

700

Alfonso Fernández-Corona^a
Elena Lorenzo Marcos^a
Beatriz Pérez Prieto^a
Ángel Luengo Tabernero^a
José Santos Salas Valien^b
Pedro Rafael Rodríguez Domínguez^a

Tumor de células de Sertoli-Leydig ovárico

Sertoli-Leydig cell ovarian tumor

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Asistencial de León. León. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial de León. León. España.

Correspondencia:

Dr. A. Fernández Corona.
República Argentina, 30, 7.º B. 24004. León. España.
Correo electrónico: alfonsofernandezcorona@yahoo.es

Fecha de recepción: 6/9/2006.

Aceptado para su publicación: 16/1/2007.

RESUMEN

Se presenta el infrecuente caso de una mujer de 62 años con un tumor ovárico asociado a hirsutismo severo, hipertensión, insuficiencia renal e hiperparatiroidismo. Se observó elevación de los valores plasmáticos de testosterona y estradiol y supresión de los de gonadotropinas. La ecografía y la tomografía computarizada revelaron un gran tumor pélvico. Se planteó el diagnóstico diferencial con los carcinomas endometrioides sertoliformes, pero la expresión positiva de la inhibina apoyó el diagnóstico de tumor de células de Sertoli-Leydig. La evolución posquirúrgica fue favorable, con normalización de los valores de los esteroides sexuales y elevación de los de gonadotropinas al valor posmenopáusico normal.

PALABRAS CLAVE

Ovario. Tumor de células de Sertoli-Leydig. Carcinoma endometriode de células sertoliformes. Inhibina.

ABSTRACT

We present the rare case of a 62-year-old woman who developed an ovarian tumor associated with severe hirsutism, hypertension, renal insufficiency, and hyperparathyroidism. Hormone evaluation showed high plasma testosterone and estradiol values, with suppressed gonadotropins. Ultrasound examination and computed tomography revealed a large pelvic tumor. Differential diagnosis with a Sertoli-like endometrioid carcinoma of the ovary was contemplated, but inhibin-positive expression established the diagnosis of Sertoli-Leydig cell tumor. Postsurgical outcome was favorable, with normal plasma values of sexual steroids and an increase of gonadotropins to within the normal postmenopausal range.

KEY WORDS

Ovary. Sertoli-Leydig cell tumor. Sertoliform endometrioid carcinoma. Inhibin.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células de Sertoli-Leydig (TCSL) son infrecuentes y constituyen el 1% de los tumores de los cordones sexuales-estroma y el 0,1-0,5% de las neoplasias ováricas primarias¹⁻³. Aproximadamente un 75% se presenta en mujeres menores de 40 años, con una edad media de 25 años, aunque pueden ocurrir en cualquier grupo de edad.

CASO CLÍNICO

La paciente, de 62 años de edad, no presentaba antecedentes familiares ni personales de relevancia clínica, con ausencia de antecedentes previos de hipertensión arterial. Fue ingresada por presentar una tumoración abdominal de probable origen ginecológico, insuficiencia renal, anemia y síndrome general, con disminución del peso y astenia. En la exploración general destacaba un hirsutismo generalizado intenso y, a nivel sistémico, destacaba una hipertensión arterial severa con cifras de hasta 230/100 mmHg; su peso era de 60,0 kg. En la exploración ginecológica se apreciaba una tumoración pélvica grande, móvil y desviada a la izquierda, y el resto de la exploración ginecológica era aparentemente normal.

La ecografía abdominal fue informada de probable neoplasia ginecológica y nefropatía cortical crónica, y la tomografía computarizada (TC) de neoplasia ovárica sin adenopatías y sin líquido libre peritoneal; la radiografía de tórax fue normal, sin derrame pleural. En la ecografía ginecológica se identificaba una tumoración sólido-quística de 14 cm, un útero normal con endometrio menor de 3 mm y ausencia de líquido libre peritoneal.

