

Hiperandrogenismo por tumor ovárico de células esteroideas en paciente pediátrico

Hyperandrogenism due to ovarian steroid cell tumor in a pediatric patient

Carlos Del Águila-Villar^{1,2,a}, Sonia Pereyra-López^{1,3,b}, Rosa Tucto-Manchego^{1,2,c}

¹ Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú.

³ Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú.

^a Médico pediatra endocrinólogo, magister en nutrición. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5345-5995>

^b Doctora en ciencias de la salud. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4967-130X>

^c Médico pediatra. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8508-2268>

An Fac med. 2024;85(1):80-84. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i1.26876>.

Correspondencia:

Carlos Manuel del Águila Villar
caguilav@hotmail.com

Recibido: 4 de diciembre 2023

Aprobado: 8 de febrero 2024

Publicación en línea: 25 de marzo 2024

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento:
Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: CDAV, SPL y RTM participaron en la concepción, diseño e interpretación del manuscrito. RTM redactó el manuscrito, CDAV y SPL revisaron críticamente y aprobaron la versión final. CDAV, SPL Y RTM asumen la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

Citar como: Del Águila-Villar C, Pereyra-López S, Tucto-Manchego R. Hiperandrogenismo por tumor ovárico de células esteroideas en paciente pediátrico. An Fac med. 2024; 85(1):80-84. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i1.26876>.

Resumen

Los tumores de ovario son raros en pediatría. En este grupo, los tumores de células esteroideas representan el 0,1% de los casos y existen escasos reportes en la literatura. Presentamos el caso de una niña de 11 años con síntomas de engrosamiento de la voz, hirsutismo, acné y clitoromegalia. El análisis de laboratorio mostró niveles elevados de testosterona total y libre, niveles normales de 17-hidroxiprogesterona. La evaluación ecográfica reveló un agrandamiento significativo del ovario izquierdo. La paciente fue sometida a salpingooforectomía izquierda. Este hallazgo fue consistente con un tumor de células esteroideas de ovario. A esto le siguió la reducción gradual de los andrógenos y la mejoría clínica. Los tumores de células esteroideas son raros en pediatría, sin embargo, deben considerarse como diagnóstico diferencial al estudiar pacientes con síntomas de hiperandrogenismo.

Palabras clave: Hiperandrogenismo; Neoplasias Ováricas; Pediatría (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Ovarian tumors are rare in pediatrics. In this group, steroid cell tumors represent 0.1% of total cases and there are few reports in the literature. We present the case of an 11-year-old girl who suffered from deeper voice, hirsutism, acne and clitoromegaly. Analysis showed elevated levels of total and free testosterone, normal levels of 17-hydroxyprogesterone. Ultrasound evaluation revealed significant enlargement of the left ovary. The patient underwent left salpingo-oophorectomy. This finding is consistent with an ovarian steroid cell tumor. This is followed by gradual reduction of androgens and clinical improvement. Steroid cell tumors are rare in pediatrics, however, they should be considered as a differential diagnosis when studying patients with symptoms of hyperandrogenism.

Keywords: Hyperandrogenism; Ovarian Neoplasms; Pediatrics (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Los tumores ováricos representan del 1 al 5% de los tumores en edad pediátrica, y en su mayoría suelen ser tumores de tejido germinal/teratomas. Los tumores ováricos son de dos grupos histológico: tumores del estroma/cordón sexual y tumores de células epiteliales. Los tumores de células esteroideas pertenecen al grupo de tumores del estroma/cordón sexual y representan el 0,1% de casos entre los tumores de ovario, siendo muy raros en niños y adolescentes. Son tumores funcionantes muchas veces relacionados con la producción de esteroides sexuales (principalmente testosterona), por lo que pueden cursar con virilización o trastornos del ciclo menstrual; así como otros trastornos endocrinos según su variedad histológica^(1,2).

En la literatura se ha documentado escasos reportes en pediatría. En nuestra revisión de los últimos 20 años, encontramos alrededor de una docena de casos. Debido a su baja frecuencia, inicialmente no fueron considerados en estudios de pacientes con hiperandrogenismo. Además, algunos casos se asocian a otras manifestaciones endocrinas como síndrome de Cushing o pubertad precoz, lo que dificulta aún más su diagnóstico⁽³⁻⁵⁾.

