

CASO CLÍNICO

TUMOR DE CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG: A PROPÓSITO DE UN CASO

Ither Sandoval Díaz¹, Ronald Hernández Alarcón¹, Esperanza Torres Arones¹, Alan Latorre Zúñiga²

¹ Médico Asistente, Servicio de Ginecología Especializada, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú

² Médico Asistente, Servicio de Patología Clínica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú

Conflicto de intereses: Ninguno

Artículo recibido el 19 de julio de 2014 y aceptado para publicación el 10 de agosto de 2014.

Correspondencia: Dr. Ither Sandoval Díaz
Celular: 999756655

✉ ither1609@hotmail.com

RESUMEN

Se comunica el caso de una paciente de 53 años con presencia de tumor de Sertoli-Leydig de ovario, estadio clínico I, quien recibió tratamiento quirúrgico. Dada la baja frecuencia de este tipo de tumores, se realiza una revisión de la evidencia disponible en la literatura, a fin de sugerir algunas pautas para el manejo de esta rara entidad.

Palabras clave: Tumor de Sertoli-Leydig

SERTOLI-LEYDIG CELL TUMOR: A PROPOS OF A CASE

ABSTRACT

The case of a fifty-three years old woman with a Sertoli-Leydig cell tumor stage I is reported; she was treated with surgery alone. A review of the literature on this rare type of tumor is done and recommendations on its treatment is considered.

Keywords: Sertoli-Leydig cell tumor.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gonadal representan aproximadamente 5% de todos los tumores originados en el ovario. Estos tumores de origen estromal incluyen el tumor de las células de la granulosa, los tumores derivados de la teca y sus formas luteinizadas y aquellos conformados solo por células de Sertoli o de Leydig, de ambas Sertoli-Leydig y las de fibroblastos originados en el estroma gonadal⁽¹⁾.

Algunos de los tumores incluidos en este grupo presentan, como característica principal, actividad hormonal. Uno de ellos es el tumor de las células de Sertoli y Leydig que corresponde de 0,2 a 0,5% de todos los tumores ováricos⁽²⁾. Suelen presentar actividad hormonal que induce virilización en la mujer afectada. A diferencia del tumor de células de la granulosa, en que el componente celular es de origen propiamente ovárico y produciría estrógenos, las células que componen el tumor de células de Sertoli y Leydig evocan un origen testicular y producirían andrógenos.

Estos tumores también han sido llamados arrenoblastomas y no siempre producen masculinización⁽³⁾, pero la mayoría son hormonalmente activos y solo 12% no exhiben manifestaciones endocrinas⁽⁴⁾.

Clínicamente, hay desfeminización caracterizada por amenorrea, atrofia de las mamas y pérdida de los depósitos grasos subcutáneos, que es a menudo la primera expresión de la enfermedad. Esto es seguido por signos de masculinización, tal como hipertrofia del clítoris y aumento del tono grave de la voz. Usualmente, el retorno a las características femeninas se consigue con la escisión del tumor, pero las manifestaciones de masculinización desaparecen lentamente⁽³⁾.



Se encuentran con mayor frecuencia en mujeres entre los 20 y 30 años de edad⁽⁵⁾. Son bilaterales en apenas 5% de los casos, y la tasa de malignidad varía entre 3 y 20%, manifestándose por diseminación pélvica y abdominal, y no por metástasis a distancia⁽⁶⁾.

Siendo estos tumores generalmente benignos y aún cuando se hacen malignos, su comportamiento biológico no tiene la agresividad propia de la mayoría de los tumores ováricos epiteliales. El pronóstico es bueno en la mayoría de casos, y la cirugía conservadora está indicada en los casos de cáncer en estadio clínico IA, cuando es necesario conservar la fertilidad⁽⁷⁾, y en pacientes menores de 40 años.

