

CASO CLÍNICO

VIRILIZACIÓN CAUSADA POR TUMOR OVÁRICO DE CÉLULAS ESTEROIDEAS SIN OTRA ESPECIFICACIÓN

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmil³.

¹Servicio de Endocrinología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España. ³Departamento de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;19(2): 105-111

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de virilización causada por tumor de células esteroideas no específico.

Caso Clínico: Paciente femenina de 31 años, quien consultó por presentar hirsutismo, cambios en la voz, alopecia fronto-temporal, aumento de la libido y amenorrea. El examen físico reveló alopecia androgénica, hirsutismo prominente y voz áspera. El examen ginecológico demostró clitoromegalia y tumor anexial izquierdo. Las pruebas de laboratorio demostraron aumento de las concentraciones séricas de testosterona (7,6 ng/mL) y 4-androstenediona (3,6 ng/ml) con concentraciones bajas de hormona foliculoestimulante (2,1 mUI/L) y luteinizante (0,8 mUI/L). La ecografía pélvica mostró tumor sólido de ovario izquierdo bien definido, y la resonancia magnética abdominopélvica mostró tumor sólido de 8 x 6 centímetros, heterogéneo y con alta vascularización. Los valores de marcadores tumorales estaban normales. Durante la laparotomía se encontró tumor de superficie amarillenta con signos de hemorragia difusa del ovario izquierdo. Se procedió a realizar ooforosalingectomía izquierda. El examen anatomopatológico estableció el diagnóstico de tumor de células esteroideas no específico.

Conclusión: Los tumores ováricos de células esteroideas no específico son tumores raros del estroma del cordón sexual del ovario y deben considerarse como causa de virilización en mujeres adultas secundaria a la producción de testosterona. Generalmente son benignos, pero con potencial maligno y están caracterizados por tener dos tipos de células poligonales de apariencia similar. Se diferencian de los tumores de células de Leydig en la falta de cristales de Reinke en su citoplasma.

Palabras Clave: Virilización; tumor de células esteroideas no específico; tumor del estroma del cordón sexual; testosterona.

VIRILIZATION CAUSED BY OVARIAN STEROID CELL TUMOR, NOT OTHERWISE SPECIFIED

ABSTRACT

Objective: To present a case of virilization caused by ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified.

Clinical case: A 31-year-old female patient, who consulted for presenting hirsutism, voice changes, frontotemporal alopecia, increased libido, and amenorrhea. Physical examination revealed androgenic alopecia, prominent hirsutism, and a harsh voice. Gynecological examination revealed clitoromegaly and left adnexal tumor. Laboratory tests showed increased serum concentrations of testosterone (7.6 ng/mL) and 4-androstenedione (3.6 ng/mL) with low concentrations of follicle-stimulating hormone (2.1 mIU/L) and luteinizing (0.8 mIU/L). Pelvic ultrasound showed a well-defined solid ovarian tumor of the left ovary and abdominal-pelvic magnetic resonance

Artículo recibido en: Agosto 2020 Aceptado para publicación en: Febrero 2021
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

showed a solid tumor measuring 8 x 6 centimeters, heterogeneous, and highly vascular. The tumor marker values were normal. During laparotomy, a tumor with a yellowish surface was found with signs of diffuse bleeding from the left ovary. A left oophorosalphingectomy was performed. The pathological examination established the diagnosis of ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified.

Conclusion: Ovarian steroid cell tumors, not otherwise specified are rare tumors of the stroma of the sexual cord of the ovary and should be considered as a cause of virilization in adult women, secondary to testosterone production. They are generally benign, but with malignant potential and are characterized by having two types of polygonal cells of similar appearance. They differ from Leydig cell tumors in the lack of Reinke crystals in their cytoplasm.

Keywords: Virilization; Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified; stromal tumor of the sex cord; testosterone.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células esteroideas del ovario son neoplasias raras de los cordones sexuales caracterizados por proliferación de células esteroideas y representan menos del 0,1% de todos los tumores ováricos¹. Estos tumores 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 desconocido². Los TCEOE generalmente son benignos y unilaterales, producen esteroides, especialmente testosterona, causando virilización, oligomenorrea y/o amenorrea²⁻⁴. Se presenta un caso de virilización causada por tumor de células esteroideas no específico.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 31 años, nulípara, quien consultó por presentar hirsutismo, cambios en la voz, alopecia fronto-temporal, aumento de la libido y amenorrea desde hace aproximadamente 4 años. Refería menarquía a los 14 años y menstruaciones normales hasta los 25 años que luego se volvieron irregulares con posterior aparición de amenorrea. Además, presentaba aumento de peso gradual de más de 10 kilogramos en los últimos 24 meses.

