

Adenoma ovárico de células de Leydig: una rara causa de virilización asociada a factores de riesgo cardiovascular

J.L. TEMPRANO FERRERAS^a, P. ANTÚNEZ PLAZA^b,
J.L. LANCHARES PÉREZ^c, J.J. CORRALES HERNÁNDEZ^a,
M.T. MORIES ÁLVAREZ^a, R.M. BURGO LÓPEZ^a,
A.L. FRAILE SÁEZ^a y J.M. MIRALLES GARCÍA^a

^aServicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca ^cServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. España.

La masculinización de la mujer adulta o virilismo es un trastorno endocrino infrecuente debido a un exceso de secreción androgénica causado por tumores adrenales u ováricos¹. Dentro de estos últimos, los más comunes son los de células de Sertoli-Leydig (androblastomas), si bien otros tipos patológicos, como los tumores de la granulosa-teca, de células hiliares, de células lipoideas y de restos adrenales, también pueden generar el cuadro¹. Presentamos un caso clínico de virilización debido a un adenoma de células de Leydig, un tumor ovárico raro que sólo representa un 0,1% de los tumores ováricos. Describimos su asociación con factores de riesgo cardiovascular y el efecto de la corrección permanente del hiperandrogenismo sobre los mismos.

LEYDIG CELL OVARIAN ADENOMA: A RARE CAUSE OF VIRILIZATION ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Female masculinization or virilism is an infrequent endocrine disorder due to an excess of androgenic secretion caused by adrenal or ovarian tumors. Among these, the most common are Sertoli-Leydig cell tumors (arrhenoblastomas), although other pathological types such as granulosa-theca tumors, hilar cell tumors, lipid cell tumors, and adrenal rest tumors can also provoke this disorder. We present a case of virilization due to a Leydig cell adenoma, a rare ovarian tumor representing 0.1% of ovarian tumors. We also describe its association with cardiovascular risk factors and the effect of permanent correction of hyperandrogenism on these factors.

Key words: Ovarian tumor. Leydig cell tumor. Virilism. Cardiovascular risk.

Los tumores de células de Leydig representan una causa infrecuente de virilización. Se presenta un caso de tumor de células de Leydig, la posible asociación del hiperandrogenismo con factores de riesgo cardiovascular y la evolución de éstos tras la extirpación del tumor.

CASO CLÍNICO

Historia clínica

Mujer de 42 años carente de antecedentes patológicos, familiares y personales de interés. Su historia obstétrica incluía tres embarazos con parto normal y un aborto.

Consultaba por un cuadro de amenorrea secundaria de 2 años de duración, precedida de un período de oligomenorrea de un año. Había observado la aparición progresiva de vello terminal andrógeno-dependiente y acné en los dos años previos a la consulta. Presentaba un agravamiento del tono de voz, ganancia progresiva de peso de distribución troncular y alopecia en la región frontotemporal. No refería galactorrea ni regresión mamaria. No había sido sometida a ningún tratamiento farmacológico.

En la exploración física presentaba una tensión arterial 165/65 mmHg;

Correspondencia: Dr. José Luis Temprano Ferreras.
Gustave Doré, 3 portal, 2.º 1.ª B. 37007 Salamanca. España.

Manuscrito recibido el 28-8-2002; aceptado para su publicación el 7-1-2003.

Palabras clave: Tumor ovárico. Tumor de células de Leydig. Virilismo. Riesgo cardiovascular.

TABLA 1. Valores hormonales antes de la cirugía, durante la intervención (de forma simultánea en vena ovárica y vena periférica) y poscirugía (a los 12 días y 7 meses de la intervención)

Concentraciones hormonales	Precirugía	Durante la cirugía		A los 12 días de la intervención	A los 7 meses de la intervención	Valores de referencia (en fase folicular)
		Sangre vena ovárica	Sangre vena periférica			
LH (mU/ml)	0,1	ND	ND	2,8	1,7	1-10
FSH (mU/ml)	0,1	ND	ND	6,6	7,0	2-10
Testosterona total (ng/ml)	7	62	5,4	0,1	0,1	0-1
Estradiol (pg/ml)	35	1.244	26	ND	16	15-120
3 αDiol (ng/ml)	20	18	12	1,7	2	0,2-6,5
Progesterona (ng/ml)	ND	5	0,1	ND	ND	0,1-1,8
17 OH Progesterona (ng/ml)	1	68	0,8	0,2	0,4	0,1-1,5
Androstendiona (μg/ml)	2,5	22	3,3	1,6	1,5	0,1-3,5
DHEAS (μg/dl)	178	2.046	165	126	170	30-350
Prolactina (μU/ml)	398	ND	ND	96	ND	90-750

