que mostró ambas glándulas suprarrenales de tamaño y morfología normal; útero con mioma de 12 mm en fundus y ovario izquierdo de tamaño conservado con quiste de 26×15 mm de posible causa funcional.

Debido a la ausencia de localización radiológica concluyente, se optó por realizar un cateterismo de venas suprarrenales y ováricas con toma de muestras en cada una de las venas suprarrenales y ováricas y comparación de los resultados con valores de sangre venosa periférica. Los resultados se muestran en la [tabla 1](#). Se objetivó un ratio para la testosterona basal en vena ovárica izquierda/sangre venosa periférica de 37,2. No se produjeron complicaciones durante el procedimiento, pero no fue posible cateterizar la vena suprarrenal derecha. Finalmente, el servicio de Ginecología decidió realizar una ooforectomía bilateral sin histerectomía asociada. El resultado de la anatomía patológica fue: ovario derecho de 2×2 cm con ligera hiperplasia estromal; ovario izquierdo con tumor redondeado de 1,8 cm con células con núcleos sin atipias ni mitosis y presencia de cristales de Reinke, todo ello compatible con tumor de células de Leydig ([fig. 1](#)). El estudio inmunohistoquímico fue

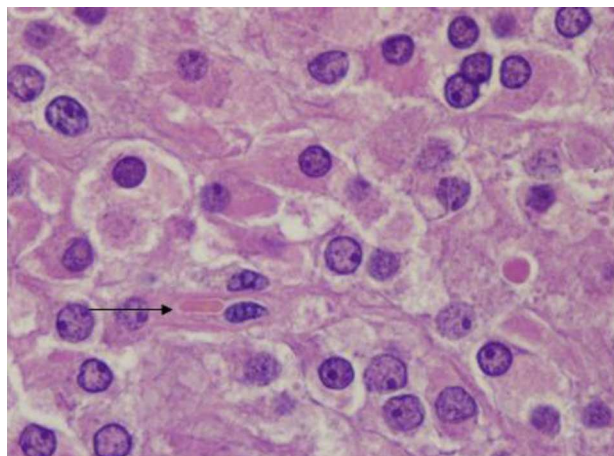


Figura 1 Imagen microscópica del tumor. Presencia de polimorfismo nuclear sin imágenes de mitosis ni de atipia nuclear. La flecha indica la presencia de cristales de Reinke a nivel del citoplasma.

positivo para inhibina, CD 99, calretinina, vimentina y CD 56. Ki-67 < 1%. Tras la intervención quirúrgica, se produjo una mejoría clínica y los niveles de testosterona total y androstendiona volvieron a la normalidad (0,16 ng/mL y 4 ng/mL respectivamente). También se normalizaron las cifras de hematies, hemoglobina y el hematocrito ($4,64 \times 10^6/\mu\text{L}$, 14,9 g/dL y 44,4 g/dL respectivamente).

Discusión

El hiperandrogenismo es un fenómeno relativamente frecuente en la práctica endocrinológica habitual, que afecta al 2-10% de las mujeres y cuyo origen, en la mayoría de los casos, se atribuye a causas funcionales⁷. No obstante, como ya se ha dicho anteriormente, es un problema infrecuente durante la peri-posmenopáusicas, y suele deberse a causas ováricas (HO y tumores ováricos secretores de andrógenos), aunque también puede deberse a tumores virilizantes de origen adrenal. Por tanto, uno de los principales problemas en el manejo de una paciente con hiperandrogenismo es la localización del exceso de andrógenos. Es fundamental realizar una historia clínica y una exploración física detalladas. Una progresión rápida e inicio brusco de los síntomas, la presencia de datos de virilización (aumento de la masa muscular, cambios en la voz, clitoromegalia y aumento de los labios menores) y sobre todo la presencia de datos de desfeminización (regresión de los caracteres sexuales secundarios con atrofia mamaria y pérdida de grasa en la cintura pelviana) obligan a descartar que la causa del hiperandrogenismo sea tumoral⁸. No obstante, la presentación clínica de los tumores ováricos y suprarrenales es similar y estos datos no permiten distinguir la fuente del exceso de andrógenos. Por el contrario, la HO, que consiste en un aumento significativo del tejido estromal con células de tipo teca luteinizadas, y que es una variante grave del síndrome de ovario poliquístico, suele tener una evolución clínica más lenta⁸. Además, esta entidad se acompaña de resistencia a la insulina, alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, HTA, dislipemia y obesidad^{5,9}.