La analítica evidenció anemia importante (hemoglobina de 8,1 g/dl con volúmenes corpusculares normales), elevación de la velocidad de sedimentación glomerular (VSG: 83 mm) y del fibrinógeno (749 mg/dl); el resto de las series y la coagulación eran normales. En la bioquímica destacaba elevación de la urea (227 mg/dl) y de la creatinina (9,1 mg/dl), disminución del hierro (42 μ g%) y de la transferrina (163 ml%), elevación de la ferritina (209,3 ng/ml), disminución de las proteínas totales (5,7 g/dl) y elevación del cloro (117 mEq/l), con valores normales de sodio, potasio, calcio, fósforo, albúmina, glucosa,

lipoproteínas de alta densidad y creatincinasa. En la gasometría arterial se objetivaba una acidosis metabólica (pH de 7,28) con un exceso de base de -10,4 mmol/l. Las serologías de hepatitis B y C y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) eran negativas. El estudio de inmunidad mostraba ANA, ANCA, anti-ADN, anticuerpos anti-Ro (SS-A), anti-La, anti Sm y anti RNP negativos, y c-3, c-4 y CH-50 normales. Los marcadores tumorales mostraban elevación de antígeno carcinoembrionario (5,2 μ g/l) y AFP (12,4 UI/l), y eran normales Ca 12,5 (31,7 U/ml), Ca 19,9 (12,0 U/ml), Ca 15,3 (10,1 U/ml) y beta-HCG (1,6 mU/ml). En la función hormonal se objetivaba unos valores premenopáusicos de FSH (< 0,1 mU/ml), LH (3,35 mU/ml) y 17-beta-estradiol (87,4 pg/ml) y una elevación importante de delta-4-androstendiona (7,99 ng/ml) y testosterona (2,13 ng/ml) y eran normales la TSH (2,08 μ U/ml), HGH (0,7 ng/ml), progesterona (0,95 ng/ml), tiroxina libre (1,28 ng%) S-DHEA (0,15 μ g/ml) y el cortisol (22,4 μ g%). El perfil óseo reveló una gran elevación de los marcadores de resorción ósea, con una gran elevación de PTH (1.163 pg/ml), beta-crosslaps (4.210 ng/ml) y osteocalcina (884,8 ng/ml). En el análisis sistemático de orina presentaba proteinuria (500 mg/dl) y glucosuria (100 mg/dl) y en el sedimento, hematíes aislados.

Se inició tratamiento antihipertensivo, hemotransfusión y hemodiálisis, con mejoría leve de la presión arterial, pero sin llegar a la normalización. Se realizó una histerectomía abdominal total con anexectomía bilateral y la biopsia intraoperatoria del ovario izquierdo fue informada de tumor de los cordones sexuales benigno, por lo que se concluyó la intervención.

En la histopatología definitiva se describió una tumoración irregular del ovario izquierdo, parcialmente quística, con áreas blanco-amarillentas alternando con zonas hemorrágicas (fig. 1). Microscópicamente, esa tumoración mostraba áreas tubulares clásicas de tipo Sertoli-Leydig (fig. 2), y había de forma focal áreas de diferenciación a células de la granulosa con algunos cuerpos de Call-Exner reconocibles. En las múltiples secciones estudiadas no se identificaron áreas de adenocarcinoma endometriode. El estudio inmunohistoquímico, realizado en varias áreas de la tumoración, fue positivo para inhibina (fig. 3) y queratinas de bajo peso, y fue negativo para el antígeno epitelial de membrana (EMA) y la queratina 7.

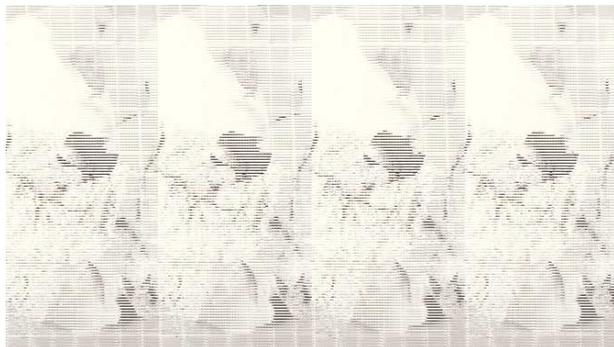


Figura 1. Tumoraación seccionada mostrando áreas quísticas alternando con zonas densas blanco-amarillentas.



Figura 2. Zona de tumor de Sertoli-Leydig bien diferenciada con patrón tubular (HE $\times 20$).