LH: lutropina; FSH: folitropina; DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; ND: no determinado.

peso: 88 kg; talla: 160,5 cm; índice de masa corporal (IMC): 34,1 kg/m². Tenía un hábito corporal androide, con distribución central de la grasa y desarrollo muscular importante. Había acné en facies, tórax y espalda y una discreta alopecia frontotemporal. No se detectaba atrofia mamaria. En el abdomen no se palpaban masas ni visceromegalias, ni se observaban estrías rojo-vinosas. La exploración del clítoris mostraba clitoromegalia (3 × 1 cm). Presentaba un hirsutismo de 20 puntos en la escala de Ferriman-Gallwey. En el resto de la exploración no se detectaban hallazgos significativos.

Analítica general

Hemograma: 5.860.000 hematíes/mm³; Hb, 17,7 g/dl; hematocrito, 49,4%; leucocitos y plaquetas normales. Bioquímica: glucemia, 116 mg/dl; Na, 140 mmol/l; K, 3,6 mmol/l; ácido úrico, 7,6 mg/dl. El resto de la bioquímica sanguínea, incluyendo uremia, creatinina, Ca, P, pruebas de función hepática, proteinograma y estudio de coagulación, eran normales. Perfil lipídico: colesterol total, 207 mg/dl; colesterol LDL, 143 mg/dl; colesterol HDL, 25 mg/dl; triglicéridos, 207 mg/dl.

Estudios endocrinos

La cortisoluria practicada en dos ocasiones fue de 127,2 y 37,5 nmol/24 h. La supresión nocturna con 1 mg de dexametasona mostraba un descenso normal en los niveles de cortisol plasmático (24 nmol/l). En la sobrecarga oral de glucosa se observaban cifras de glucemia de 83, 198, 204, 179 y 151 mg/dl a los 0, 30, 60, 90 y 120 min, respectivamente. Los resultados del estudio hormonal restante se presentan en la tabla 1, y los valores de marcadores tumorales, en la tabla 2. En ellas se anotan los valores normales, los obtenidos antes y a los 7 meses después de la cirugía, así como los obtenidos simultáneamente en sangre de la vena ovárica y en sangre venosa periférica durante la

operación.

Pruebas de imagen

Se realizó una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis, una ecografía ovárica transparietal y un eco-Doppler transvaginal. La TC no mostraba anomalías ováricas ni adrenales. En la ecografía transparietal tampoco se detectaron masas ováricas. En cambio, la ecografía transvaginal, realizada con un ecógrafo Eccocee Toshiba Doppler-color con sonda vaginal a 6,5 Hz, fue documentada como compatible con tumoración ovárica derecha. El ovario derecho tenía una estructura homogénea, ecogénica, de 3 × 2,3 cm con vascularización aumentada en la periferia e índice de resistencia de 0,3. El ovario izquierdo era retrouterino y medía 2 × 1,2 cm.

Tratamiento

La paciente fue tratada quirúrgicamente en el servicio de ginecología, realizándose una salpingoanexectomía derecha. Se inició tratamiento antihipertensivo con Ramipril®, 2,5 mg/día.

Estudios patológicos

La descripción de la pieza operatoria fue la siguiente: estructura ovoide de 3 × 2 × 1,5 cm perfectamente delimitada por la cortical, de superficie blanco-nacarada, que presentaba una coloración amarillenta al corte, con zonas de punteado negruzco. La trompa era de coloración serosa violácea con un diámetro de 1,5 cm y 5,5 cm en su eje mayor. Presentaba una tumoración ovárica situada en región hiliar y medular que respetaba la cortical. Microscópicamente se observaba una proliferación de células poligonales con amplio citoplasma acidófilo, cristaloides de Reinke y escasas vacuolas lipídicas. Los núcleos eran redondeados, presentando ocasionalmente alguno bizarro, con nucléolos prominentes, inclusiones intranucleares y sin actividad mitótica.