El presente trabajo describe el caso de una paciente con diagnóstico de hiperandrogenismo producido por tumor ovárico de células esteroideas, que fue tratada en el año 2022 en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña, Perú. Se obtuvo el consentimiento informado de la madre de la paciente para la publicación del reporte; además, se obtuvo la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional del Niño del Ministerio de Salud.

REPORTE DE CASO

La paciente fue mujer de 11 años, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, que acudió con tiempo de enfermedad de aproximadamente un año, por presentar engrosamiento de la voz, aparición progresiva de acné, hedor axilar y pubarquia de rápida instauración, sin menarquia.

Al examen físico se evidenció acné facial, vello corporal de distribución androgénica en abdomen, espalda y extremidades. En genitales se observa clitoromegalia y vello pubiano en Tanner V con mamas hipotróficas en Tanner III. En los exámenes auxiliares, la testosterona total se elevó a 17,75 nmol/L, la dihidrotestosterona 3,55 nmol/L y las gonadotropinas estuvieron suprimidas (LH < 0,3 UI/L y FSH < 0,1 UI/L); 17-hidroxi progesterona (1,81 nmol/L) y marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (hCG) en valores normales (Tabla 1).

La edad ósea fue evaluada en 14 años y la ecografía pélvica evidenció volumen uterino de 20 cc y ovario izquierdo de volumen incrementado sugestivo de hiperfecundación ovárica. La resonancia magnética abdomino-pélvica mostró aumento del volumen de ovario izquierdo con significativo aumento del estroma. Por lo tanto, la paciente fue sometida a salpingooforectomía izquierda y la histopatología reveló un tumor ovárico de células esteroideas (Figura 1).

La inmunohistoquímica fue positiva para inhibina, vimentina y calretinina, y negativo para Melan-A (Figura 2). Durante el seguimiento posterior, los valores de testosterona disminuyeron significativamente, mientras que los valores de LH, FSH y estradiol aumentaron, estos valores se mantuvieron hasta la última evaluación a los siete meses de la intervención quirúrgica. La mejoría clínica y la menarquia se produjeron un mes después de la intervención quirúrgica.

DISCUSIÓN

Se describe el caso de una niña de 11 años con tumor de células esteroideas cuya clínica principal fueron los signos de hiperandrogenismo. Aunque el aporte de los estudios de imagen fue modesto, los hallazgos clínicos y de laboratorio apoyaron la sospecha de patología tumoral, por lo que se realizó el tratamiento quirúrgico y estudios de anatomía patológica.

Los tumores de células esteroideas son poco frecuentes en pediatría, reciben su nombre debido a sus caracterís-

Tabla 1. Resultados de laboratorio al diagnóstico y en los controles posteriores.

| Hallazgos | Resultado Basal | Resultado posterior a cirugía | | Valor referencial |
|----------------------|-----------------|-------------------------------|---------------|---------------------|
| | | Al 1 mes | A los 7 meses | |
| Testosterona | 17,75 | < 0,09 | 0,27 | 0,2 a 0,9 nmol/L |
| Dihidrotestosterona | 3,55 | - | - | 0,2 a 1,9 nmol/L |
| DHEA – S | 2,68 | 3,33 | 3,60 | 0,9 a 7,6 umol/L |
| Androstenediona | 5,10 | 2,16 | - | 0,4 a 8,0 nmol/L |
| Estradiol | 124,83 | 102,80 | 95,45 | 88,1 a 715,9 pmol/L |
| LH | < 0,3 | 4,6 | 6,9 | 2,6 a 7,9 IU/L |
| FSH | < 0,10 | 5,4 | - | 4,3 a 11,3 IU/L |
| 17 OH Progesterona | 1,81 | - | - | 0,18 a 4,18 nmol/L |
| SHBG | 14,65 | 25 | - | 18 a 110 nmol/L |
| ACTH | 6,32 | - | - | 1,1 a 13,9 pmol/L |
| Cortisol AM | 369,66 | - | - | 74,5 a 369,7 nmol/L |
| Marcadores tumorales | | | | |
| CEA | 0,81 | - | - | < 4,5 ug/L |
| hCG | < 0,5 | - | <0,5 | < 5,0 UI/L |
| AFP | 770 | - | <770 | < 5780 UI/L |

DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona, LH: Hormona luteinizante, FHS: Hormona foliculoestimulante, SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales, ACTH: Hormona adrenocorticotropa, CEA: antígeno carcinoembrionario, hCG: Coriogonadotropina humana, AFP: Alfa-fetoproteína

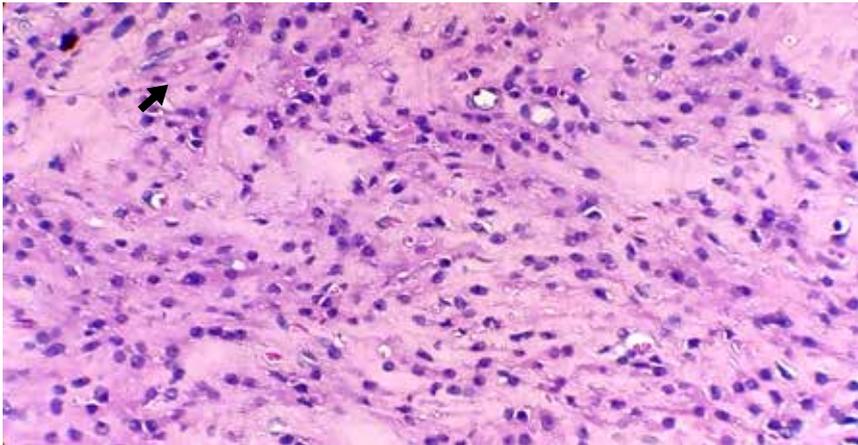


Figura 1. Histopatología de la pieza operatoria. Sección histológica en tinción hematoxilina – eosina. (40X). Tumor de células lipoides formado por células que semejan células de corteza adrenal y de Leydig, que se originan a partir de restos celulares adrenales, células luteínicas estromales (flecha), o semejantes a células de Leydig. A diferencia de los tumores de células de Leydig, estos tumores no muestran los cristales de Reinke

ticas citológicas y su capacidad para secretar hormonas sexuales esteroideas. Generalmente se dividen en tres grupos principales: 1) Luteoma estromal, 2) Tumor de células de Leydig y 3) Tumor NOS (por las siglas Not Otherwise Specified, «no especificados en otra parte») ⁽⁶⁾.

El primer grupo, el luteoma estromal, es clínicamente benigno, productor de estrógenos, limitado a pacientes posmenopáusicas. El segundo grupo, tumor de células de Leydig también se encuentra asociado a pacientes posmenopáusicas,

con una edad media de diagnóstico de 58 años. Son tumores que se presentan en el hilio ovárico, representan el 15% de los tumores esteroideos y producen principalmente testosterona. Se derivan de las células de Leydig y tienen como característica histológica la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas de naturaleza proteica en forma de bastones eosinofílicos con extremos romos o cónicos conocidas como cristales de Reinke ⁽⁷⁾.

Finalmente, el tercer grupo de los tumores NOS representan el 60% de los

casos de tumores de células esteroideas de ovario y pueden tener su presentación en edad pediátrica. El mayor número de casos está contenido en un reporte presentado por Hayes y Scully en 1987, quienes señalaron que la edad de aparición oscilaba entre los 2 y los 80 años, con mayor incidencia en aquellos de 40 años ⁽⁸⁾. Son tumores generalmente unilaterales, con tamaños de 1 cm hasta 20 cm de diámetro. Tienen características variables a la microscopía: células poligonales con abundante citoplasma, que puede ser claro y vacuolado semejante a las células corticoadrenales o tener citoplasma eosinofílico que semeje a las células de Leydig, pudiendo coexistir ambos tipos de células. A pesar de ello, lo característico es la ausencia de cristales de Reinke. También es posible la coexistencia de varios tipos histológicos en una misma masa tumoral, por lo cual el examen anatómico-patológico debe ser minucioso para hacer un diagnóstico correcto.

La inmunohistoquímica será de ayuda en el diagnóstico diferencial con otros tipos de tumores ováricos. En los reportes de casos resumidos en la tabla 2, los marcadores de inmunohistoquímica de tumores de estroma/cordón sexual comúnmente utilizados son la inhibina y calretinina, los cuales fueron empleados en nuestro paciente resultando positivos; además se encontraron otros marcadores positivos como vimentina, LEVA 5.2, citoqueratina, antígeno de membrana epitelial y S100 que apoyaron el diagnóstico ^(2, 7).