Figura 3. Expresión positiva para inhibina en zonas tubulares y estromales de la tumoración (tinción inmunohistoquímica para inhibina $\times 40$).

El postoperatorio evolucionó favorablemente, con normalización de los valores de la presión arterial, y fue dada de alta con inclusión en el programa extrahospitalario de hemodiálisis. Doce días después de la intervención, la analítica hormonal mostró rangos posmenopáusicos normales, con aumento de FSH (40,4 mU/ml) y LH (26,7 mU/ml) y descenso de 17-beta-estradiol (< 20,0 pg/ml) y normalización de los valores plasmáticos de testosterona total (< 20 ng/ml) y delta-4-androstendiona (2,89 ng/ml).

DISCUSIÓN

Dentro los tumores de células de Sertoli-estroma se incluyen los tumores de células de Sertoli, los de células de Leydig y los mixtos de células de Sertoli-Leydig. Estas neoplasias se caracterizan por la presencia de estructuras testiculares que producen andrógenos que causan virilización, aunque no todos son funcionalmente activos. Los tumores de células de Sertoli son también estrogénicos y, además, pueden secretar renina, originando hipertensión refractaria e hipocaliemia. Los tumores de células de Leydig son secretores de andrógenos.

Macroscópicamente, como en nuestro caso, los TCSL se presentan como masas sólidas polilobuladas, con una superficie externa lisa y, generalmente, son unilaterales, confinados al ovario y grandes, con diámetros de hasta 16 cm⁴. Microscópicamente, se identifican cinco subtipos de TCSL: bien diferenciados, moderadamente diferenciados, pobremente diferenciados, reticulares y mixtos. El patrón reticular se asocia con diferenciación hepatocelular y elevación de los valores séricos de alfafetoproteína⁵. En los tumores moderada y pobremente diferenciados se observan áreas celulares densas con un número aumentado de mitosis. Algunos TCSL contienen otros tejidos heterólogos, como gastrointestinal, cartilaginosa y muscular. La mayoría de los casos publicados son TCSL mixtos moderada o pobremente diferenciados⁶.

La edad de 62 años de nuestra paciente resultó inusual, ya que la mayoría de los TCSL se presenta durante la segunda y tercera décadas de la vida, aunque pueden ocurrir en cualquier grupo de edad. A menudo, secretan andrógenos (testosterona, 17-hidroxi-progesterona o androstendiona) que producen virilización (oligomenorrea, amenorrea, atrofia mamaria, hirsutismo, voz profunda, patrón masculino de calvicie, acné e hipertrofia de clítoris) en más de un tercio de los casos⁷. Frecuentemente, existe dolor abdominal e incremento del perímetro abdominal. La mayoría de las pacientes sintomáticas tienen una masa anexial palpable.

Nuestra paciente presentaba hirsutismo severo, con valores plasmáticos elevados de andrógenos (delta-4-androstendiona: 7,99 ng/ml; testosterona: 2,13 ng/ml), valores plasmáticos elevados premenopáusicos de estrógenos (17-beta-estradiol: 87,4 pg/ml) y valores plasmáticos suprimidos también premenopáusicos de gonadotropinas (FSH: < 0,1 mU/ml; LH: 3,35 mU/ml). Se constató una hipertensión arterial severa (presión arterial: 230/100 mmHg), no conocida previamente, insuficiencia renal también severa (urea: 227 mg/dl; creatinina: 9,1 mg/dl), que precisó de hemodiálisis, y anemia moderada-severa (hemoglobina: 8,1 g/dl), que precisó hemotransfusión preoperatoria. Asimismo, presentaba hiperparatiroidismo (PTH: 1.163 pg/ml; beta-crosslaps: 4.210 ng/ml; osteocalcina: 884,8 ng/ml), ya descrito como cuadro paraneoplásico en ciertos tumores ováricos⁸, como carcinomas de células claras, coriocarcinomas y teratocarcinomas. Asimismo, mostraba hiperfibrinogenemia (fibrinógeno: 749 mg/dl) y acidosis metabólica (pH: 7,28; exceso de base: -10,4 mmos/l). En los exámenes tomográfico y ecográfico se constató la existencia de una tumoración unilateral de unos 14 cm a nivel anexial izquierdo, lo que motivó la sospecha diagnóstica de un tumor ovárico de los cordones estroma.