Los resultados de los estudios anatomopatológicos se pre-

TABLA 2. Marcadores tumorales ováricos (en suero)

Concentraciones hormonales	Precirugía	Durante la intervención		Valores de referencia
		Sangre vena ovárica	Sangre vena periférica	
Ca 125	46 U/ml	162	20	Normal : < 35 U/ml Sospechoso: 35-70 U/ml Patológico: > 70 U/ml
Cifra 21-1	0,7 ng/ml	116	1,4	Patológico: > 3,5 ng/ml

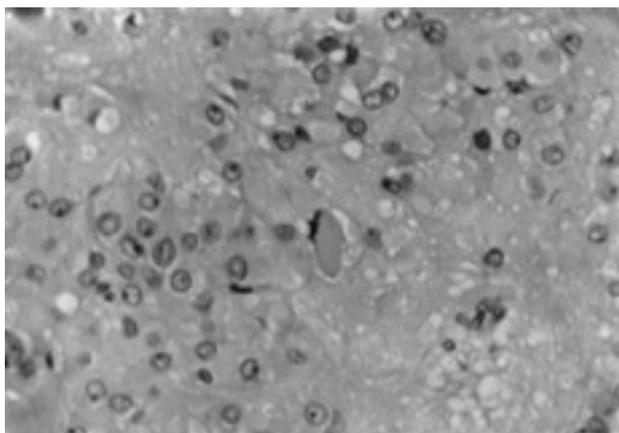


Fig. 1. Histología del tumor ($\times 40$) en la que se identifican los cristales de Reinke.

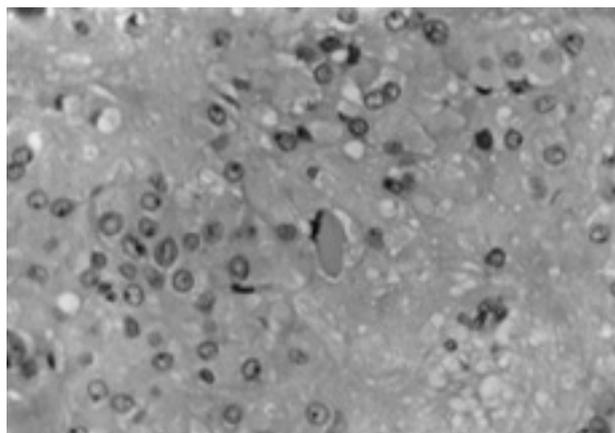


Fig. 2. Histología del tumor ($\times 20$) con tinción positiva para inhibina.

sentan en las figuras 1 y 2.

Curso postoperatorio

La evolución postoperatoria transcurrió sin complicaciones. Las menstruaciones reaparecieron espontáneamente a los dos meses de la intervención quirúrgica. Al cabo de siete meses se apreciaba una mejoría de la alopecia, sin modificaciones en la puntuación del hirsutismo. En la exploración física presentaba un peso de 84 kg y una presión arterial de 160/110 mmHg. Se aumentó la dosis de Ramipril a 5 mg/día. Analíticamente presentaba: glucemia, 112 mg/dl; colesterol total, 221 mg/dl; colesterol LDL, 150 mg/dl; colesterol HDL, 36 mg/dl; triglicéridos, 176 mg/dl; hemafes, $4,4 \times 10^6$ /ml, y hematocrito, 38,9%.

DISCUSIÓN

Los tumores de células de Leydig fueron descritos por primera vez en 1942 por Berger y en la literatura se han comunicado aproximadamente 100 casos². Los tumores de células productoras de esteroides representan un 0,1% del total de neoplasias ováricas³ y constituyen una subclase de los tumores del estroma de los cordones sexuales. Dentro de los tumores de células productoras de esteroides (lipídicas) se encuentra el tumor de células de Leydig, caracterizado patológicamente por la presencia de cristaloides de Reinke. El diagnóstico de tumor de células de Leydig puede hacerse aun en ausencia de cristaloides de Reinke⁴, y de hecho en un 50-60% de estos tumores no se identifican⁵ si el tumor de células de contenido lipídico se localiza en el mesoovario, especialmente si está rodeado de hiperplasia de células hiliares⁶. Existe una subdivisión dentro de los tumores de células de Leydig, denominados tumores de células hiliares y que se caracterizan por localizarse en el tejido conectivo no específico del mesoovario⁷, por asociarse con hiperplasia de células hiliares y estar rodeados por fibras nerviosas amielínicas^{7,8}.

