

CASO CLÍNICO

1. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.
 - a. Doctor en Medicina Clínica
 - b. Doctora en Ciencias Médicas
 - c. Médico

Declaración de aspectos éticos.

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 30 agosto 2020

Aceptado: 15 noviembre 2020

Publicación en línea:

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil.

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233

✉ jvcbioreprod@gmail.com

Citar como: Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Rondon-Tapia. Tumor ovárico de células esteroideas sin otra especificación, durante el embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2021;67(2). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2325>

Tumor ovárico de células esteroideas sin otra especificación, durante el embarazo

Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, during pregnancy

Eduardo Reyna-Villasmil^{1,a}, Duly Torres-Cepeda^{1,b}, Martha Rondon-Tapia^{1,c}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2325>

RESUMEN

Los tumores de células esteroideas de ovario se clasifican en luteoma estromal, tumor de células de Leydig y tumor de células esteroideas sin otra especificación, según su origen embrionario. El tumor ovárico de células esteroideas sin otra especificación es un tumor benigno raro, pero con potencial maligno; representa menos del 0,1% de todos los tumores de ovario. Deben ser considerados como causa de virilización en mujeres adultas por la producción de testosterona. Solo un feto femenino corre riesgo de virilización. Al igual que otros tumores del estroma ovárico, los tumores deben ser tratados quirúrgicamente. La cirugía está indicada en casos de agrandamiento ovárico unilateral sólido, debido a un 50% de probabilidad de malignidad. En el embarazo, los tumores ováricos de células esteroideas sin otra especificación son excepcionalmente raros y deben ser diferenciados del luteoma del embarazo y otras neoplasias malignas del ovario. Con mayor frecuencia pueden complicarse con rotura y/o torsión. Se presenta un caso de tumor ovárico de células esteroideas sin otra especificación durante el embarazo.

Palabras clave. Ovario, Hormonas gonadales esteroideas, Embarazo, Virilismo, Andrógenos.

ABSTRACT

Ovarian steroid cell tumors are classified into stromal luteoma, Leydig cell tumor and steroid cell tumor not otherwise specified, according to their embryonal origin. Ovarian steroid cell tumor not otherwise specified is a rare benign tumor, but with malignant potential; it accounts for less than 0.1% of all ovarian tumors. They should be considered as a cause of virilization in adult women due to testosterone production. Only a female fetus is at risk of virilization. Like other ovarian stromal tumors, the tumors must be treated surgically. Surgery is indicated in cases of solid unilateral ovarian enlargement, due to a 50% chance of malignancy. In pregnancy, ovarian steroid cell tumors not otherwise specified are exceptionally rare and should be differentiated from luteoma of pregnancy and other malignant ovarian neoplasms. More frequently they may be complicated by rupture and/or torsion. A case of nonspecific ovarian steroid cell tumor during pregnancy is presented.

Key words: Ovary, Gonadal steroid hormones, Pregnancy, Virilism, Androgens.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células esteroideas del ovario son neoplasias raras de los cordones sexuales. Están caracterizados por proliferación de células esteroideas y representan menos del 0,1% de todos los tumores ováricos⁽¹⁾. Estas lesiones pueden clasificarse en tres subtipos según el origen celular: luteomas estromales que surgen del estroma ovárico, tumores de células de Leydig que surgen de células hiliares de Leydig y tumor de células esteroideas sin otra especificación (TCEOE), cuando el origen es desconocido⁽²⁾.

Los TCEOE deben ser considerados como causa de hirsutismo, calvicie temporal y amenorrea en adultos. Estos tumores son raros y deben diferenciarse de otras neoplasias benignas y malignas de ovario^(2,3). En la literatura existen pocos informes de estas lesiones neoplásicas en el embarazo. Se presenta un caso de tumor de células esteroideas sin otra especificación durante el embarazo.



REPORTE DE CASO

Se trata de paciente de 29 años, gesta 3, cesárea 1, aborto 1, con embarazo de 35 semanas, quien consultó por presentar crecimiento excesivo de vello en cara, piernas y tronco, acompañado de aumento de la libido desde el inicio del embarazo. Refería menarquía a los 14 años y menstruaciones normales hasta los 25 años, que luego se volvieron irregulares. El embarazo fue espontáneo y la cesárea fue realizada por desproporción cefalopélvica sin complicaciones, hacía nueve años. La paciente refería ciclos menstruales regulares antes del embarazo actual. Negaba antecedentes personales o familiares de importancia.