A pesar de su gran tamaño medio, sólo el 2-3% de los TCSL muestran progresión extraovárica en el momento del diagnóstico y menos del 20% presenta un comportamiento maligno, con metástasis o recurrencia⁷. Las recurrencias son más frecuentes en los tumores pobremente diferenciados o que presentan elementos heterólogos¹. Las recurrencias precoces son típicas de los TCSL y sólo el 6-7% se desarrollará después de los 5 años, en contraposición con las

de los tumores de células de la granulosa que tienen una historia natural más larga⁶.

En las mujeres con TCSL que han completado su maternidad se recomienda realizar una histerectomía abdominal con salpingooforectomía bilateral. Cuando se desea preservar la fertilidad o evitar la terapia hormonal sustitutiva, el tratamiento de elección es la ooforectomía unilateral⁹. La cirugía como actitud terapéutica única es aceptable para las pacientes con TCSL, excepto para las que tienen un tumor metastásico o no metastásico pero pobremente diferenciado o con elementos heterólogos no epiteliales¹⁰. La combinación de quimioterápicos basada en platino es efectiva generalmente para estas últimas pacientes, aunque no existen muchos datos publicados⁶.

Como en los tumores de las células de la granulosa avanzados, el régimen óptimo de tratamiento de los TCSL es desconocido, aunque el más recomendado a menudo es el que incluye bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP). Como terapias de segunda línea, otros regímenes alternativos basados en platino incluyen ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino (CAP); carboplatino, epirrubicina y etopósido; y cisplatino, vinblastina y bleomicina¹¹⁻¹⁵.

Nuestra paciente fue tratada únicamente con histerectomía abdominal total con anexectomía bilateral, ya que la biopsia intraoperatoria del ovario izquierdo fue informada de tumor de los cordones sexuales benigno y la histopatología definitiva de TCSL.

Desde el punto de vista histológico, se planteó el diagnóstico diferencial entre un TCSL y otros tumores que pueden adoptar un patrón sertoliforme. Entre estos tumores, y teniendo en cuenta la edad de la paciente, debemos contemplar el carcinoma endometriode ovárico, que en ocasiones puede adoptar un patrón sertoliforme^{16,17} y confundirse con un TCSL, sobre todo si existe una luteinización de células estromales que pueden semejar las células de Leydig. En estos casos, se debe realizar un muestreo adecuado para buscar áreas de carcinoma endometriode clásico o zonas de componente escamoso asociado a éste que nos orienten hacia este diagnóstico. En nuestro caso, no se encontró componente endometriode y tampoco transformación escamosa.

El estudio inmunohistoquímico apoyó el diagnóstico de TCSL por ser positivo para inhibina en ambos componentes celulares, ya que se ha descrito en

704 las células luteinizadas del carcinoma endometriode con patrón sertoliforme, lo que puede llevar a error si se observa únicamente en las células estromales^{16,18}. Las queratinas de bajo peso se han descrito como positivas en el TCSL; en nuestro caso mostraron un grado variable, con predominio del patrón paranuclear. La queratina 7 y el EMA fueron negativos en nuestro caso; en este diagnóstico diferencial, fueron 2 anticuerpos importantes ya que son marcadamente positivos en el carcinoma endometriode y sólo se ha descrito positividad para queratina 7 en las áreas retiformes del TCSL^{18,19}.

La supervivencia de las pacientes con TCSL a los 5 años es del 70-90% y depende, sobre todo, del estadio y del grado histológico de diferenciación⁶. Young et al⁷, en una gran serie de 207 pacientes con TCSL, encontraron que el grado de diferenciación fue bueno, intermedio y pobre en el 11, el 54 y el 13%, respectivamente, y que el 22% contenía elementos heterólogos. Tras un seguimiento prolongado, el comportamiento maligno de recurrencia o metástasis se observó en el 18% del total de los TCSL, en el 0, el 11 y el 59% de los bien, moderada y pobremente diferenciados, respectivamente, y en el 19% de aquellos que contienen elementos heterólogos.