CASO CLÍNICO

La paciente mujer de 53 años no tenía antecedentes patológicos de importancia; había sido operada de apendicetomía a los 29 años. Con grado de instrucción superior, su ocupación era secretaria y era casada. La menarquía ocurrió a los 15 años, tenía paridad G5 P4014, con 4 partos eutócicos. La última regla fue a los 49 años. Acudió al consultorio externo de ginecología con un tiempo de enfermedad de 1 año 6 meses, caracterizada por dolor pélvico; seis meses antes había tenido sangrado posmenopáusico escaso.

Al examen físico se evidenció una paciente delgada con mamas atróficas, aumento de vello corporal especialmente en miembros inferiores y espalda, calculándose un índice de Ferriman Gallway de 12 (normal 9 a 11). El timbre de la voz era normal. El abdomen era blando, depresible, sin tumoraciones palpables. Los genitales externos eran normales. Al tacto vaginal, el útero medía +/- 7 cm. En anexo izquierdo se palpaba tumoración de +/- 7cm, de consistencia incrementada.

Entre los exámenes de laboratorio preoperatorios destacaron los marcadores tumorales: CA-125 15,9 UI/mL (normal 1,7 a 32), alfa feto proteína 26,04 UI/mL (normal 0 a 15), antígeno carcino embrionario 0,97 UI/mL (normal 0,2 a 5); la bHCG fue negativa.

La biopsia de endometrio fue informada como hiperplasia simple sin atipia.

En la ecografía transvaginal, el útero en anteversoflexión medía 7 x 5 cm, el miometrio era homogéneo, el endometrio tenía 12 mm de grosor (figura 1). El ovario izquierdo aparecía como una tumoración compleja con área sólida quística de 77,7 x 53 mm; sus paredes eran regulares, de 2,5 mm (figura 2). La ecografía Doppler mostró flujo periférico con IR de 0,48 (figura 3).

FIGURA 1. LA ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL, CORTE LONGITUDINAL, MUESTRA ÚTERO EN ANTEVERSOFLXIÓN, DE 7 X 5 CM, MIOMETRIO HOMOGÉNEO, ENDOMETRIO DE 12 MM DE GROSOR.



FIGURA 2. EL OVARIO IZQUIERDO APARECE EN LA ECOGRAFÍA COMO UNA TUMORACIÓN COMPLEJA DE 77,7 X 53 MM, CON ÁREAS SÓLIDAS Y QUÍSTICAS; SUS PAREDES ERAN REGULARES. DE 2.5 MM



FIGURA 3. LA ECOGRAFÍA DOPPLER MOSTRÓ FLUJO PERIFÉRICO CON IR DE 0,48.





Con los datos descritos, se decidió realizar laparotomía exploratoria. Se efectuó incisión tipo Pfannenstiel. A la apertura de la cavidad abdominal, se evidenció líquido libre, más o menos 100 mL, de color amarillento. El útero de más o menos 8 cm tenía superficie lisa. El tumor anexial izquierdo era blanco nacarado, duro, de más o menos 10 cm, sin excrescencias al corte. El resto de órganos abdominopélvicos no tenía alteraciones aparentes. Se hizo lavado peritoneal y anexectomía izquierda, y se envió el material a biopsia por congelación. El informe intraoperatorio fue informado como tumor sólido quístico, probablemente maligno, del ovario. Dado los hallazgos, se realizó histerectomía abdominal, anexectomía derecha, omentectomía, linfadenectomía pélvica y biopsias múltiples.

La evolución de la paciente fue buena y se indicó el alta al 4° día postoperatorio.

El informe de Anatomía Patológica fue de tumor de células de Sertoli-Leydig, de diferenciación in-

FIGURA 4. PIEZA QUIRÚRGICA MACROSCÓPICA. SE APRECIA EL TUMOR OVÁRICO PARDUZCO, SÓLIDO, CON ÁREAS AMARILLENTAS DE 8 CM Y OTRAS ÁREAS QUISTICAS. DEBAJO SE OBSERVA LA TROMPA UTERINA.



FIGURA 5. A LA MICROSCOPIA A BAJO AUMENTO (4x) SE OBSERVA TUMORACIÓN DE ASPECTO MULTINODULAR, CON NÓDULOS CELULARES SEPARADOS POR ÁREAS HIPOCELULARES.