El examen físico reveló índice de masa corporal de 41,3 kg/m², presión arterial 130/80 mmHg, alopecia androgénica, hirsutismo prominente en cara, tórax, abdomen, espalda, miembros superiores e inferiores (puntaje de Ferriman-Gallwey 21/36) y voz áspera. El abdomen estaba globoso a expensas de útero grávido con feto único en su interior. La evaluación ginecológica mostró clitoromegalia con un ancho de 9 milímetros. No había evidencia de estrías, acné, hematomas o debilidad muscular proximal.

En la ecografía de datación gestacional se observó feto único vivo masculino acorde a la edad gestacional, con volumen de líquido amniótico normal. Además, se veía tumor sólido, homogéneo, bien circunscrito en anexo izquierdo que medía 9 x 8 x 6 centímetros, con alta vascularización. La resonancia magnética abdominopélvica reveló riñones y glándulas suprarrenales normales y tumor sólido de 8 x 6 centímetros en el ovario izquierdo, heterogéneo, rodeado de folículos ováricos normales. No había evidencia de tumor suprarrenal o en otra ubicación, metástasis, líquido ascítico, linfadenopatías retroperitoneales o pélvicas.

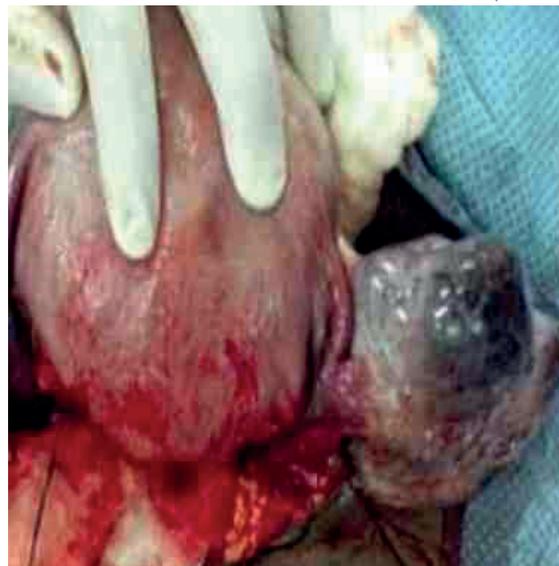
Las pruebas de laboratorio mostraron aumento de las concentraciones séricas de testosterona 6,7 ng/mL (valor normal 0,4 a 0,76 ng/mL) y 4-androstenediona 3,5 ng/mL (valor normal: 0,4 a 3,4 ng/mL). Las concentraciones séricas de estradiol, prolactina, cortisol, tiroxina libre y hormona tiroestimulante estaban dentro de límites normales. Los resultados de las pruebas hematológicas y bioquímicas también fueron normales. Los valores de gonadotropina coriónica (35 000 mUI/mL; valor normal 940 a 60 000

mUI/mL), CA-125 30 UI/mL (valor normal menor de 35 UI/L), CA19-9 30 U/L (valor normal menor de 37 UI/L), antígeno carcinoembrionario 2 ng/mL (valor normal menor de 2,5 ng/mL) y alfa-fetoproteína 50 ng/mL (valor normal de 10 a 230 ng/mL en el tercer trimestre del embarazo) estaban dentro de límites normales. El consenso fue realizar la exploración quirúrgica del tumor por parte del equipo de ginecología oncológica.

La paciente fue sometida a cesárea 3 semanas después, obteniéndose un recién nacido vivo masculino de 3 500 gramos con puntaje Apgar de 6 y 9 puntos al minuto y a los 5 minutos, respectivamente. No se observó evidencia de alteraciones macroscópicas. Durante la cirugía se advirtió tumor de ovario izquierdo que medía 9 x 5 x 4 centímetros con superficie rojiza brillante y algunas zonas amarillentas con signos de hemorragia difusa (figura 1). No había evidencia de ascitis ni implantes peritoneales. El útero y ovario derecho eran normales en apariencia y no había evidencia de lesiones peritoneales. La sección congelada transoperatoria tuvo diagnóstico de tumor de células esteroides sin signos de malignidad. Se procedió a realizar ooforosalingectomía izquierda más lavado peritoneal, biopsia de los ganglios linfáticos pélvicos y omentectomía parcial. Tanto el útero como el anexo derecho se dejaron para preservar la fertilidad.

