

CASO CLÍNICO

1. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España
2. Doctor en Medicina Clínica, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: 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 del Hospital Central "Dr. Urquinaona" 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: 15 agosto 2019

Aceptado: 9 octubre 2019

Publicación online: 8 junio 2020

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

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

☎ 58162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Apelt-Alcalay D, Reyna-Villasmil E. Tumor de células Leydig puro de ovario en mujer menopáusica. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2020;66(2): DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2257>

Tumor de células de Leydig puro de ovario en mujer premenopáusica

Daniela Apelt-Alcalay¹, Eduardo Reyna-Villasmil²

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2257>

RESUMEN

Los tumores de células de Leydig del ovario son un tipo raro de tumores del estroma del cordón sexual, con menos de 0,1% de todos los tumores de ovario. Representan un desafío diagnóstico, no solo por su incidencia esporádica sino también por presentar imágenes aparentemente normales. Aunque son más comunes en las mujeres menopáusicas, también se ha descrito casos en mujeres premenopáusicas. La característica clínica más común es la aparición de virilización rápida y progresiva; más de 75% de las pacientes muestra signos de virilización debido a la sobreproducción de testosterona. La concentración sérica de testosterona representa el marcador más útil en el diagnóstico del tumor ovárico secretor de andrógenos. El tumor de células de Leydig ovárico siempre debe ser considerado en mujer en edad reproductiva con síntomas de virilización. Se presenta un caso de tumor de células de Leydig puro de ovario en mujer premenopáusica.

Palabras clave. Tumor de células de Leydig, Neoplasias de ovario, Virilismo.

INTRODUCCIÓN

Los tumores ováricos virilizantes son causa rara de hiperandrogenismo. Los tumores de células de Leydig, neoplasias muy raras derivadas de las células del estroma del cordón sexual ovárico, representan 0,1 % de todos los tumores de ovario⁽¹⁻³⁾. Aparecen más comúnmente en mujeres menopáusicas y son raros en las premenopáusicas. La característica clínica más importante es la virilización rápida y progresiva, debida a producción excesiva y no regulada de testosterona^(3,4). Generalmente tienen comportamiento benigno, con excelente pronóstico y reversión de los síntomas después del tratamiento quirúrgico⁽⁴⁾. Se presenta un caso de tumor de células de Leydig puro de ovario en mujer premenopáusica.

CASO CLÍNICO

Una paciente de 42 años, 2 gestas, 2 paras, consultó por presentar hiperandrogenismo de inicio rápido caracterizado por agravamiento de hirsutismo facial, aparición de calvicie frontal de aproximadamente 6 meses de evolución y ausencia de cambios en el tono de voz. Refirió menarquía a los 14 años, con menstruaciones regulares, para luego presentar amenorrea desde hacía aproximadamente 5 años, que fue considerada asociada a síndrome de ovario poliquístico. Tenía antecedentes de hipotiroidismo, diabetes no insulino dependiente, obesidad grado II y apnea obstructiva del sueño. Negó consumo de anticonceptivos orales, hábito tabáquico, consumo de alcohol, antecedentes personales o familiares de importancia, endocrinopatías o uso de fármacos androgénicos.

Al examen físico, la paciente estaba afebril, con frecuencia cardiaca de 90 latidos por minuto, presión arterial 140/85 mmHg e índice de masa corporal 29 kg/m². Se observó signos de hiperandrogenismo clínico, con hirsutismo en cara, tórax, miembros superiores, pared abdominal anterior y miembros inferiores (puntaje de Ferriman-Gallwey 20 puntos), alopecia androgénica con predominio frontal (grado IV en la escala de Ludwig), sin evidencia de acné. No había aumento de volumen de la glándula tiroides. El abdomen era blando, depresible, no doloroso, sin visceromegalias, estrías cutáneas o acantosis nigricans. El examen ginecológico mostró clítoris de tamaño normal, sin tumoraciones pélvicas palpables. No se halló carac-



terísticas clínicas de síndrome de Cushing u otra patología endocrina. El resto del examen físico estaba normal.