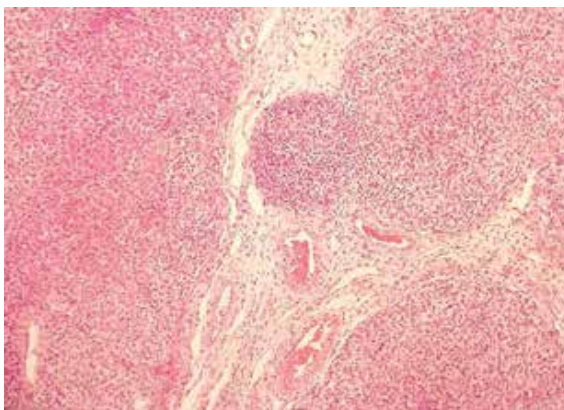


FIGURA 6. A MAYOR AUMENTO (40x), SE APRECIA LA PRESENCIA DE 2 TIPOS CELULARES: LAS DE NÚCLEO ANGULADO CON ESCASO CITOPLASMA CORRESPONDEN A LAS CÉLULAS DE SERTOLI, Y LOS GRUPOS DE CÉLULAS DE NÚCLEO REDONDEADO Y CITOPLASMA ROSADO AMPLIO CONSTITUYEN LAS CÉLULAS DE LEYDIG.

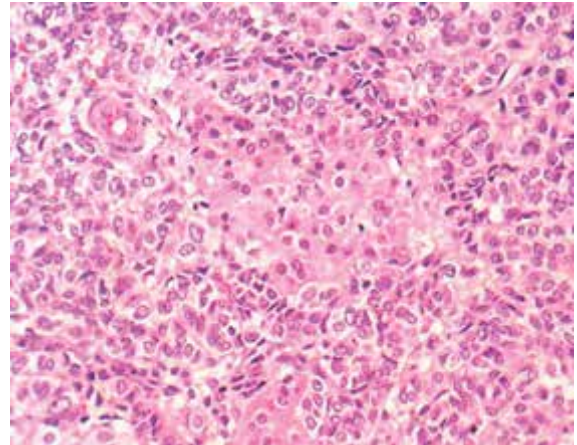
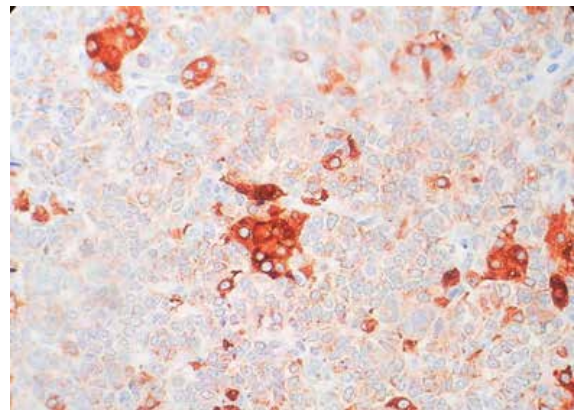


FIGURA 7. EL ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO CON INHIBINA MOSTRÓ POSITIVIDAD DÉBIL PARA LAS CÉLULAS DE SERTOLI Y FUERTE PARA LAS DE LEYDIG



termedia, sin ruptura capsular; trompa uterina libre de neoplasia.

El estudio de la citología peritoneal resultó negativo para células neoplásicas.

La paciente ha tenido seguimiento ambulatorio. Los niveles de testosterona han sido normales y se han normalizado los valores de alfa fetoproteína. Clínicamente, impresiona una disminución del vello corporal. A los 2 años y 6 meses de control, la evolución ha sido favorable, sin evidencia de metástasis o de recidiva de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El tumor de células de Sertoli y Leydig es una entidad poco habitual de observar en la práctica clínica. Corresponde a una variedad histológica



incluida dentro de los tumores del ovario del estroma gonadal específico^(1,5). Representa aproximadamente al 0,2 a 0,5% de todos los tumores ováricos, caracterizándose por la presencia de células de Sertoli, de Leydig y fibroblastos en proporciones variables dentro del mismo tumor^(1,8).