El examen anatomopatológico informó tumor amarillento con varias zonas blanquecinas, que medía aproximadamente 7 centímetros de diámetro, con vasos congestionados, circunscrito al ova-

FIGURA 1. HALLAZGO INTRAOPERATORIO DEL TUMOR DE OVARIO IZQUIERDO.



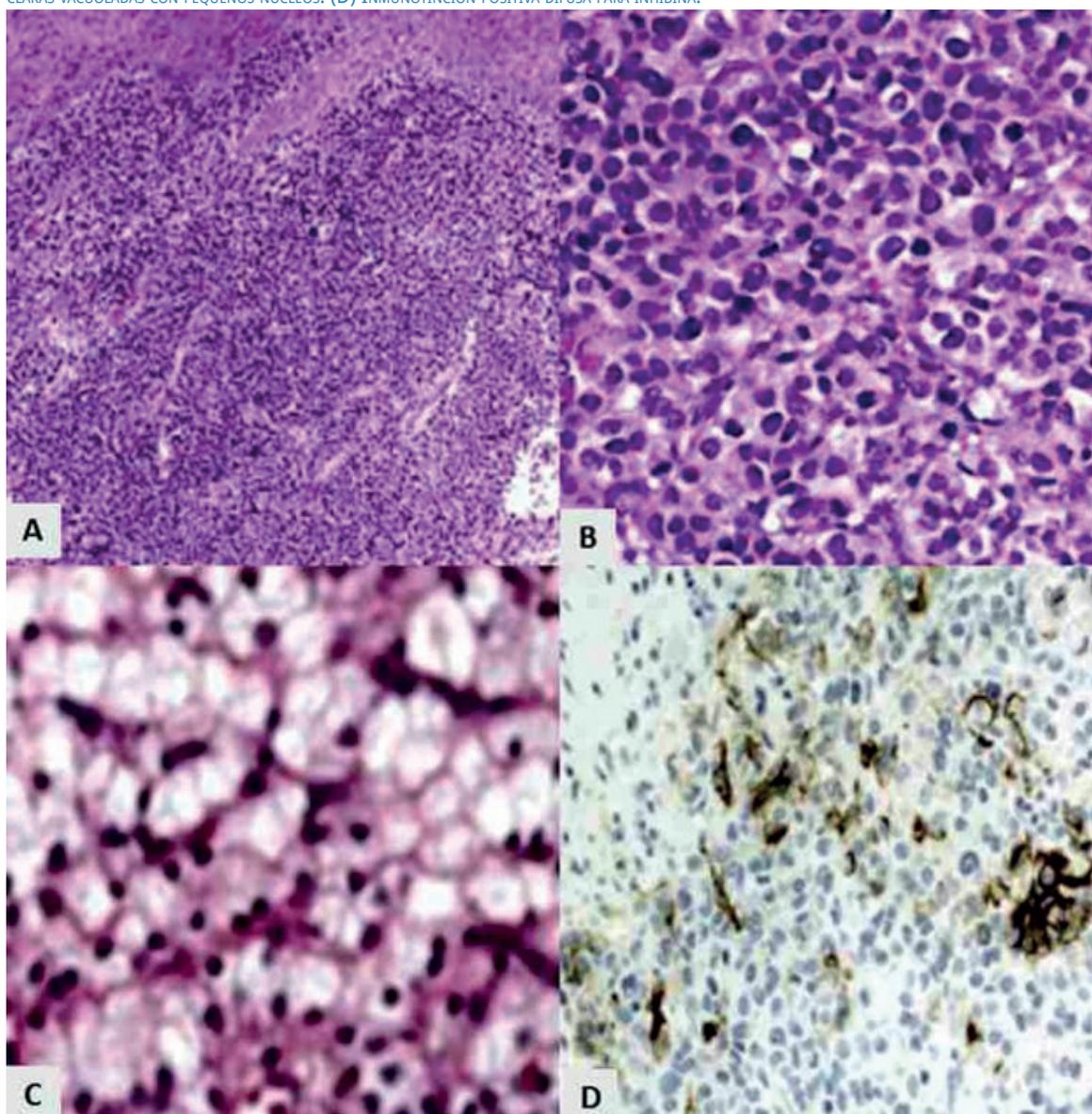


rio y sin excrecencias externas. La sección de corte mostró tumor de consistencia friable. Al examen microscópico, el tumor estaba bien encapsulado, compuesto de lóbulos grandes y pequeños de células poligonales grandes con núcleos redondos - ovalados pequeños, ubicados centralmente; con cromatina granular eosinófila y abundante citoplasma eosinofílico, separados por una red vascular densa. La mayoría de las células mostraron citoplasma espumoso, consistente con la presencia de lípidos. No había presencia de componentes sugestivos de fibroma, necrosis significativa, hemorragia, actividad mitótica, atipia nuclear de alto grado o cristales de Reinke. Las células tumo-