Negaba antecedentes de hemorragia genital, dolor abdominal y cambios evacuatorios. También negaba antecedentes personales o familiares de importancia.

El examen físico reveló índice de masa corporal de 32,2 Kg/m², presión arterial de 135/85 mm de Hg, alopecia androgénica, hirsutismo prominente en cara, tórax, abdomen, espalda, miembros superiores e inferiores (puntaje de Ferriman-Gallwey 27/36) y voz áspera. La piel estaba grasosa y las mamas tenían desarrollo normal (Tanner V). El examen ginecológico demostró clitoromegalia con un ancho de 6 milímetros y tumor anexial izquierdo con útero normal. No había evidencia de estrías, acné, hematomas o debilidad muscular proximal.

Las pruebas de laboratorio demostraron aumento de las concentraciones séricas de testosterona 7,6 ng/mL (valor normal 0,4 - 0,76 ng/mL) y 4-androstenediona 3,6 ng/ml (valor normal: 0,4 - 3,4 ng/mL) con concentraciones bajas de hormona foliculoestimulante (2,1 mUI/L, valor normal 4,7 - 21,5 mUI/L) y luteinizante (0,8 mUI/L valor normal 5 - 25 mUI/L). 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 fueron normales. Los valores séricos de sulfato de dehidroepiandrosterona y 17-hidroxiprogesterona estaban normales, por lo cual la posibilidad de alteración de las glándulas

suprarrenal fue descartada. Las concentraciones séricas de testosterona después de la prueba de supresión con dexametasona no mostraron supresión (7,02 ng/mL).

La ecografía pélvica mostró útero normal con grosor endometrial de 3 milímetros y tumor de ovario izquierdo sólido bien definido con escaso líquido ascítico en fondo de Saco de Douglas. El anexo derecho estaba normal. La resonancia magnética abdominopélvica reveló riñones y glándulas suprarrenales normales y tumor sólido de 8 x 6 centímetros en el ovario izquierdo, heterogéneo y con alta vascularización, rodeado de folículos ováricos normales (figura 1). No había evidencia de tumor suprarrenal o en otra ubicación, metástasis, líquido ascítico, linfadenopatías retroperitoneales o pélvicas. Los valores de marcadores tumorales (gonadotropina coriónica, CA-125, CA19-9, antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína) estaban dentro de límites normales. En vista de las concentraciones séricas elevadas de testosterona y los hallazgos de la resonancia magnética, fue considerada la posibilidad de tumor de células del estroma del cordón sexual de ovario productor de

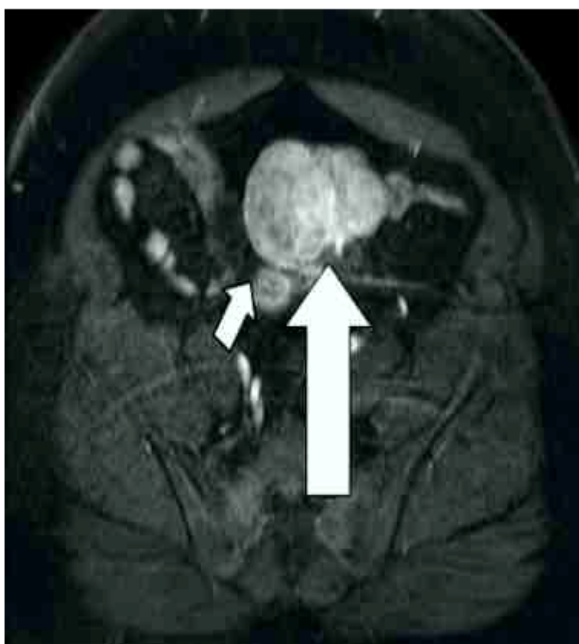


Figura 1. Imagen de resonancia magnética. Las flechas señalan el tumor ovárico izquierdo.

testosterona, por lo que fue programada para cirugía.

Durante la laparotomía, se encontró líquido ascítico de color amarillento en escasa cantidad, cuya citología fue negativa para neoplasias. El ovario izquierdo estaba aumentado de tamaño (9 x 5 x 4 centímetros) mostrando en la superficie zonas amarillentas brillantes multilobuladas con signos de hemorragia difusa. El útero y ovario derecho eran normales en apariencia y no había evidencia de lesiones peritoneales. La sección congelada transoperatoria diagnosticó tumor de células esteroideas sin signos de malignidad. Se procedió a realizar ooforosalingectomía izquierda más biopsia de los ganglios linfáticos pélvicos y omentectomía parcial.