Habitualmente son masas de pequeño tamaño (76,9% menores de 3,3 cm en una serie de 13 tumores)⁹, lo cual dificulta su diagnóstico mediante pruebas

de imagen, tal como se ilustra en el presente caso. La coloración suele ser marrón-amarillenta⁵. En la mayor parte de los casos tienen una localización unilateral y suelen ser benignos, aunque no siempre, y sólo se han descrito dos casos malignos^{5,10} y tres bilaterales¹⁰.

La forma clínica de presentación más habitual es un cuadro de virilización (75%)³ con un tiempo de evolución de 1-32 años⁹. Existen casos en los que predomina la secreción estrogénica (los niveles de estrógenos pueden revelar secreción directa por células hiliares, secreción adrenal o conversión periférica procedente de andrógenos)². Se ha señalado la importancia de la relación entre los niveles de testosterona y estradiol como factor determinante para la expresión de síntomas androgénicos o estrogénicos¹¹. Aproximadamente un 10% de las pacientes³ presentan manifestaciones de síndrome de Cushing.

Los elevados niveles de andrógenos séricos en la mujer se han asociado (o relacionado) con diversos factores de riesgo cardiovascular, tales como la diabetes mellitus⁹, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina^{12,13,14}, la elevación de los niveles de colesterol total, el descenso del colesterol HDL^{15,16,17} y la hipertensión arterial, como se ha puesto de manifiesto en la poliquistosis ovárica^{9,14,15}. Además, se ha encontrado que el grosor de la capa íntima y media de las grandes arterias es mayor en mujeres con síndrome del ovario poliquístico¹⁸, y que los niveles de andrógenos pueden ser un factor que promueva disfunción endotelial¹⁹. No obstante, no está claro el papel proaterogénico de los andrógenos, puesto que en oposición a lo expuesto se ha publicado que, en mujeres, los niveles de andrógenos dentro del rango alto de la normalidad pueden tener un papel protector en el desarrollo de aterosclerosis carotídea²⁰. Los niveles altos de DHEAS, androstendiona y testosterona libre se asocian con una reducción en el grosor de la íntima y media carotídea²¹.

Los tumores de células de Leydig, al igual que otros tumores ováricos productores de un exceso de andrógenos, podrían representar un modelo útil para evaluar el

efecto del hiperandrogenismo sobre los factores de riesgo cardiovascular en la mujer, ya que su tratamiento permite corregir el exceso de andrógenos de forma permanente. En nuestra paciente, la extirpación de la lesión ovárica y la correspondiente normalización de los niveles séricos de andrógenos se siguió de una mejoría en el perfil de algunos parámetros, tales como el peso, el IMC, el colesterol HDL, los triglicéridos y la poliglobulia; otros se mantuvieron, como la glucemia, y empeoraron la presión arterial y los niveles de colesterol LDL. Así, los tumores de células de Leydig del ovario representan un modelo útil para definir las posibles consecuencias del hiperandrogenismo, dado que, a diferencia del síndrome del ovario poliquístico, permiten observar los cambios agudos derivados de su desaparición.

En nuestro caso, como en la gran mayoría de los descritos, se planteó la dificultad diagnóstica por el tamaño que suelen presentar este tipo de tumores, lo que los hace de difícil localización por las técnicas de imagen habituales. El método diagnóstico más fiable es la cateterización y toma de muestra de vena ovárica para determinaciones hormonales²². En el eco-Doppler realizado a la paciente se observaba una alteración del flujo sanguíneo, sin que pudiese delimitarse con claridad una masa. Nos decidimos por la cirugía ovárica al ser éste el único origen aparente del exceso de secreción androgénica.

