

J.I. Sánchez-Méndez^a
D.A. Hardisson Hernández^b
J. Santisteban Padró^a
A. Armas Sierra^a
A. Suárez Manrique^b
F. Calero Cuerda^b

^aServicio de Ginecología Oncológica. Hospital La Paz. Madrid.
^bDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid.

Correspondencia:
Dr. J.I. Sánchez-Méndez.
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital La Paz. Madrid.
P.º de La Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: jisanchezm@sego.es

Fecha de recepción: 11/12/01
Aceptado para su publicación: 19/3/02

Casos clínicos

Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares. Aspectos clínicos y morfológicos

Sex cord tumor with annular tubules. Clinical and morphological features

J.I. Sánchez-Méndez, D.A. Hardisson Hernández, J. Santisteban Padró, A. Armas Sierra, A. Suárez Manrique, F. Calero Cuerda.
Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares. Aspectos clínicos y morfológicos.

RESUMEN

El tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares suele ser un tumor bilateral, de pequeño tamaño, calcificado, benigno y asociado con el síndrome de Peutz-Jeghers. Pero aquellos casos de presentación unilateral y de mayor tamaño, a pesar de su habitual aspecto anatomopatológico y comportamiento benignos, deben ser considerados como potencialmente malignos, y por tanto se debe efectuar un estrecho seguimiento de las pacientes que los presenten.

PALABRAS CLAVE

Tumor cordones sexuales. Túbulos anulares. Malignidad.

ABSTRACT

Sex cord tumors with annular tubules are usually small, bilateral, calcified and benign and associated with Peutz-Jeghers syndrome. However, when these tumors are unilateral and of greater size they should be considered as potentially malignant, despite their typical histopathological features and benign behavior. Consequently, patients presenting these tumors should be closely followed-up.

PALABRAS CLAVE

Sex cord tumor. Annular tubules. Malignancy.

INTRODUCCIÓN

El tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares (TCSTA) fue descrito por primera vez por Scully en 1970¹ como una neoplasia ovárica caracterizada por la presencia de células dispuestas formando túbulos anulares simples y complejos, y frecuentemente asociada al síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ). Por su configuración morfológica se le considera a caballo entre los tumores de la granulosa y los de Sertoli² y así según los autores se trataría de:

- Un subtipo de tumores de células de la granulosa que adopta un patrón de crecimiento similar al que muestran las células de Sertoli³.
- Un androblastoma⁴.
- Un subtipo de tumores de células de Sertoli⁵.

El motivo de este trabajo es presentar el primer caso de esta rara neoplasia que hemos diagnosticado en nuestro centro, y realizar una revisión de la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente de 49 años que acude a efectuar una revisión ginecológica rutinaria. Como antecedentes familiares tiene 2 tías con cáncer de mama, y su padre fallecido por cáncer de próstata. No tiene antecedentes personales de interés para el caso. La menarquia fue a los 12 años, y sus ciclos son regulares y normales en cantidad y duración; G1 A0 P1 H1.

En la exploración ginecológica se detecta el ovario derecho aumentado de tamaño por lo que se realiza una ecografía en la que se observa la presencia en el mismo de una formación de 50 × 40 mm, redondeada, heterogénea, bien delimitada, y de contenido ecogénico, sugestiva de teratoma ovárico. El útero y el ovario izquierdo son normales.

Al comunicárselo a la paciente refiere que dicha formación se había descrito con similares características ya hacía 5 años pero que al ser asintomática y permanecer estable, de común acuerdo con ella, se había optado por tan sólo revisarla periódicamente. En este sentido, aporta ecografías previas que así lo corroboran, en las que se había orientado como un probable endometrioma.

Se le propuso la extirpación del quiste mediante laparoscopia, que aceptó y se llevó a cabo sin inci-



Figura 1. Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares. Nidos de células tumorales rodeados por un estroma fibroso. Los túbulos forman estructuras complejas alrededor de ejes hialinizados (hematoxilina-eosina, ×200).

dencias. Durante la intervención se confirmó la presencia del quiste, no adherido y dependiente del ovario derecho. El resto del aparato genital interno era normal.