Un estudio publicado por Deavers et al. compara diferentes marcadores inmunohistoquímicos en tumores de células esteroideas, encontró que la calretinina estuvo presente en el 60 a 90% de casos, mientras que la inhibina positiva podría ser variable entre 5 a 90% de casos y la Melan –A fue positiva en el 100% de casos ⁽⁸⁾, contrastando con lo publicado por Jones et al. donde la Melan-A fue positiva en el 86% de casos ⁽⁹⁾. Por lo descrito, para realizar un diagnóstico adecuado es importante la evaluación clínica previa.

La expresión clínica está asociada a la naturaleza secretora del tumor. Se reporta que los tumores de células esteroideas tipo NOS puede secretar andrógenos en el 50% de casos, sobre todo testosterona,

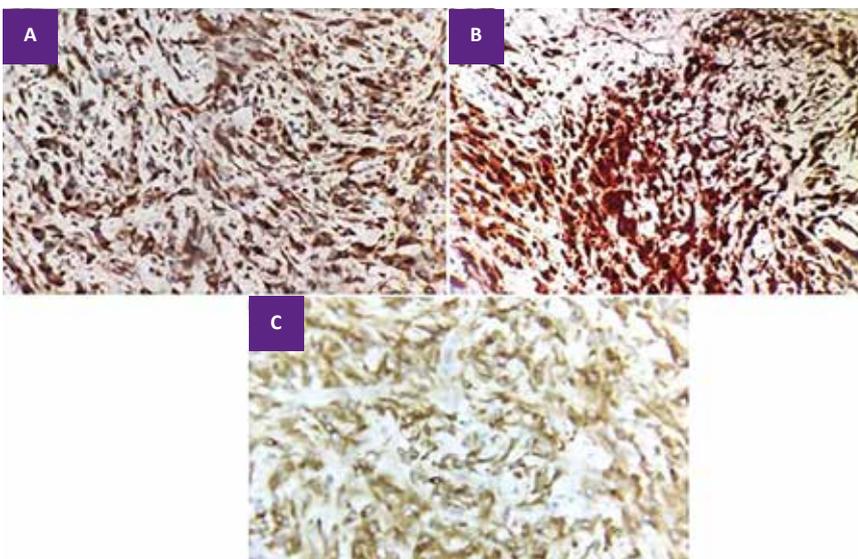


Figura 2. Estudio por inmunohistoquímica. A. Vimentina, B. Calretinina y C. Inhibina (40X). La inmunohistoquímica resultó positiva en los tres marcadores señalados. También se determinó inmunoreactividad para LEVA 5.2, citoqueratina, antígeno de membrana epitelial y S100.

Tabla 2. Casos de tumor ovárico de células esteroideas tipo NOS reportados en la literatura científica.