Las pruebas de laboratorio revelaron valores séricos elevados de testosterona total (1 367 ng/dL, valor de referencia (VR) 14 a 76 ng/dL). Las concentraciones de estradiol (40,6 pg/mL, VR < 5 a 54,7 pg/mL), androstenediona (1,5 ng/mL, VR 0,3 a 2,99 ng/mL), sulfato de dehidroepiandrosterona (68 µg/dL, VR 12 a 154 µg/dL), globulina fijadora de hormonas sexuales (32 nmol/L, VR 9,3 a 100 32 nmol/L), cortisol libre en orina de 24 horas (20 µg/24 horas, VR 20 a 137 µg/24 horas), hormona estimulante de la tiroides (1,8 mUI/mL, VR 0,3 a 4,2 mUI/mL), 17-hidroxiprogesterona (2,0 ng/dL, VR 0,11 a 1,20 ng/mL) y prolactina (5,4 ng/mL, VR 1,2 a 29,9 ng/mL) eran normales. Los valores de gonadotropinas (hormona luteinizante 0,2 mUI/mL, VR 10,4 a 64,6 mUI/mL; y hormona folículo estimulante 0,2 mUI/mL, VR 25,8 a 150,3 mUI/mL) estaban disminuidos. Las pruebas de funcionalismo hepático y renal, perfil de coagulación y concentraciones séricas de glicemia se encontraban en límites normales. Los niveles de alfafetoproteína, CA-19.9, CA-125 y gonadotropina coriónica estaban dentro de los valores de referencia. Las concentraciones de 17-cetosteroides y 17-hidroxicorticosteroides urinarios presentaron valores normales. La prueba de supresión con dexametasona (0,75 mg, 4 veces al día durante 5 días consecutivos) mostró supresión de los valores de cortisol, pero no de la producción de testosterona total (905 ng/dL), lo cual sugirió posible origen ovárico. En la evaluación ecográfica, ambas glándulas suprarrenales eran de tamaño normal. La radiografía toracoabdominal y la electrocardiografía no mostraron alteraciones.

Considerando hiperandrogenismo de probable origen ovárico, se realizó resonancia magnética de pelvis, que mostró la presencia de tumor ovárico izquierdo de aproximadamente 34 milímetros de diámetro (figura 1), con ambas glándulas suprarrenales normales, sin evidencia de ascitis ni linfadenopatías pélvicas o paraaórticas. En vista de los hallazgos, se procedió a cirugía laparoscópica, en la que se encontró que el ovario izquierdo estaba ligeramente aumentado de tamaño y presentaba un nódulo sólido amarillo-pardo, por lo que se decidió realizar ooforectomía. No se observaron ascitis ni lesiones

peritoneales. La paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta al cuarto día del postoperatorio.

La evaluación histopatológica mostró que el ovario izquierdo medía 27 x 22 x 17 mm, superficie de color gris y áreas irregulares amarillo-pardas en el hilio de 17 mm de diámetro, cápsula intacta. Al examen microscópico, las células eran pequeñas, poligonales y uniformes, con citoplasma pálido eosinofílico, cantidad considerable de materia lipóide bien delimitada, pequeños núcleos de cromatina oscura periférica que contenían uno o dos nucléolos prominentes (figuras 2 y 3). Las células estaban dispues-

FIGURA 1. IMAGEN AXIAL DE RESONANCIA MAGNÉTICA PONDERADA T2. LA FLECHA SEÑALA LA UBICACIÓN DE LA TUMORACIÓN OVÁRICA.