El estudio anatomopatológico de la pieza mostró macroscópicamente una formación de superficie blanquecina, con áreas sólidas pardo amarillentas y tractos fibrosos a la sección. Microscópicamente, presentaba las siguientes características:

- Múltiples estructuras tubulares de morfología anular dispuestas en forma de pequeños nidos de contornos bien definidos.
- Formadas por células de morfología poligonal, con citoplasma eosinófilo o claro, y núcleos de disposición periférica sin atipias, aunque con discretas irregularidades en la carioteca.
- Las células tumorales se hallan dispuestas alrededor de un área central hialinizada, PAS positiva, correspondiente a material de la membrana basal (fig. 1). Con técnicas inmunohistoquímicas se observa una intensa inmunoreactividad de las mismas frente a la inhibina (fig. 2).
- En numerosas zonas de la tumoración se observan estructuras más complejas, constituidas por múltiples túbulos anulares intercomunicados y en otras se reconocen signos de diferenciación hacia células de Sertoli.
- Asimismo, se observa la presencia focal de las células tumorales en los vasos linfáticos.

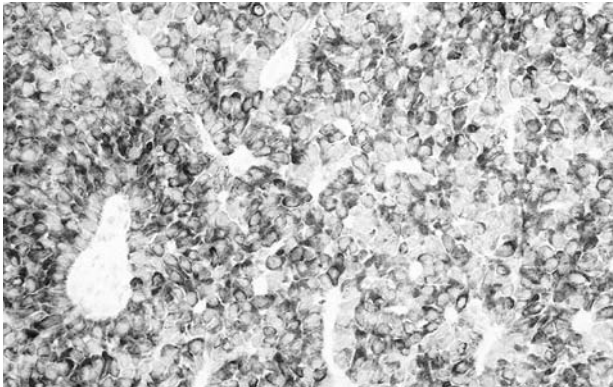


Figura 2. Las células tumorales muestran intensa inmunorreactividad citoplasmática frente a la inhibina (anti-inhibina, $\times 400$).

Ante el resultado anatomopatológico, y la edad de la paciente se decidió completar la cirugía, y se realizó una histerectomía total más anexectomía contralateral (la otra trompa se extirpó en la primera intervención) y, dadas las imágenes vistas en el tumor, linfadenectomía ilíaca homolateral. El resultado histológico evidenció un útero y anejo contralateral sin lesiones relevantes, y la ausencia de células tumorales en los 8 ganglios aislados.

El seguimiento posterior, 14 meses, de la paciente ha resultado dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN

El TCSTA es una entidad poco frecuente ya que constituye tan sólo el 0,05-0,6% de todos los tumores ováricos. Se puede presentar en todas las edades (existen casos descritos en pacientes entre 4 y 76 años), pero con preferencia por los 30-40. Scully¹ recogió inicialmente trece casos y hasta la fecha sólo se han publicado unos 150, por lo que la experiencia en un único centro es muy limitada: Shen et al⁶ en China han tratado 6 casos en 20 años, el Instituto de Patología de Lausana tiene registrados 4 en 40 años⁷, y Young et al⁸ recogen, en una revisión hecha en 1982², 74 casos en todo el mundo. En España se han descrito al menos 4 casos más^{4,8-10}.

Existen dos casos descritos de localización extraovárica: en la trompa de Falopio¹¹ y en un saco herniario umbilical¹², con gónadas sanas.

Clínica

Los TCSTA suelen ser productores de hormonas: estrógenos y progesterona¹³ fundamentalmente, por lo que según cómo sea ésta y la edad en la que se presente, así será su clínica:

- Un 50% se acompaña de síntomas sugestivos de hiperestronismo: pubertad precoz^{14,15}, irregularidad menstrual, hiperplasia endometrial, sangrado posmenopáusico, etc.⁶.
- Otros presentan amenorrea secundaria⁶, atrofia glandular o decidualización endometrial.
- Otros hiperprolactinemia, secundaria a la acción sobre el sistema nervioso central de los valores elevados de estrógenos y progesterona⁹.