rales fueron fuertemente positivas a sudán III. El tumor tuvo inmunotinción intensa a la alfa inhibina y calretinina, con positividad focal a S100, pero negativas a citoqueratina, EMA, sinaptofisina, cromogranina y SAL-4, receptores de progesterona y estrógeno (figura 2). Los ganglios linfáticos disecados, ovario derecho, epiplón y lavados peritoneales fueron negativos para metástasis tumoral. Las características histológicas e inmunohistoquímicas sugirieron el diagnóstico final de TCEOE.

Las concentraciones de andrógenos séricos disminuyeron a valores normales 3 días después de la cirugía. La paciente fue dada de alta al sexto día

FIGURA 2. HISTOLOGÍA DEL TUMOR DE LAS CÉLULAS ESTEROIDEAS SIN OTRA ESPECIFICACIÓN. (A) PATRÓN DE CRECIMIENTO DIFUSO CON DOS TIPOS DE CÉLULAS EOSINOFÍLICAS Y CÉLULAS CLARAS. (B) CÉLULAS EOSINOFÍLICAS CON ABUNDANTE CITOPLASMA GRANULAR EOSINOFÍLICO Y PEQUEÑOS NÚCLEOS. (C) CÉLULAS CLARAS VACUOLADAS CON PEQUEÑOS NÚCLEOS. (D) INMUNOTINCIÓN POSITIVA DIFUSA PARA INHIBINA.





del postoperatorio sin incidencias. Los signos clínicos de hiperandrogenismo desaparecieron y los ciclos menstruales tornaron a la normalidad durante los seis meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los tumores ováricos de células esteroides son raros, especialmente durante el embarazo, con solo unos pocos casos comunicados. Surgen del estroma de las células adrenocorticales, de la luteína del estroma ovárico o de las células de Leydig y generalmente están compuestos por agregados celulares sólidos con nidos o trabéculas ocasionales. Estos tumores de células esteroideas se subdividen en tres tipos, a saber, tumor de células de Leydig, luteoma estromal y TCEOE. Estos últimos representan aproximadamente el 60% de los tres subtipos⁽⁴⁾.

El TCEOE puede aparecer en cualquier edad y es más grande que otros tumores de células esteroides al momento del diagnóstico. Causan manifestaciones androgénicas y estrogénicas en 50% y 10% de los casos, respectivamente⁽³⁾. Las manifestaciones más comunes son causadas por la producción de testosterona. Aproximadamente 56% a 77% de las pacientes presentan hirsutismo y virilización (voz ronca, alopecia androgénica, acné y aumento del vello facial y corporal). La secreción de estradiol ocurre en 6% a 23% de los casos y produce menstruación irregular o sangrado menopáusico⁽⁵⁾. Aproximadamente 25% de estos tumores no segregan hormonas. También existen informes de su asociación con el síndrome de Cushing, hipopotasemia, hipertensión e incluso casos relacionados con hipotiroidismo⁽⁶⁾. En vista de lo anterior, es necesario realizar un perfil hormonal completo para descartar cualquiera de estas patologías causadas por el tumor ovárico.

Durante el embarazo, existen cambios de las concentraciones circulantes de andrógenos. La testosterona total aumenta de manera constante, como resultado de la hipertrofia de las células intersticiales estimuladas por la gonadotropina coriónica. Además, la tasa de eliminación de la testosterona disminuye durante el primer trimestre. Asimismo, la síntesis de androstenediona aumenta durante el embarazo, mientras que el sulfato de dehidroepiandrosterona disminuye debido al aumento de la tasa de eliminación. El exceso de andrógenos en las embarazadas produce menos virilización comparado con las mujeres no embarazadas. Esto

es debido a varios mecanismos de protección gestacional: aumento en la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales con mayor unión de andrógenos y concentraciones elevadas de progestágenos que compiten con los andrógenos por sus receptores. Además, la placenta es capaz de aromatizar los andrógenos en estrógenos⁽⁷⁾.