El examen anatomopatológico encontró tumor amarillento con varias zonas blanquecinas que medía aproximadamente 7 centímetros de diámetro con vasos congestionados, circunscrito al ovario y sin excrecencias externas. La sección de corte mostró tumor de consistencia friable. El examen microscópico demostró tumor bien encapsulado compuesto de lóbulos grandes y pequeños de células poligonales grandes con núcleos redondos - ovalados pequeños, ubicados centralmente, cromatina granular eosinófila y abundante citoplasma eosinofílico que estaban 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 células tecaluteicas, fibroma, necrosis significativa, hemorragia, actividad mitótica, atipia nuclear de alto grado o cristales de Reinke. Las células tumorales fueron fuertemente positivas a Sudan III. El tumor mostró inmunotinción intensa a la alfa inhibina y calretinina con positividad focal a S100, pero negativas a citoqueratina (AE1 y AE3), MDM-2, HMB-45, receptores de progesterona y estrógeno (figura 2). La trompa de Falopio estaba normal. El frotis citológico del líquido peritoneal fue negativo para neoplasias. Las características histológicas e inmunohistoquímicas sugirieron el diagnóstico final de TCEOE. de TCEOE.

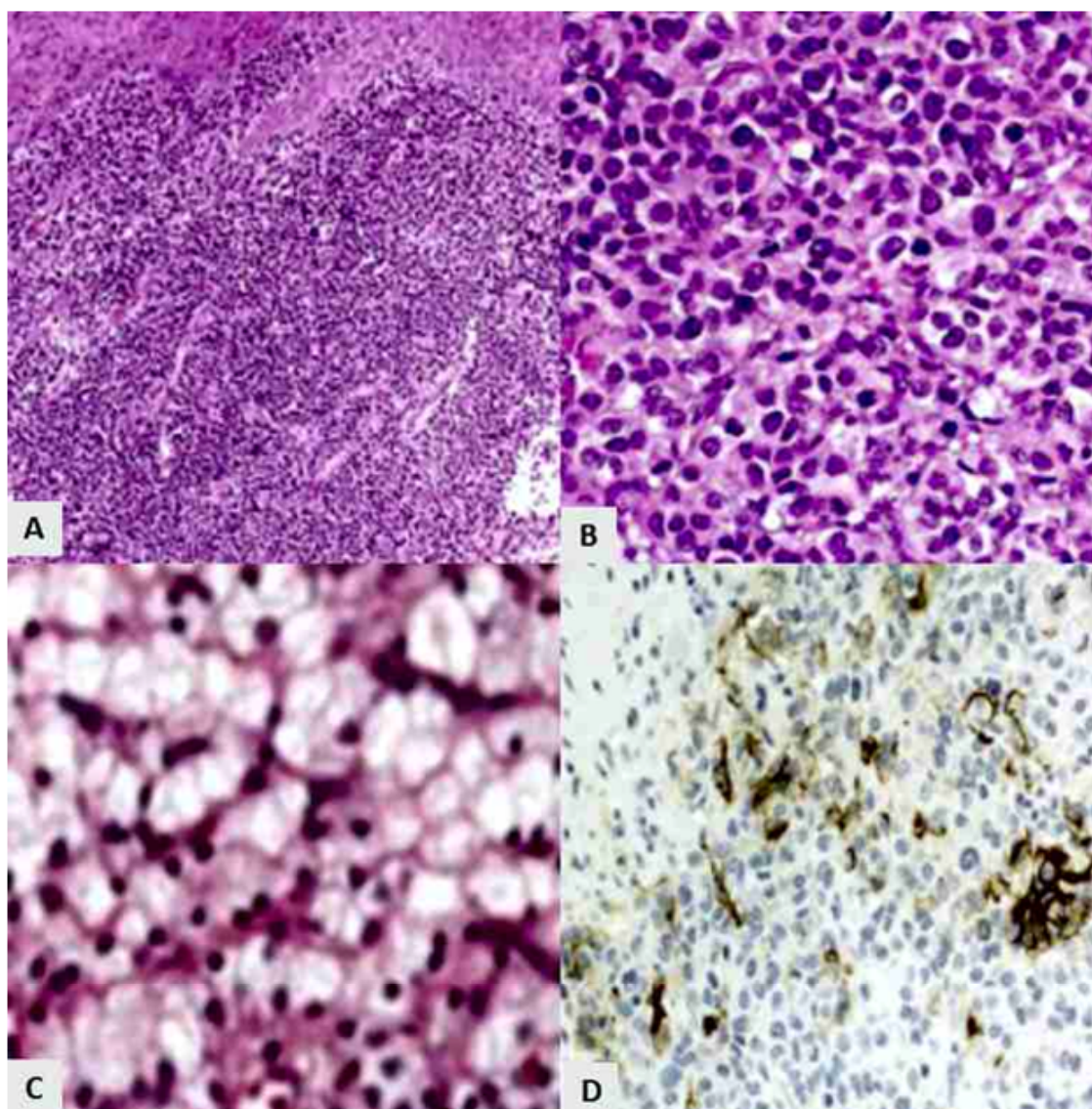


Figura 2. Histología del tumor de las células esteroideas sin otra especificación. (A) Patrón de crecimiento difuso con dos tipos de células eosinofílicas y células claras (Coloración hematoxilina-eosina). (B) Células eosinofílicas con abundante citoplasma granular eosinofílico y pequeños núcleos (Coloración hematoxilina-eosina). (C) Células claras vacuoladas con pequeños núcleos (Coloración hematoxilina-eosina). (D) Inmunotinción positiva difusa para inhibina.

El postoperatorio fue normal y la paciente fue dada de alta a los 3 días. A los 5 días después de la cirugía las concentraciones séricas de testosterona (0,5 ng/mL) estaban dentro de límites normales. Los signos clínicos de hiperandrogenismo han desaparecido y los ciclos menstruales han vuelto a la normalidad. Las concentraciones séricas de testosterona y ecografía pélvica han permanecido normales durante los 12 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los tumores ováricos de células esteroideas son tumores raros del estroma que surgen de células adrenocorticales, de luteína del estroma ovárico o de Leydig y generalmente está compuesto por agregados celulares sólidos con nidos o trabéculas ocasionales⁵. Los tumores de células esteroideas se subdividen en tres tipos de tumores, a saber, tumor