Está descrito un caso en el que la primera pista para el diagnóstico la dio la presencia de células atípicas en la citología cervicovaginal¹⁶.

Un 40% se asocia al SPJ, un proceso de base genética, caracterizado por la presencia de manchas melánicas en la boca y pólipos hamartomatosos, en especial en el yeyuno. En este caso los tumores suelen ser bilaterales, multifocales, de pequeño tamaño (3 cm) y con calcificaciones.

También pueden ser asintomáticos, como el caso que nos ocupa, y constituir un hallazgo casual. En este supuesto suelen ser unilaterales, voluminosos, más agresivos, y raramente multicéntricos.

Histopatología

Macroscópicamente suelen ser de color blanco-amarillento y con zonas calcificadas. Microscópicamente se caracterizan por una mezcla de túbulos anulares de morfología sencilla y compleja:

- Los túbulos sencillos están formados por células que presentan sus núcleos dispuestos en la periferia, situados alrededor de una zona central hialinizada compuesta por material del tipo membrana basal.
- Los túbulos complejos son más frecuentes y corresponden a estructuras redondeadas compuestas por la unión de varios anillos intercomunicados entre sí y dispuestos alrededor de varios ejes hialinizados.

En pacientes con SPJ, se suelen identificar múltiples islotes tumorales dispersos por el estroma ová-

rico. También pueden encontrarse acúmulos de células neoplásicas con citoplasma vacuolado, debido al acúmulo de lípidos. En zonas, el patrón de crecimiento tubular del tumor puede ser sustituido por un crecimiento difuso de las células neoplásicas. En más del 50% de los casos se encuentran calcificaciones en el interior de los túbulos.

En los tumores de mayor tamaño, habitualmente no relacionados con el SPJ, se suele producir la hialinización de los túbulos y el estroma, así como suele ser frecuente la aparición de áreas con diferenciación hacia células de la granulosa y de células de Sertoli en el seno del tumor.

Ahn et al⁵ han intentado caracterizarlos mediante microscopía electrónica, y sus hallazgos evidenciaron que los túbulos anulares son similares a los encontrados en los adenomas tubulares testiculares o en los testículos criptorquídicos, pero mientras que en estos últimos se puede encontrar una luz tubular, en los TCSTA ésta no existe. Asimismo, también es posible encontrar células dispuestas en túbulos similares en los tumores de Sertoli-Leydig, en los de la granulosa, y en los ginandroblastomas, si bien es excepcional en ellos la presencia de una gruesa membrana basal.

En el estudio ultraestructural se ha encontrado en ocasiones la presencia de cristales de Charcot-Bottcher en el citoplasma celular, lo que sugiere la existencia de una diferenciación hacia las células de Sertoli¹⁷⁻¹⁹, por lo que algunos autores lo consideran un subtipo de los tumores de estas células. Por contra, su ausencia, que lo más probable es que se deba a haber hecho un muestreo insuficiente, junto con la presencia de corpúsculos de Call Exner y de inmunorreactividad frente a la inhibina (α y β)²⁰ ha hecho pensar a otros autores⁵ que su procedencia estaría en las células de la granulosa. Así, Hart et al²¹ consideran los casos, como el que comunicamos, no asociados con el SPJ inequívocamente como tumores de células de la granulosa.

Lo típico de los TCSTA es la ausencia de elementos de las células de Leydig, y su frecuente asociación con el SPJ, lo que garantiza las posibilidades de su clasificación como una entidad propia. Ahn et al⁵ proponen el término de *tumores de células de Sertoli de tipo túbulos anulares*. Scully está de acuerdo con este término siempre que los túbulos sean el componente predominante del tumor¹. Haciendo la salvedad de que si bien cuando se asocian al SPJ no

presentan nunca diferenciación de "tipo granulosa", en muchos de los no asociados se han observado áreas con diferenciación de tipo células de la granulosa, habitualmente sin cuerpos de Call-Exner. Por ello se piensa que estas zonas representan una variante morfológica de la actividad proliferativa de las células de Sertoli.