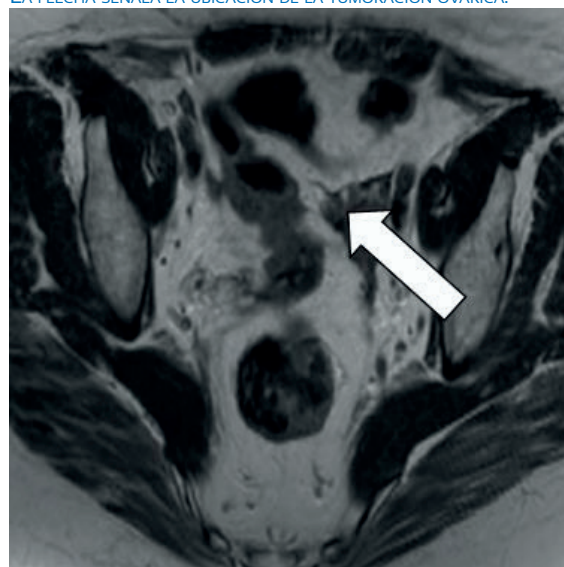


FIGURA 2. IMAGEN HISTOLÓGICA DEL A) TUMOR DE LEYDIG BIEN CIRCUNSCRITO, CON B) TEJIDO OVÁRICO ADYACENTE NORMAL.

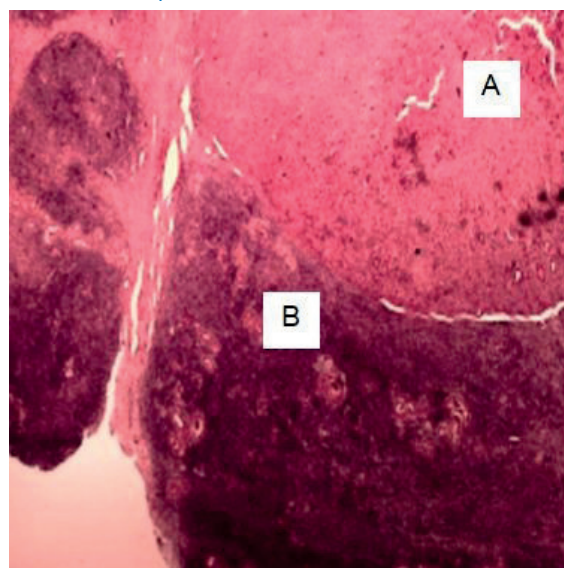
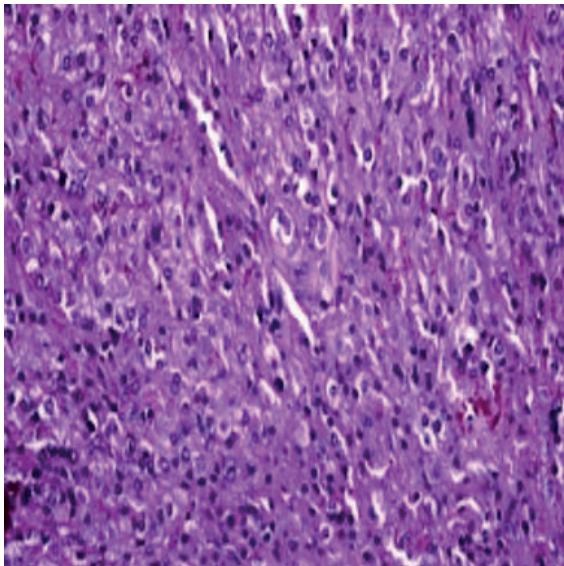




FIGURA 3. IMAGEN MICROSCÓPICA DEL TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG DE OVARIO, EN EL QUE SE OBSERVAN CÉLULAS POLIGONALES CON AMPLIO CITOPLASMA EOSINÓFICO Y NÚCLEOS REGULARES REDONDEADOS.



tas en nidos y cordones irregulares, rodeadas por estroma fibrótico y hialinizado. No se encontraron atipias celulares, figuras mitóticas o evidencia de necrosis. No obstante, había presencia de abundantes cristaloides de Reinke. Las células tumorales se tiñeron positivamente para inhibina A, calretinina, pancitoqueratina y receptor de hormona luteinizante, marcadores para células de Leydig y negativos para cromogranina A, actina de músculo liso y SOX9 -marcador para las células de Sertoli. Estos hallazgos fueron consistentes con tumor de células de Leydig de ovario sin signos de malignidad.