Este tumor puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, siendo más frecuente en mujeres menores de 40 años (75% de los casos)^(5,9). En una de las series más grandes publicadas, con 207 pacientes, la edad promedio fue 25 años y solo el 9% de las pacientes era mayor de 50 años⁽⁹⁾. Esto hace el caso presentado aún más peculiar, ya que la paciente tenía 53 años de edad.

El tumor de las células de Sertoli-Leydig o androblastoma se caracteriza por la producción de andrógenos, por lo que las manifestaciones clínicas son, en 70 a 85% de los casos, síntomas y signos de virilización, tales como voz ronca, distribución anómala del vello, hirsutismo, clitorimegalia, alteraciones menstruales tipo anovulación crónica e infertilidad, todas ellas asociadas a exámenes de laboratorio alterados, como por ejemplo testosterona plasmática elevada, al menos 2,5 veces su valor normal^(6,8,10). En el presente caso, solo se encontró signos incipientes de virilización (aumento de vello corporal). No se realizaron mediciones de testosterona inicialmente, por la poca sospecha de este tipo de tumor. Sin embargo, los dosajes posquirúrgicos estuvieron normales. Cabe destacar que, por tratarse de un tumor productor de andrógenos, los niveles de estos vuelven a la normalidad luego de su extirpación, tal como habría ocurrido en este caso.

Entre los exámenes positivos, encontramos la presencia del marcador tumoral alfa fetoproteína (AFO) elevado, que descendió luego del tratamiento quirúrgico.

Es poco frecuente el diagnóstico preoperatorio, y la indicación de exploración quirúrgica se basa en los criterios para cirugía utilizados en todo tumor anexial que se presenta a esta edad^(11,12). En este caso, la indicación estuvo dada por un tumor sintomático (dolor, distensión), el tamaño y las características en la ultrasonografía (tumor sólido quístico). No se planteó el diagnóstico de tumor productor de andrógenos, ya que los elementos sugerentes de este tipo de tumor fueron muy pocos.

Macroscópicamente, estos tumores se caracterizan por ser unilaterales, medir en promedio 13 cm de diámetro mayor y típicamente ser tumores ováricos sólidos de color amarillo⁽¹⁾. En el caso clínico descrito, se trató de un tumor de 10 cm, de color blanco grisáceo, superficie lisa, limitado al ovario derecho.

En los tumores derivados del estroma gonadal, así como en otros tumores ováricos, se ha utilizado la inmunohistoquímica para una mejor aproximación diagnóstica^(13,14). En el caso de los tumores de células de Sertoli y Leydig, su utilización tiene especial importancia ante la sospecha de un patrón retiforme. La inclusión de inhibinas es esencial.

El principal indicador pronóstico en este tipo de tumores es el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico⁽⁵⁾. Afortunadamente, la mayoría de las veces la enfermedad se presenta confinada al ovario^(9,15). Y por ende, es posible un manejo conservador. Se considera a la anexectomía unilateral como la cirugía mínima⁽¹⁶⁾.

Además del estadio, otros criterios determinan un peor pronóstico y así constituirían una indicación para tratamiento adyuvante, aún en tumores etapa I. Estos son: la edad precoz de presentación, los tumores mal diferenciados, presencia de patrón heterólogo o retiforme, virilización franca de las pacientes, el índice mitótico y la rotura del tumor^(5,6,11,17). En el presente caso, por tratarse de un tumor confinado al ovario (en etapa I) y de diferenciación predominantemente intermedia, se consideró tratarlo con cirugía sola y se indicó su seguimiento clínico periódico, asociado a la medición de niveles hormonales (testosterona total y AFP).

En los pocos casos reportados en que ha sido necesaria la quimioterapia, se ha visto que esta es efectiva en esquemas basados en cisplatino⁽¹⁸⁾. En un estudio de 8 pacientes que tenían metástasis al momento del diagnóstico, el esquema utilizado fue cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida, observándose una tasa de respuesta del 63%⁽¹⁹⁾. Otro esquema utilizado ha sido el de cisplatino, etopósido y bleomicina, encontrando en diferentes series una tasa de respuesta global cercana al 80%⁽²⁰⁾.