En cualquier caso, estos "cruces" de características lo único que pondrían de manifiesto es el origen común en el epitelio celómico de los dos tipos celulares. Por otra parte la separación de los TCSTA en función de su asociación o no al SPJ es demasiado artificial, ya que los hallazgos histológicos son muy similares, si bien en los no asociados es más típica la heterogeneidad histológica.

Tratamiento

En la mayoría de los casos será simplemente quirúrgico, anexectomía o histerectomía con anexectomía bilateral según la edad y deseos de la paciente.

Si el tumor es maligno, además de la cirugía habría que administrar quimioterapia, si bien no está bien definido el esquema más adecuado^{2,24} y los resultados obtenidos son desalentadores. La radioterapia no está contemplada por la mayoría de los autores. Además, como la vía de diseminación es fundamentalmente linfática, se puede plantear la realización de linfadenectomía pélvica.

Pronóstico

Con las limitaciones que hemos señalado, podemos distinguir dos grandes grupos en cuanto al pronóstico:

1. La mayoría de ellos, asociados al SPJ, deben considerarse como una lesión benigna de tipo hamartomatosa, si bien existe una reciente publicación que se comunica un caso de malignidad en un TCSTA de este tipo¹⁶.
2. Los no asociados al SPJ, deben considerarse como una neoplasia con bajo grado de potencial malignización^{17,18}. Se calcula que el riesgo global de metástasis, que se suelen producir por vía linfática, es de aproximadamente el 30%^{7,21}, pero debido a los pocos casos descri-

tos, y la heterogeneidad de los mismos no existen criterios pronósticos fiables. El número de imágenes de mitosis vistas se ha demostrado como inútil ya que los TCSTA de comportamiento maligno no se caracterizan precisamente por presentar muchas. Además, se ha publicado la aparición de metástasis tardías, 7-10 años después, en casos en los que se extirpó completamente el tumor primitivo, con la cápsula intacta y sin implantes peritoneales^{7,21}.

Scully^{1,22} defiende que deben ser considerados siempre como una verdadera neoplasia potencialmente maligna, a pesar de su habitual aspecto anatomopatológico benigno, y por tanto que se debe efectuar un estrecho seguimiento de aquellas pacientes que lo presenten. Para ello se ha propuesto el

empleo de la inhibina, en especial la B²³, y de la hormona antimülleriana como marcadores tumorales²⁴.

Si presentan síntomas de hiperestronismo se comportan como los tumores de las células de la granulosa y, por tanto, estas pacientes tienen mayor riesgo de hiperplasia endometrial, y de tumores mamarios malignos. Se ha descrito una diferenciación metaplásica de zonas del ovario hacia tejido endometrial, incluso con malignización, debida al efecto gestagénico de la neoplasia (decidualización endometrial). Asimismo, otros autores^{2,25,26} han publicado una ocasional aparición de adenomas malignos del cérvix en los casos asociados al SPJ.