Casi todos los tumores de células hiliares son unilaterales, y la mayoría de los autores consideran que son benignos; así, el tratamiento de elección en pacientes jóvenes es la salpingo-ooforectomía unilateral⁸, que fue el procedimiento quirúrgico llevado a cabo en nuestra paciente. En el caso de mujeres posmenopáusicas se recomienda la histerectomía y la salpingo-ooforectomía bilateral⁸. Se ha sugerido el posible uso de análogos de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) en algunas situaciones de hiperandrogenismo de origen ovárico^{12,23,24}. La utilización de este tipo de tratamiento se descarta como primera opción, teniendo en cuenta los buenos resultados de la cirugía y su mejor relación coste-eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carr B. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1998; p. 751-817.
2. McLellan A, Mowat A, Cordiner J, Beastall G, Wallace A, Connell J, et al. Hilus cell pathology and hirsutism. Clin Endocrinol 1990;32:203-12.
3. Yen I, Zaloudek C, Kurman R. Functioning tumors and tumor-like conditions of the ovary. In: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001; p. 1009-15.
4. Glaser B, Weill S, Lurie M, Kahana L, Abramovici H, Sheinfeld M. Leydig-cell tumor of the ovary: Visualization using ¹³¹I-19-iodocholesterol scintigraphy. Eur J Nucl Med 1985; 11:13-6.
5. Duun S. Bilateral virilizing hilus (Leydig) cell tumors of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73:76-7.
6. Graubard Z, de Greef C, Stein A. Hilus cell tumour. S Afr Med J 1987;71:802.
7. Sternberg W, Roth L. Ovarian stromal tumors containing Leydig cells. Cancer 1973;32:940-51.
8. Böhm J, Röder-Weber M, Höfler H. Bilateral stromal Leydig cell tumour of the ovary. Case report and literature review. Pathol Res Pract 1991;187:348-52.
9. Marsiglia I, Grases P, Morreo J. Tumor de las células del hilio ovárico asociado a virilización: Informe de un caso y revisión de la literatura. Rev Obst Gin Venezuela. 1965;25:671-91.
10. Baiocchi G, Mancini N, Angeletti G, Celleno R, Fratini D, Gilar di G. Pure Leydig cell tumour (Hilus Cell) of the ovary: A rare cause of virilization after menopause. Gynecol Obstet Invest 1997;44:141-4.
11. Mandel F, Voet R, Weiland A, Judd H. Steroid secretion by masculinizing and "feminizing" hilus cell tumors. J Clin Endocrinol Metab 1981;52:779-84.
12. Barth J, Jenkins M, Belchetz P. Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsutism in post-menopausal women. Clin Endocrinol 1997;46:123-8.
13. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1237-43.
14. Björntorp P. The android woman-a risky condition. J Intern Med 1996;239:105-10.
15. Johannes C, Stellato R, Feldman H, Longcope C, McKinlay J. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: Longitudinal results from the Massachusetts women's health study. J Clin Epidemiol 1999;52:95-103.
16. Haffner S, Newcomb P, Marcus P, Klein B, Klein R. Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-SO₄) to cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1995;142:925-34.
17. Shapiro J, Christiana J, Frishman W. Testosterone and other anabolic steroids as cardiovascular drugs. Am J Ther 1999; 6:167-74.
18. Loucks T, Talbott E, McHugh K, Keelan M, Berga S, Guzick D. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? Fertil Steril 2000;74:547-52.
19. Paradisi G, Steinberg H, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard M, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. Circulation 2001;103:1410-5.
20. Bernini G, Sgró M, Moretti A, Argenio G, Barlascini C, Cristofani R, et al. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2008-12.
21. Bernini G, Moretti A, Sgró M, Argenio G, Barlascini C, Cristofani R, et al. Influence of endogenous androgens on carotid wall in postmenopausal women. Menopause 2001;8:43-50.
22. Raaf J, Bajorunas D, Smith D, Woodruff J. Virilizing hilus (Leydig) cell tumor of the ovary: The challenge of an accurate preoperative diagnosis. Surgery 1983;95:1-4.
23. Picón MJ, Lara JJ, Sarasa JL, Díaz J, Clouet R, Gonzalo MA, et al. Use of a long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue in a postmenopausal woman with hyperandrogenism due to a hilus cell tumour. Eur J Endocrinol 2000;142:619-22.
24. Marcondes J, Nery M, Mendoça B, Hayashida S, Halbe H, Carvalho F, et al. A virilizing Leydig cell tumor of the ovary associated with stromal hyperplasia under gonadotropin control. J Endocrinol Invest 1997;20:685-9.