La revisión de la literatura reveló tres informes similares de TCEOE durante el embarazo⁽⁸⁻¹⁰⁾. En las dos primeras neoplasias, las pacientes manifestaron síntomas de virilización materna, al igual que el presente reporte de caso, y ambas lesiones fueron encontradas al momento de la cesárea. El otro informe en la literatura fue un tumor en el ovario izquierdo de mayor tamaño que el descrito en los casos previos, detectado durante la cesárea, pero la paciente no mostró signos de hirsutismo y/o virilización.

El diagnóstico preoperatorio de los tumores ováricos productores de andrógenos es realizado por clínica, laboratorio e imágenes⁽¹¹⁾. Las concentraciones séricas elevadas de testosterona y androstenediona, junto a concentraciones normales de sulfato de dehidroepiandrosterona, sugieren tumor ovárico productor de andrógenos. Las concentraciones séricas normales de 17-hidroxiprogesterona ayudan a descartar la hiperplasia suprarrenal congénita. Las concentraciones de testosterona séricas altas (por encima de 20 ng/L) indican origen ovárico⁽¹²⁾. La ecografía pélvica puede ser útil para determinar la ubicación anatómica del tumor y sus características. Los TCEOE generalmente son sólidos y bien delimitados, rara vez bilaterales. La evaluación ecográfica Doppler del flujo tumoral puede ser útil para discriminar entre masas pélvicas malignas y benignas. Las concentraciones séricas elevadas de CA-125 son poco frecuentes en estos casos⁽¹¹⁾.

Los fetos masculinos generalmente no son afectados por los andrógenos, mientras que la virilización de los fetos femeninos es poco común debido a la alta capacidad de aromatización de la placenta⁽¹³⁾. La diferenciación de los genitales externos femeninos ocurre entre la séptima y la duodécima semana de gestación. La mayor exposición a andrógenos durante este período crítico puede provocar fusión labial. Luego de la duodécima semana puede ocasionar hipertrofia labial y clitoromegalia⁽⁷⁾. En la mayoría de los casos, estos cambios desaparecen espontáneamente después del nacimiento o puede ser corregida fácilmente.



El TCEO es un tumor sólido y bien delimitado, con superficie amarilla o naranja, debido a los lípidos intracitoplasmáticos. Las neoplasias pueden ser de dos tipos. La variedad más común es aquella de células medianas y poligonales, con citoplasma eosinofílico, ligeramente granular y núcleo central con solo un nucléolo. La segunda variedad está caracterizada por células de mayor tamaño y abundante citoplasma vacuolado. Ambos están rodeados de estroma escaso con tejido conectivo fino y alta vascularización. Estos tumores se diferencian de los tumores de células de Leydig porque carecen de cristales de Reinke citoplasmáticos, que son inclusiones eosinofílicas en forma de bastón⁽¹⁾.

Cuando se observa virilización materna durante el embarazo, es necesario considerar varios diagnósticos: patología ovárica, patología suprarrenal y causas iatrogénicas. El luteoma del embarazo es a menudo bilateral, comúnmente se asocia con hipertecosis estromal y desaparece espontáneamente después del parto⁽⁷⁾. La inhibina ha demostrado ser el marcador más específico, ya que la mayoría de estos tumores tienen inmunotinción positiva a este marcador. También se ha mostrado que tienen positividad variable para calretinina⁽²⁾. El tumor del presente caso tuvo positividad a alfa-inhibina y calretinina.

El comportamiento clínico de los TCEO es incierto. La cirugía es el tratamiento recomendado para todos los tumores del estroma del cordón sexual ovárico. Un tumor ovárico sólido o quístico mayor de 5 centímetros de diámetro que no disminuye durante el seguimiento es indicación de cirugía de emergencia, en especial en pacientes con síntomas asociados a compresión de órganos vecinos. La rotura también es una complicación frecuente y es más común en embarazadas que en mujeres no embarazadas⁽⁷⁾. El tratamiento posterior debe individualizarse según las características patológicas del tumor, estadio quirúrgico de la enfermedad y deseo de fertilidad futura. En los casos con tumores confinados al ovario es posible realizar ooforosalingectomía unilateral⁽⁵⁾. Para las mujeres que han completado su descendencia o presentan estadios neoplásicos avanzados, está indicada la histerectomía abdominal total con ooforosalingectomía bilateral y estadificación quirúrgica completa⁽¹⁴⁾.