de células de Leydig, luteoma estromal y TCEOE⁶. Estos últimos representan aproximadamente el 60% de los tres subtipos³.

El TCEOE puede aparecer en cualquier edad y es mayor que otros tumores de células esteroideas al momento del diagnóstico. Causan manifestaciones androgénicas y estrogénicas en 50% y 10% de los casos, respectivamente⁴. Las manifestaciones más comunes son causadas por la producción de testosterona. Aproximadamente 56% - 77% de las pacientes presentan hirsutismo y virilización (voz ronca, alopecia androgénica, acné y aumento del vello facial y corporal)⁷. La secreción de estradiol ocurre en 6% - 23% de los casos y produce menstruación irregular o sangrado menopáusico⁸. Aproximadamente 25% de estos tumores no producen hormonas. También existen informes de asociación con síndrome de Cushing, hipopotasemia e hipertensión⁹. Otros síntomas más raros son dolor y distensión abdominal. La ascitis es poco común³.

El diagnóstico preoperatorio de los tumores ováricos productores de andrógenos es realizado por clínica, laboratorio e imágenes¹⁰. Las concentraciones séricas elevadas de testosterona y androstenediona con concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona normal sugieren tumor ovárico productor de andrógenos. Las concentraciones séricas normales de 17-hidroxiprogesterona ayudan a descartar la hiperplasia suprarrenal congénita. La ecografía con escala de grises puede identificar tumores sólidos, incluso pequeños, ya que puede aparecer como un área de ecogenicidad diferente al tejido circundante. Esta evaluación debe complementarse con ecografía Doppler¹¹. Las características tomográficas del TCEOE son variables debido a la cantidad de componentes lipídicos y estroma fibroso. La resonancia magnética es útil en la caracterización de los tumores que aparecen como una lesión sólida de intensidad de señal intermedia con intensificación homogénea⁷. Las concentraciones séricas elevadas de CA-125 son poco frecuentes en estos casos¹⁰.

El TCEOE es sólido y bien delimitado con

superficie amarilla o naranja, debido a los lípidos intracitoplasmáticos. Las células neoplásicas son de dos tipos: el tipo celular predominante es de tamaño mediano y poligonal con citoplasma eosinofílico, ligeramente granular con núcleo central y un solo nucléolo; el segundo tipo de células es mayor y tiene abundante citoplasma vacuolado. El estroma es generalmente escaso de tejido conectivo delicado con alta vascularización. Estos tumores pueden diferenciarse de los tumores de células de Leydig debido a la falta de cristales de Reinke citoplasmáticos que son inclusiones eosinofílicas en forma de bastón¹.