Luego de un mes del postoperatorio, los valores de testosterona total fueron menos de 3 ng/dL. Las hormonas foliculoestimulante (7,3 mUI/mL) y luteinizante (15,2 mUI/mL) estaban dentro del rango normal. Seis meses después de la cirugía, los valores de testosterona permanecían dentro de límites normales y se notó mejoría del hirsutismo (escala de Ferriman-Gallwey de 6 puntos) y estabilización de la alopecia.

DISCUSIÓN

Los tumores del estroma del cordón sexual son los tumores ováricos secretores de andrógenos más comunes y representan menos del 0,5 % de todas las neoplasias ováricas. Alrededor de 15 % a 20 % son tumores de células de Leydig⁽⁵⁾. El tumor de células de Leydig puede derivarse de células de hilio ovárico, por lo que son considerados los equivalentes ováricos de las células testi-

culares de Leydig. También puede desarrollarse en forma inicial a partir del estroma ovárico. Por lo tanto, los tumores de células de Leydig ováricos pueden subdividirse en hiliares y no hiliares. En la mayoría de los casos, están compuestos de células poliédricas a redondeadas con citoplasma eosinófilo generalmente abundante. Las vacuolas lipídicas dentro del citoplasma pueden estar presentes con o sin pigmento de lipofuscina y las células tumorales pueden contener cristales de Reinke⁽⁶⁾. El tumor de células de Leydig de ovario -la mayoría de los casos benignos-, ha sido encontrado principalmente en mujeres menopáusicas entre 50 y 70 años de edad, con solo algunos casos en premenopáusicas^(7,8). La patogénesis de la proliferación de células de Leydig y del tumor no está clara, pero la hipótesis más aceptada es que podría desarrollarse de forma autónoma o por estimulación central⁽²⁾.

En las mujeres con rápida virilización, la historia clínica y el examen físico detallado son fundamentales para obtener un diagnóstico preciso. Las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo están afectadas por la edad de presentación, actividad hormonal y propiedades virilizantes del tumor. La clínica del tumor de células de Leydig es variable e incluye dolor o distensión abdominal. Pero la presentación más notable está asociada a la actividad hormonal con efectos virilizantes (75% de los casos), como hirsutismo severo, alopecia frontal, clitoromegalia, aumento de la libido, distribución de la grasa corporal alterada, aumento de la masa muscular, atrofia mamaria, profundización de la voz y acné pustular. La aparición de síntomas varía entre 5 y 7 años antes del diagnóstico⁽⁸⁻¹⁰⁾. La virilización generalmente tiene dos fases definidas, una temprana de 'desfeminización' (pérdida de los caracteres sexuales femeninos) y otra posterior de 'masculinización'. Por lo general, la primera manifestación en una mujer premenopáusica con ciclos menstruales normales es la aparición de oligomenorrea o amenorrea, acompañada de regresión mamaria y de los genitales externos, atrofia del útero y anexos. Esto es seguido por hirsutismo, alopecia, acné, aumento del tamaño del clítoris, aumento de la libido y/o esterilidad^(11,12).

El hiperandrogenismo, y especialmente la virilización en premenopáusicas, es un hallazgo común y generalmente es causado por el síndrome de ovarios poliquísticos u otras condiciones,



por lo que el diagnóstico puede ser un desafío. Otros diagnósticos diferenciales de producción excesiva de andrógenos incluyen hiperplasia, adenoma y carcinoma suprarrenal, tumores ováricos raros (arrenoblastoma, disgerminoma, gonadoblastoma o tumor de células lipídicas), síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita parcial y causas iatrogénicas, como fármacos⁽²⁾. Los tumores de células de Leydig generalmente son pequeños (menores de 50 mm de diámetro), solo un poco mayores que el ovario normal y de color amarillo, naranja o más comúnmente pardo⁽¹³⁾.