El estudio hormonal es el segundo paso para el diagnóstico del hiperandrogenismo. Las concentraciones de testosterona superiores a 2 ng/mL, con valores de testosterona libre que duplican el límite superior de la normalidad orientan hacia un proceso tumoral ovárico⁷, aunque también pueden verse en la HO⁵. Por otro lado, los niveles de DHEAS suelen estar muy elevados ($> 800 \mu\text{g/dL}$) en los tumores de origen adrenal⁷, aunque se han descrito algunos tumores de origen adrenal con elevación de la testosterona y niveles normales de DHEAS¹⁰.

Las pruebas de imagen son esenciales para establecer la posible causa del hiperandrogenismo. La ecografía transvaginal combinada con el Doppler color es actualmente la técnica más sensible para el estudio de los procesos ováricos¹¹. Los ovarios posmenopáusicos tienen un volumen medio de 2,5-3,7 mL. Un volumen ovárico bilateral de más de 6 mL en una mujer posmenopáusica es muy indicativo de HO. Los tumores virilizantes de ovarios, entre ellos el tumor de células de Leydig, suelen ser de pequeño tamaño⁴ y por ello en muchos casos las técnicas de imagen no son de utilidad en el diagnóstico¹². La TC y la resonancia magnética son las técnicas de elección para el estudio de las glándulas

adrenales. A diferencia de los tumores ováricos, los tumores adrenales son generalmente masas de gran tamaño con un comportamiento agresivo que se localizan fácilmente con las técnicas de imagen. Pueden presentar un síndrome de Cushing asociado por la producción concomitante de cortisol y la progresión suele ser rápida, con un mal pronóstico en la mayoría de los casos¹³.

El cateterismo de venas adrenales y ováricas es una técnica invasora que se reserva para los casos en los que las pruebas de imagen no muestran lesión o ante la presencia de una lesión adrenal sugestiva de adenoma en la TC adrenal^{8,14}. Por tanto, es una técnica que no se realiza de forma rutinaria y cuyas tasas de éxito son muy bajas, entre el 26-45%¹⁵. Por ello, algunos autores defienden la realización de una ooforectomía bilateral laparoscópica como procedimiento diagnóstico y tratamiento de elección en las mujeres posmenopáusicas con hiperandrogenismo sintomático sin evidencia de masas adrenales ni ováricas, sin realización del cateterismo selectivo de las venas adrenales y ováricas¹⁶.