Aproximadamente 25% a 43% de los TCEO son malignos y las metástasis suelen estar en la cavidad peritoneal y rara vez en sitios distantes. Las

características histológicas de malignidad son: 2 o más mitosis por cada 10 campos de gran aumento, necrosis, diámetro igual o mayor de 7 centímetros, atipia de grado 2-3 y hemorragia⁽⁵⁾. Solo el tamaño del tumor estaba presente en este caso.

Debido a que los TCEO son poco frecuentes y la mayoría de los casos son diagnosticados en etapa temprana, existen pocos ensayos clínicos con quimioterapia. Su uso depende de la histopatología y estadificación de la lesión, pero su efectividad terapéutica es poco conocida⁽⁵⁾. La combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino usado en otros tumores del estroma ovárico es eficaz en el tratamiento de la enfermedad metastásica⁽¹⁵⁾. La monitorización regular de las concentraciones postoperatorias de andrógenos es obligatoria para el seguimiento, ya que es útil como marcador tumoral.

En conclusión, el TCEO es un tumor ovárico raro y es causa de virilización durante el embarazo. Suelen ser benignos, unilaterales y están caracterizados por proliferación de células esteroideas. La mayoría producen testosterona, virilización materna y, raras veces, virilización fetal. Las características radiológicas son variables por la cantidad de componentes lipídicos y estroma fibroso. El tratamiento es quirúrgico. El tipo de intervención está basado en las características histológicas del tumor, estadificación quirúrgica y deseo de conservar la fertilidad. Es necesario el seguimiento después de la cirugía, porque algunos casos pueden tener comportamiento maligno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Varras M, Vasilakaki T, Skafida E, Akrivis C. Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(6):412-8. doi: 10.3109/09513590.2010.495432
2. Bhagat R, Bodal VK, Gupta N, Garg P. Steroid cell tumour of ovary - a rare case report. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):ED06-ED07. doi: 10.7860/JCDR/2016/15767.8556
3. Wong FCK, Chan AZ, Wong WS, Kwan AHW, Law TSM, Chung JPW, et al. Hyperandrogenism, elevated 17-hydroxyprogesterone and its urinary metabolites in a young woman with ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: Case report and review of the literature. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:9237459. doi: 10.1155/2019/9237459
4. Taşdemir N, Celik C, Abali R, Aksu E, Oznur M, Yılmaz M. A rare cause of virilization; Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified (NOS). *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(4):275-7. doi: 10.5152/jtgga.2012.45



5. 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
6. Sedhom R, Hu S, Ohri A, Infantino D, Lubitz S. Symptomatic Cushing's syndrome and hyperandrogenemia in a steroid cell ovarian neoplasm: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):278. doi: 10.1186/s13256-016-1061-x
7. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology.* 2017;158(2):199-212. doi: 10.1210/en.2016-1801
8. Oz M, Ozgü E, Türker M, Erkaya S, Güngör T. Steroid cell tumor of the ovary in a pregnant woman whose androgenic symptoms were masked by pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(1):131-4. doi: 10.1007/s00404-014-3165-0
9. Sielert L, Liu C, Nagarathinam R, Craig LB. Androgen-producing steroid cell ovarian tumor in a young woman and subsequent spontaneous pregnancy. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(9):1157-60. doi: 10.1007/s10815-013-0051-9
10. Weishaupt J, Herbst U. Steroid cell tumour in pregnancy: reflection on a rare case and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2020;2020:1817042. doi: 10.1155/2020/1817042
11. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology.* 2018;50(1):5-15. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.007
12. Boyraz G, Selcuk I, Yusufli Z, Usubutun A, Gunalp S. Steroid cell tumor of the ovary in an adolescent: a rare case report. *Case Rep Med.* 2013;2013:527698. doi: 10.1155/2013/527698
13. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-88. doi: 10.1210/jc.2018-01865
14. Babarović E, Franin I, Klarić M, Ferrari AM, Karnjuš-Begonja R, Eminović S, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: A retrospective study of 36 FIGO stage I cases with emphasis on prognostic pathohistological features. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018;2018:9148124. doi: 10.1155/2018/9148124
15. Fanta M, Fischerová D, Indrielle-Kelly T, Koliba P, Zdeňková A, Burgetová A, et al. Diagnostic pitfalls in ovarian androgen-secreting (Leydig cell) tumours: case series. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(3):359-64. doi: 10.1080/01443615.2018.1517148