Los signos clínicos de virilización deben ser confirmados mediante evaluaciones hormonales. Las mujeres normalmente producen 0,1 a 0,4 mg de testosterona diario, con 25 % secretado por los ovarios, 25 % por las glándulas suprarrenales y el 50 % restante producto del metabolismo hormonal periférico⁽²⁾. Las concentraciones séricas de testosterona total por encima de 200 ng/dL confirmarían el diagnóstico de tumor productor de andrógenos. Sin embargo, los valores de sulfato de dehidroepiandrosterona por debajo de 600 mg/dL descartan la posibilidad de origen suprarrenal de los andrógenos. Además, en algunos casos, las concentraciones elevadas de estradiol pueden deberse a aromatización de la testosterona⁽¹⁾. No obstante, debido a las limitaciones diagnósticas de la determinación de testosterona sérica para identificar los casos de tumores virilizantes, la respuesta de la testosterona a la administración de dexametasona también es útil para mejorar la precisión diagnóstica de los tumores productores de andrógenos⁽²⁾.

El patrón de secreción de andrógenos de los tumores de células de Leydig de ovario difiere de otros tumores. Estos tumores producen principalmente testosterona y 5-alfa-dihidrotestosterona, con concentraciones urinarias de 17-cetosteroides normales o ligeramente elevados. En comparación, los tumores de células lipoideas secretan más androstenediona que testosterona y producen concentraciones urinarias de 17-cetosteroides muy altas⁽¹⁴⁾. Una forma más directa para hacer el diagnóstico diferencial y localizar el origen de la hipersecreción androgénica habría sido la cateterización simultánea de las venas ováricas y suprarrenales. No obstante, es procedimiento invasivo, poco disponible y con morbilidad cercana al 5% (rotura o trombosis de las venas cateterizadas)^(4,5).

En los estudios por imágenes, la detección de los tumores virilizantes del ovario depende del tipo de tumor, ya que generalmente es similar a otras estructuras vecinas⁽⁹⁾. Los tumores de células Leydig del ovario suelen ser unilaterales y, a menudo, pequeños, como parte del tejido^(11,12). Por lo general, están confinados al ovario, son predominantemente o principalmente sólidos, no calcificados y no están asociados con ascitis. La ecografía transvaginal, Doppler color y la resonancia magnética pueden detectar tumores en forma más efectiva que los métodos convencionales⁽¹⁾. En la resonancia magnética, la intensidad de la señal ponderada T1 de los tumores es baja, mientras que la señal ponderada T2 varía según el contenido de tejido intersticial del estroma⁽¹⁵⁾.

El estudio histopatológico permite establecer el diagnóstico definitivo, ya que la presencia del cristaloiide de Reinke es patognomónica del tumor de células de Leydig, aunque solo es identificado en 50% de los casos^(6,11). Entre los numerosos marcadores inmunohistoquímicos de los tumores de ovario, la inhibina y calretinina son los más útiles, ya que muchos tumores de células de Leydig expresan estos marcadores. El antígeno de membrana epitelial es particularmente útil para diferenciar el carcinoma de células claras de ovario o renal, ya que la expresión del antígeno es mayor en los carcinomas comparado con la mayoría de los tumores de células esteroideas⁽¹¹⁾.

Aunque los tumores de células de Leydig del ovario son generalmente benignos, existe riesgo potencial de transformación maligna. Alrededor de 20 % de las pacientes desarrollan metástasis generalmente limitadas a la cavidad peritoneal y, rara vez, en sitios distantes^(11,12). En los casos de virilización secundaria a concentraciones elevadas de testosterona, se debe considerar la ooforectomía, después de la exclusión de las causas suprarrenales⁽³⁾. La intervención quirúrgica permite confirmar el diagnóstico final del tumor de células de Leydig de ovario, con posterior normalización de las concentraciones de testosterona y mejoría del hiperandrogenismo clínico. Los efectos virilizantes desaparecen lentamente, pero la clitoromegalia y los cambios de la voz pueden persistir^(5,12).