En suma, el tumor de las células de Sertoli-Leydig representa una entidad muy poco frecuente



dentro de los tumores ováricos. Debiese sospecharse frente a tumores complejos, en pacientes jóvenes, con historia de irregularidad menstrual y signos de virilización. Afortunadamente, al momento del diagnóstico, la mayoría se presenta como enfermedad confinada al ovario (etapa I). Ello hace posible el manejo conservador (anexectomía unilateral), preservando la fertilidad futura. Para la mayoría de los casos, el tumor presenta un buen pronóstico, siendo solo la cirugía la modalidad terapéutica de elección. Resulta crucial la adecuada tipificación del tumor por parte del patólogo, ya que las características histológicas constituyen una de las pocas variables para el pronóstico de la enfermedad, y que por ende influirán en el uso o no de alguna terapia adyuvante. Frente a la recurrencia o la enfermedad avanzada, los esquemas basados en platino serían la alternativa de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Young RH, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and paraneoplastic manifestations. Kurman RJ: Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag. 2002:905-66.
- Fleckenstein G, Sattler B, Hinney B, Wuttke W, Osmer R, Emons G. Androblastoma of the ovary: clinical, diagnostic and histopathologic features. *Onkologie*. 2001 Jun; 24(3):286-91.
- Pilch YH. *Surgical Oncology*. New York: McGraw-Hill Book company. 1984;625-35.
- Slayton RE. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Sem Oncol*. 1984; 11:299.
- Flores OR. Tumor de células de Sertoli-Leydig (arrenoblastoma) maligno. *Rev Méd Hondurensia*. 1991; 59:29-33.
- Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Vol I. St. Louis, Toronto, London: The CV Mosby Company. 1981; 18:1051.
- Zaloudek C, Norris HJ. Sertoli-Leydig tumors of the ovary. A clinico-pathological study of 64 intermediate and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8:405-18.
- Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinico-pathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol*. 1985; 9:543-69.
- Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors with a retiform pattern: a problem in histopathologic diagnosis. A report of 25 cases. *Am J Surg Pathol*. 1983; 7:755-71.
- Gallup DG, Talledo E. Management of the adnexal mass in the 1990s. *South Med J*. 1997; 90(10):972-81.
- DiSaia PJ, Creasman WT. The adnexal mass and early ovarian cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*. Sixth Ed. St. Louis: Mosby, Inc. 2002:259-88.
- Ayhan A, Tuncer ZS, Hakverdi AU, Yuce K. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: a clinicopathologic study of 10 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996; 17(1):75-8.
- Costa MJ, Ames PF, Walls J, Roth LM. Inhibin immunohistochemistry applied to ovarian neoplasms: a novel, effective, diagnostic tool. *Hum Pathol*. 1997; 28(11):1247-54
- Riopel MA, Perlman EJ, Seidman JD, Kurman RJ, Sherman ME. Inhibin and epithelial membrane antigen immunohistochemistry assist in the diagnosis of sex cord-stromal tumors and provide clues to the histogenesis of hypercalcemic small cell carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 1998; 17(1):46-53.
- Hillemanns P, Kimmig R, Arnholdt H. Conservative management of Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997; 76(6):604-5.
- Disaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. Second edition. St. Louis, Toronto, Princeton: The C.V. Mosby Company. 1984:12:385.
- Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol*. 1994; 55(3 Pt 2):S62-72.
- Gershenson DM. Chemotherapy of ovarian germ cell tumors and sex cord stromal tumors. *Semin Surg Oncol*. 1994; 10(4):290-8.
- Gershenson DM, Copeland DJ, Kavanagh JJ, Stringer CA, Saul PB, Wharton JT. Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol*. 1987; 70:765.
- Gershenson DM, Morris M, Burke TW, Levenback C, Matthews 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(4):527-31.