El seguimiento de las pacientes con TCSL se realiza mediante el examen físico y la determinación de los valores de testosterona cada 3 o 4 meses en los 2 primeros años y cada 6 meses en los 3 años si-

guientes. El estudio tomográfico se reserva para la evaluación de la sospecha de recidiva clínica o analítica, por elevación de los valores de testosterona. En nuestro caso, el tratamiento antihipertensivo mejoró levemente las cifras de la presión arterial pero fue la simple extracción tumoral la que normalizó completamente sus valores. El postoperatorio fue favorable y se incluyó a la paciente en un programa extrahospitalario de hemodiálisis. La evolución de los valores hormonales fue también favorable y a los 12 días tras la intervención mostró rangos posmenopáusicos normales, con aumento de FSH (40,4 mU/ml) y LH (26,7 mU/ml), y descenso de 17-beta-estradiol (< 20,0 pg/ml) y normalización de los valores plasmáticos de testosterona total (< 20 ng/ml) y delta-4-androstendiona (2,89 ng/ml).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de TCSL se debe sospechar en pacientes que presentan síntomas o signos de exceso de andrógenos, como hirsutismo o virilización, sobre todo si está presente una masa anexial. La cirugía de exéresis es el tratamiento primario, con el fin de obtener tejido para el diagnóstico definitivo, descartar malignidad y realizar el tratamiento oportuno. Puede plantearse el diagnóstico diferencial con los carcinomas endometrioides sertoliformes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kataria SP, Mishra K, Dev G, Tandon R. Sertoli-Leydig cell tumour of ovary with heterologous element: a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2005;48:493.
2. Gheorghisan-Galateanu A, Fica S, Terzea DC, Caragheorghopol A, Horhoianu VJ. Sertoli-Leydig cell tumour: a rare androgen secreting ovarian tumour in postmenopausal women. Case report and review of literature. *Cell Mol Med.* 2003;7:461.
3. DiSaia PJ, Creasman WT. Germ cell, stromal and other ovarian tumours. En: Disara P, Creasman W, editors. *Clinical Gynecologic Oncology.* St. Louis: Mosby-Yearbook, 1997, p. 351.
4. Young R, Clement PB, Scully RE. The ovary. En: Sternberg, SS, editor. *Diagnostic Surgical Pathology.* New York: Raven Press; 1989. p. 1687.
5. 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.
6. Dorigo O, Berek JS. Sex cord-stromal tumours of the ovary. Disponible en: www.uptodate.com
7. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumours. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:543.
8. Suwaki N, Masuyama H, Mizutani Y, Kodama J, Hiramatsu Y. Parathyroid hormone-related protein as a potential tumour marker: a case report of ovarian clear cell carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32:94-8.

9. Gershenson, DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord- stromal tumours. *Gynecol Oncol.* 1994; 55:62.
10. Schneider, DT, Calaminus, G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschute W, et al. Ovarian sex cord-stromal tumours in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 2003;21:2357-63.
11. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumours and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1999;72:131.
12. Gershenson DM, Morris M, Burke TW, Levenback C, Mattheus CM, Wharton JT. Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol.* 1996;87:527-31.
13. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Stringer GA, Saul PB, Wharton JT. Treatment of metastatic stromal tumours of the ovary with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol.* 1987;70:765.
14. Tomlinson MW, Treadwell MC, Deppe G. Platinum based chemotherapy to treat recurrent Sertoli-Leydig cell ovarian carcinoma during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997; 18:44.
15. Van der Meer J, De Vries EG, Vriesendorp R, Willemse PHB, Donker AJM, Aalders JG. Hemolytic uremic syndrome in a patient on cisplatin, vinblastine and bleomycin. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1985;110:119-22.
16. Young RH, Prat J, Scully RE. Ovarian endometrioid carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. A clinicopathological analysis of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:513-22.
17. Eichhorn JH, Young RH, Clement PB. Sertoliform endometrial adenocarcinoma: a study of four cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15:119-26.
18. Ordi J, Schammel DP, Rasekh L, Tavassoli FA. Sertoliform endometrioid carcinomas of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Mod Pathol.* 1999; 12:933-40.
19. Guerrieri C, Franlund B, Malmstrom H, Boeryd B. Ovarian endometrioid carcinomas simulating sex cord-stromal tumors: a study using inhibin and cytokeratin 7. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:266-71.