En conclusión, el tumor de células de Leydig puro es una neoplasia rara, difícil de diagnosti-



car y que debe ser considerado en mujeres en edad reproductiva con concentraciones séricas elevadas de andrógenos y virilización. Para realizar el diagnóstico, es necesario considerar los parámetros clínicos, las concentraciones séricas elevadas de testosterona y la evidencia de tumor ovárico en las imágenes. El tratamiento de elección es la ooforectomía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):R79-R91. doi: 10.1530/EJE-14-0468
2. Dušková M, Kolátorová L, Stárka L. Androgens in women - critical evaluation of the methods for their determination in diagnostics of endocrine disorders. *Physiol Res.* 2018;67(Suppl 3):S379-S390. DOI: 10.33549/physiolres.933964
3. Hofland M, Cosyns S, De Sutter P, Bourgain C, Velkeniers B. Leydig cell hyperplasia and Leydig cell tumour in postmenopausal women: report of two cases. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(3):213-5. doi: 10.3109/09513590.2012.705375
4. Vouza E, Kairi-Vassilatou E, Kleanthis CK, Hasiakos N, Salakos N, Kondi-Pafiti A. A rare ovarian Leydig cell tumor (hilar type) causing virilization in a postmenopausal woman. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(5):557-9. PMID: 22053675.
5. Arteaga E, Martínez A, Jaramillo J, Villaseca P, Cuello M, Valenzuela P, et al. Postmenopausal androgen-secreting ovarian tumors: challenging differential diagnosis in two cases. *Climacteric.* 2019;22(4):324-8. doi: 10.1080/13697137.2018.1549214
6. Boehnisch M, Lindner U, Salameh T, Gebbert A, Kaltfen L, Krah M, Dirsch O. Multilocular pure Leydig cell tumor of ovary, fallopian tube, and extraovarian soft tissue. *AACE Clin Case Rep.* 2019;5(1):e16-e21. doi: 10.4158/ACCR-2018-0240
7. Sanz OA, Martínez PR, Guarch RT, Goñi MJ, Alcazar JL. Bilateral Leydig cell tumour of the ovary: a rare cause of virilization in postmenopausal patient. *Maturitas.* 2007;57(2):214-6.
8. Berbegal L, Albares MP, De-Leon FJ, Negueruela G. Alopecia and hirsutism in a postmenopausal woman as the presenting complaint of ovarian hilus (Leydig) cell tumor. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(8):676-8. doi: 10.1016/j.ad.2014.12.022
9. Tanaka YO, Saida TS, Minami R, Yagi T, Tsunoda H, Yoshikawa H, et al. MR findings of ovarian tumors with hormonal activity, with emphasis on tumors other than sex cord-stromal tumors. *Eur J Radiol.* 2007;62(3):317-27.
10. Perez Lana M, Demayo S, Monastero A, Nolting M. Ovarian tumors secreting androgens: an infrequent cause of hyperandrogenism. *Minerva Ginecol.* 2019;71(1):72-7. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04302-2
11. Carrasco-Juan JL, Álvarez-Argüelles Cabrera H, Martín Corriente MC, González-Gómez M, Valladares Parrilla R, Gutiérrez García R, et al. Ovarian Leydig cells (OLC): A histomorphological and immunohistochemical study. *Histol Histopathol.* 2017;32(10):1089-97. doi: 10.14670/HH-11-876
12. Fanta M, Fischerová D, Indrielle-Kelly T, Koliiba 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
13. Nardo LG, Ray DW, Laing I, Williams C, McVey RJ, Seif MW. Ovarian Leydig cell tumor in a peri-menopausal woman with severe hyperandrogenism and virilization. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(4):238-41.
14. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology.* 2018;50(2):178-89. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.008
15. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(4):277-86. doi: 10.5152/dir.2015.34414