Se ha publicado un caso en el que hubo un embarazo posterior al tratamiento con cirugía conservadora²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scully RE. Sex cord tumor with annular tubules, a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1970;25:1107-21.
2. Young R, Welch W, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: a review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982;50:1384-402.
3. Crissman HJ, Hart W. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: an ultrastructural study of three cases. *Am J Clin Pathol* 1981;75:11-7.
4. Herruzo AJ, Redondo E, Pérez de Avila I, Aleman M, Menjon S. Ovarian sex cord tumor with annular tubules and Peutz-Jeghers syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990;11:141-4.
5. Ahn GH, Chi JG, Lee SK. Ovarian sex cord tumor with annular tubules. *Cancer* 1986;57:1066-73.
6. Shen K, Wu PC, Lang JH, Huang RL, Tang MI, Lian LJ. Ovarian sex cord stromal tumor with annular tubules: a report of six cases. *Gynecol Oncol* 1993;48:180-4.
7. Gloor E. Ovarian sex cord tumor with annular tubules. Clinicopathologic report of two benign and one malignant cases with long follow-up. *Virchows. Arch Pathol Anat* 1979;384:185-93.
8. Kazadi J, Robledo MC, Sola J, Alcaniz JJ, Rovira J, Acosta MJ, et al. Tumeur ovarienne des cordons sexuels avec tubes annelés productrice de prolactine. Réalité ou coïncidence fortuite? *Rev Fr Gynecol Obstet* 1995;91:27-31.
9. Ruibal JL, Palomino MC, Rivilla F, Ortega L, Bueno G, Casado de Frias E. Sexual precocity in a 7-year old girl, due to a tumor of the ovarian sex cord with annular tubules (SCTAT of Scully) *An Esp Pediatr* 1998;48:409-11.
10. Millán Cantero H, Ruiz-Jiménez R, Ruiz de la Peña A, Crespo Azanza E, Sainz de la Cuesta R. Tumor de los cordones sexuales con diferenciación anular y metástasis ganglionar subcapsular. Caso clínico controvertido presentado en la XXIV Reunión Nacional de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO; 2001, octubre; Madrid.
11. Griffith LM, Carcangiu ML. Sex cord tumor with annular tubules associated with endometriosis of the fallopian tube. *Am J Clin Pathol* 1991;96:259-62.
12. Baron BW, Schraut WH, Azizi F, Talermin A. Extragonadal sex cord tumor with annular tubules in an umbilical hernia sac: a unique presentation with implications for histogenesis. *Gynecol Oncol* 1988;30:71-5.

13. Dolan J, Al-Timimi AH, Richards SM, Jeffs JB, Mason GC, Smith DB, et al. Does ovarian sex cord tumour with annular tubules produce progesterone? *J Clin Pathol* 1986;39:29-35.
14. Zunkeller W, Krause U, Holzhausen HJ, Hirsch W, Finke R, Burdach S. Ovarian sex cord tumor with annular tubules associated with precocious puberty. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:144-6.
15. Zung A, Shoham Z, Open M, Altman Y, Dgani R, Zadik Z. Sertoli cell tumor causing precocious puberty in a girl with Peutz-Jeghers syndrome. *Gynecol Oncol* 1998;70:421-4.
16. Lele SM, Sawan RN, Zaharopoulos P, Adesokan A, Smith M, Linhart JM, et al. Malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: a case report. *Mod Pathol* 2000;13:466-70.
17. Tavassoli FA, Norris HJ. Sertoli tumours of the ovary: a clinicopathologic study of 28 cases with ultrastructural observations. *Cancer* 1980;46:2281-97.
18. Kalifat R, De Brux J. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: an ultrastructural study. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:380-8.
19. Astengo Osuna C. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: Case report with ultrastructural findings. *Cancer* 1984;54:1070-5.
20. Zheng W, Sung CJ, Hanna I, DePetris G, Lambert-Messerlian 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.
21. Hart W, Kumar N, Crissman J. Ovarian neoplasms resembling sex cord tumors with annular tubules. *Cancer* 1980;45:2352-63.
22. Scully RE. The prolonged gestation, birth, and early life of the sex cord tumor with annular tubules and how it joined a syndrome. *Int J Surg Pathol* 2000;8:233-8.
23. Burger HG, Fuller PJ, Chu S, Marners P, Drummond A, Susil B, et al. The inhibins and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2001;180:145-8.
24. Puls LE, Hamous J, Morrow MS, Schneyer A, MacLaughlin DT, Castracane VD. Recurrent ovarian sex cord tumor with annular tubules: tumor marker and chemotherapy experience. *Gynecol Oncol* 1994;54:396-401.
25. Srivatsa PJ, Keeney GL, Podratz KC. Disseminated cervical adenoma malignum and bilateral ovarian sex cord tumors with annular tubules associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Gynecol Oncol* 1994;53:256-64.
26. Podczaski E, Kaminski PF, Pees RC, Singapuri K, Sorosky JL. Peutz-Jeghers syndrome with ovarian sex cord tumor with annular tubules and cervical adenoma malignum. *Gynecol Oncol* 1992;45:334-5.
27. Juhnke I, Deichert U, Ruschoff J. Sex cord stromal tumor with annular tubules in a sterility patient. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51:150-3.