| Autor (año) | Edad | Tipo histológico | Tumor (medidas) | Clínica | Tratamiento |
|---|---------------|---|-----------------|--|--|
| Gupta <i>et al.</i> (2008) ⁽³⁾ | 5 años | NOS | No descrito | Virilización, hirsutismo, clitoromegalia, sd Cushing | Salpingo ooforectomía |
| Sawathiparnich <i>et al.</i> (2009) ⁽¹²⁾ | 6 años | NOS Calret (+) Inh (+) Melan-A (-) | 7x6x5 cm | hirsutismo, acné, Sd Cushing ACTH elevado | Salpingo ooforectomía |
| Lee <i>et al.</i> (2011) ⁽⁵⁾ | 8 años | NOS Inh (+) | 5,1x4 cm | Hipertensión, Tanner III, Renina y estradiol elevado. | Salpingo ooforectomía |
| Haroon <i>et al.</i> (2015) ⁽¹¹⁾ | 3 años | NOS Calret (+) Inh (+) Melan-A (+) | 7 cm diámetro | Sangrado vaginal, irregular | Salpingo ooforectomía |
| Qian <i>et al.</i> (2016) ⁽²⁾ | 5 años | NOS Calret (+) Inh (+) Melan-A (-) | 8,5x4,5x7,3 cm | Vómitos, dolor abdominal | Salpingo ooforectomía |
| Yuan <i>et al.</i> (2018) ⁽¹⁰⁾ | 17 años | NOS Calret (-) Inh (-) | 7,8x6,2x7,2 cm | Virilización, Clitoromegalia, amenorrea | Salpingo ooforectomía |
| Takaharu <i>et al.</i> (2019) ⁽¹⁾ | 4 años | NOS Calret (+) Inh (+) Melan-A (+) | 8x5x5 cm | Virilización, hirsutismo, clitoromegalia, sd Cushing | Salpingo ooforectomía + quimioterapia |
| Yokozawa <i>et al.</i> (2019) ⁽¹³⁾ | 16 años | NOS Calret (+) | 4x3 cm | Virilización, Clitoromegalia, amenorrea | Resección laparoscópica |
| Schnuckle <i>et al.</i> (2020) ⁽⁷⁾ | 14 años | NOS Calret (+) Inh (+) Melan-A (-) | 3,2x2,1x1,8 cm | Acné, clitoromegalia amenorrea | Salpingo ooforectomía |
| Chu <i>et al.</i> (2022) ⁽⁴⁾ | 1 año 8 meses | NOS Inhibina (+) Adipofilina (+) | 1,86x1,39 cm | Rápido crecimiento, Tanner III | Salpingo-ooforectomía |
| Lin <i>et al.</i> (2022) ⁽¹⁴⁾ | 14 años | NOS | No indica | Amenorrea, hirsutismo, sd Cushing | Resección laparoscópica |
| Lin <i>et al.</i> (2022) ⁽¹⁴⁾ | 9 años | NOS | No indica | Desarrollo mamario precoz | Resección laparoscópica |

NOS: siglas *Not Otherwise Specified*, Inh: Inhibina, Calret: Calretinina.

manifestándose en el paciente signos de virilización como voz ronca, hirsutismo, clitoromegalia o acné, los cuales mejoran tras su extirpación⁽¹⁰⁻¹³⁾. En el 10% de casos puede presentarse secreción estrogénica, presentándose como casos de pubertad precoz periférica como los 2 casos reportados en la tabla 2 por Haroon *et al.* y Lin *et al.*^(11, 14)

Se estima que el 5 a 7% de los casos son asociados a síndrome de Cushing debido a la secreción de cortisol o ACTH como el caso reportado por Sawathiparnich *et al.* en el 2009⁽¹²⁾. Existe también reporte de tumores que producen renina como el publicado por Lee *et al.* cuya clínica principal fue la hipertensión arterial. Si bien un 25% puede ser no funcionante, sí puede estar asociado a distensión o dolor abdominal⁽⁴⁾.

El uso de marcadores tumorales en pacientes pediátricos con tumores de ovario resulta beneficioso según el tipo de tumor, por ejemplo, AFP o el antígeno del cáncer 125 (CA125) en teratomas; sin embargo, no suelen ser de ayuda en los tumores de células esteroideas, donde el diagnóstico puede ser apoyado por la elevación de los esteroides sexuales^(2, 4, 13).

La malignidad asociada se encuentra en el 25 a 43% de casos, por lo que se consideran las características histopatológicas para valorar el riesgo de malignidad. Según Hayes y Scully: 1) ≥ 2 figuras mitóticas por 10 campos de gran aumento (92% de riesgo), necrosis (86%), diámetro mayor a 7 cm (78%), hemorragia (77%) y grado 2 o 3 con atipia nuclear (64%)^(2, 6, 11). De los casos revisados e in-

cluyendo a nuestra paciente, el diagnóstico fue realizado en estadios tempranos y no se hallaron características de malignidad. En estos casos, el manejo quirúrgico suele ser conservador prefiriendo la salpingo-ooforectomía unilateral, seguido de un control periódico.

En casos donde se determine características de malignidad el tratamiento quirúrgico deberá ser individualizado según el estadiaje y seguido de tratamiento adyuvante. Si bien es poco conocido el valor terapéutico de la quimioterapia por los pocos casos existentes en población adulta, algunos estudios sugieren el uso de Bleomicina, Etopósido y Cisplatino como terapia combinada en este tipo de casos^(1, 15).