En nuestro caso, la gravedad y rapidez de los signos y síntomas, así como los niveles de testosterona tan elevados sugerían la existencia de un proceso tumoral de origen ovárico. La paciente presentaba además poliglobulina, por lo que fue valorada por el servicio de Hematología que descartó un síndrome mielodisplásico tipo policitemia vera y fue diagnosticada de poliglobulia secundaria a hiperandrogenismo severo, que se normalizó tras la cirugía como ya se ha mencionado anteriormente. La poliglobulina secundaria a un hiperandrogenismo ya ha sido descrita previamente, asociada con apnea del sueño y tromboembolismos pulmonares de repetición⁶. Aunque tanto en la ecografía transvaginal como en la TC abdominopélvica se observaba una lesión en ovario izquierdo, en ambos casos se atribuyó a un quiste de probable origen funcional. Ante la ausencia de localización radiológica concluyente, y dado que en nuestro centro el cateterismo selectivo de venas ováricas y suprarrenales es una técnica disponible, se optó por su realización antes de la intervención quirúrgica. El gradiente tan elevado que existía entre vena ovárica izquierda/sangre venosa periférica hizo sospechar que la lesión se encontraba a ese nivel, como posteriormente confirmó la anatomía patológica. Aunque se podría haber optado por una ooforectomía laparoscópica unilateral, finalmente el servicio de Ginecología realizó una ooforectomía bilateral debido a la edad de la paciente. Muchos autores recomiendan la asociación de una histerectomía debido a que la secreción ovárica de grandes cantidades de andrógenos aumenta la producción periférica de estrógenos, lo que incrementa a su vez el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial⁷. No obstante, desde el servicio de Ginecología se optó por no realizar una histerectomía al disponer de las técnicas diagnósticas necesarias para controlar la posible aparición de patología endometrial asociada. El estudio anatomopatológico de nuestra paciente mostró un tumor de células de Leydig a nivel del ovario izquierdo. Se trata de una lesión formada por células esteroideas indistinguibles de las células de Leydig testiculares. Representan el 20% del total de tumores de células esteroideas. Suelen ocurrir en mujeres peri o posmenopáusicas y son típicamente tumores pequeños, unilaterales y benignos¹⁷, que producen virilización en el 75% de los casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Honore LH, Chari R, Mueller HD, Cumming DC, Scott JZ. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin. A clinicopathologic study of four cases. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34:52-6.
- Goldman JM, Kapadia LS. Virilization in a postmenopausal woman due to ovarian stromal hyperthecosis. *Postgrad Med J.* 1991;67:304-6.
- Manieri C, Di Bisceglie C, Fornengu R, Grosse T, Zumpano E, Calvo F, et al. Postmenopausal virilization in a woman with gonadotropin dependent ovarian hyperthecosis. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:128-32.
- Faria AM, Perez RV, Marcondes JA, Freire DS, Blasbalg R, Soares J, et al. A premenopausal woman with virilization secondary to an ovarian Leydig cell tumor. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:240-5.
- Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:160-4.
- Kozan P, Chalasani S, Handelsman DJ, Pike AH, Crawford BA. A Leydig cell tumor of the ovary resulting in extreme hyperandrogenism, erythrocytosis, and recurrent pulmonary embolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:12-7.
- Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a population study. *Gynecol Endocrinol.* 1999;13:394-400.
- Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, Pián H, Escobar-Morreale HF. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2584-8.
- Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohenc R, Boudoud P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol.* 2010;71:e3-8.
- Leinonen P, Ranta T, Sieberg R, Pelkonen R, Heikkilä P, Kahri A. Testosterone-secreting virilizing adrenal adenoma with human chorionic gonadotrophin receptors and 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34:31-5.
- Wang PH, Chao HT, Liu RS, Cho YH, Ng HT, Yuan CC. Diagnosis and localization of testosterone-producing ovarian tumors: imaging or biochemical evaluation. *Gynecol Oncol.* 2001;83:596-8.
- Hofland M, Cosyns S, De Sutter P, Bourgain C, Velkeniers B. Leydig cell hyperplasia and Leydig cell tumour in postmenopausal women: report of two cases. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:213-5.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-88.
- Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay John M, Nieman LK. Selective venous sampling for androgen producing ovarian pathology. *Clin Endocrinol.* 2009;70:606-14.
- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, Isidori AM, Hanson JA, Dacie JE, et al. Grossman AB 2003 Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol.* 2003;59:34-43.
- Taylor HC, Pillay I, Setrakian S. Diffuse stromal Leydig cell hyperplasia: a unique cause of postmenopausal hyperandrogenism and virilization. *Mayo Clinic Proc.* 2000;75:288-92.
- Baiocchi G, Mancini N, Angeletti G, Celleno R, Fratini D, Gilardi G. Pure Leydig cell tumour (hilus cell) of the ovary: a rare cause of virilization after menopause. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44:141-4.