Este caso nos permite conocer una patología muy poco frecuente. El tumor ovárico de células esteroideas tipo NOS debe incluirse como diagnóstico diferencial en niñas con signos de virilización. Teniendo en cuenta que puede estar asociado a otros trastornos endocrinos como el síndrome de Cushing o la pubertad precoz, que pueden llevar a un diagnóstico erróneo, hace aún más importante el conocimiento de esta enfermedad. La evaluación clínica y los estudios de anatomía patológica (inmunohistoquímica) son importantes para un diagnóstico preciso en tales casos.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Isabel Rojas Gabulli por su contribución y sugerencias en la redacción del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Takaharu Y, Nagai K, Reiji M, Moritani K, Kazuhiro O, Kuwabara J, *et al.* Malignant Ovarian Steroid Cell Tumor, Not Otherwise Specified, Causes Virilization in a 4-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol.* 2020;13(1):358–64. DOI: 10.1159/000506044.
2. Qian L, Shen Z, Zhang X, Wu D, Zhou Y. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol.* 2016;5(6):839–41. DOI: 10.3892/mco.2016.1071.
3. Gupta P, Goyal S, Gonzalez-Mendoza LE, Noviski N, Vezmar M, Brathwaite CD, *et al.* Corticotropin-Independent Cushing Syndrome in a Child With an Ovarian Tumor Misdiagnosed as Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocr Pract.* 2008;14(7):875–9. DOI: 10.4158/EP.14.7.875.
4. Chu CH, Wang WD, Wang SY, Chao TK, Su RY, Lin CM. Ovarian steroid cell tumor causing isosexual pseudoprecocious puberty in a young girl: an instructive case and literature review. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22(1): 41. DOI: 10.1186/s12902-022-00956-1.
5. Lee SH, Kang MS, Lee GS, Chung WY. Refractory Hypertension and Isosexual Pseudoprecocious Puberty Associated with Renin-Secreting Ovarian Steroid Cell Tumor in a Girl. *J Korean Med Sci.* 2011; 26(6):836–38. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.6.836.
6. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol.* 1987; 11(11):835–45. DOI: 10.1097/00000478-198711000-00002.
7. Schnuckle EM, Williamson A, Carpentieri D, Taylor S. Ovarian Sex Cord Stromal Tumor, Steroid Cell, NOS in an Adolescent: A Case Report. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(1):94–7. DOI: 10.1016/j.jpag.2020.08.001.
8. Deavers MT, Malpica A, Ordóñez NG, Silva EG. Ovarian Steroid Cell Tumors: An Immunohistochemical Study Including a Comparison of Calretinin with Inhibin. *Int J Gynecol Pathol.* 2003; 22(2):162–7. DOI: 10.1097/00004347-200304000-00008.
9. Jones MW, Harri R, Dabbs DJ, Carter G. Immunohistochemical Profile of Steroid Cell Tumor of the Ovary: A Study of 14 Cases and a Review of the Literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(4):315–20. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181c7c977.
10. Yuan X, Sun Y, Jin Y, Chen X, Wang X, Ji T, *et al.* Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, treated with surgery: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(4):1434–8.
11. Haroon S, Idrees R, Fatima S, Memon A, Kayani N. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: A clinicopathological and immunohistochemical experience of 12 cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 41(3):424–31. DOI: 10.1111/jog.12537.
12. Sawathiparnich P, Sittinamsuwan P, Sanpakit K, Laohapensang M, Chuangsuwanich T. Cushing's syndrome caused by an ACTH-producing ovarian steroid cell tumor, NOS, in a prepubertal girl. *Endocrine* 2009;35(2):132–5. DOI: 10.1007/s12020-009-9150-x.
13. Yokozawa T, Asano R, Nakamura T, Furuya M, Nagashima Y, Koyama-Sato M, *et al.* Steroid cell tumour, not otherwise specified: Rare case with primary amenorrhoea in a 16-year-old. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(8): 867–8. DOI: 10.3109/01443615.2015.1022141
14. Lin M, Bao K, Lu L, Xu S, Liang Y, Cheng X, *et al.* Ovarian steroid cell tumors, not otherwise specified: analysis of nine cases with a literature review. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1). DOI: 10.1186/s12902-022-01170-9
15. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Combination Therapy of Ovarian Granulosa Cell Tumors and Other Stromal Malignancies: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 72(2):131–7. DOI: 10.1006/gyno.1998.5304