El diagnóstico diferencial de los TCEOE son otros tipos de tumores de células esteroideas, luteoma del embarazo, melanoma, carcinoma primario de células claras y carcinoma de células renales metastásico¹. La capacidad de diferenciar estos tumores de otras lesiones anexiales completamente sólidas por ecografía, como leiomioma uterino pediculado, fibroma ovárico, linfoma o metástasis, es difícil. Los luteomas estromales suelen ser tumores pequeños confinados al estroma ovárico y se asocian con frecuencia con hipertecosis estroma¹⁵. De los diferentes marcadores utilizados en la inmunotinción, la inhibina ha demostrado ser el más útil para la identificación, ya que la mayoría de los tumores expresan este marcador. También se ha demostrado que tienen positividad variable para calretinina². El tumor del presente caso demostró positividad a alfa-inhibina y calretinina. El comportamiento clínico de los TCEOE es incierto. La cirugía es el tratamiento recomendado para los tumores del estroma del cordón sexual ovárico. En los casos con tumores benignos confinados al ovario es posible realizar ooforosalingectomía unilateral¹⁸. Es necesario la estadificación cuidadosa, en aquellas pacientes que desean conservar su fertilidad. Para las mujeres que han completado su descendencia o en estadios avanzados, está indicada la histerectomía abdominal total con ooforosalingectomía bilateral y estadificación quirúrgica completa¹². En contraste con el comportamiento benigno del luteoma estromal y el tumor de células de Leydig, los TCEOE tienen pronóstico reservado¹³. Aunque generalmente son unilaterales y pueden ser tratados

quirúrgicamente cuando están confinadas al tejido ovárico, hasta 20% de los casos tienen siembras y/o extensión tumoral más allá del ovario.

Aproximadamente 25% - 43% de los TCEOE 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 hemorragia⁸. Solo el tamaño del tumor estaba presente en este caso.

Debido a que los TCEOE son poco frecuentes y la mayoría de los casos son diagnosticados en etapa temprana, existen pocos ensayos con quimioterapia adyuvante. Su uso depende de la histopatología y estadificación de la lesión, pero su efectividad terapéutica es poco conocido⁸. La combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino usado en tumores del estroma ovárico, como de células de la granulosa o de Sertoli-Leydig, es eficaz en el tratamiento de la enfermedad metastásica^{13,14}. En tumores malignos, este régimen puede ser eficaz y práctico. Nuestra paciente no presentaba ningún factor de riesgo, excepto el tamaño del tumor, por lo que la quimioterapia fue descartada. El tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina ha sido utilizado en este tipo de tumores virilizantes dependientes de gonadotropinas¹⁵. La monitorización regular de las concentraciones postoperatorias de hormonas esteroideas es obligatoria para el seguimiento, ya que es útil como marcador tumoral.

CONCLUSIÓN

El TCEOE es un tumor ovárico poco común que causa virilización. Suelen ser benignos, unilaterales y caracterizados por proliferación de células esteroideas. Las características radiológicas son variables por la cantidad de componentes lipídicos y estroma fibroso. El tratamiento es quirúrgico 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;27:412-418.
2. Bhagat R, Bodal VK, Gupta N, Garg P. Steroid cell tumour of ovary - A rare case report. *J Clin Diagn Res* 2016;10:ED06-ED07.
3. Taşdemir N, Celik C, Abalı 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;13:275-277.
4. Wong FCK, Chan AZ, Wong WS, Kwan AHW, Law TSM, Chung JPW, Kwok JSS, Chan AOK. 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
5. Sood N, Desai K, Chindris AM, Lewis J, Dinh TA. Symptomatic ovarian steroid cell tumor not otherwise specified in a post-menopausal woman. *Rare Tumors* 2016;8:6200. doi: 10.4081/rt.2016.6200
6. Yuan X, Sun Y, Jin Y, Chen X, Wang X, Ji T, Wang C, Dai H. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, treated with surgery: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12:1434-1438.
7. Faten H, Dorra G, Slim C, Wajdi S, Nadia C, Kais C, Tahia B, Mohamed A. Ovarian steroid cell tumor (not otherwise specified): a case report of ovarian hyperandrogenism. *Case Rep Oncol Med* 2020;2020:6970823. <https://doi.org/10.1155/2020/6970823>
8. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:835-845.
9. 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;10:278. doi: 10.1186/s13256-016-1061-x.
10. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their

- mimics. *Pathology* 2018;50:5-15.
11. Fanta M, Fischerová D, Indrielle-Kelly T, Koliba P, Zdeňková A, Burgetová A, Vrbíková J. Diagnostic pitfalls in ovarian androgen-secreting (Leydig cell) tumours: case series. *J Obstet Gynaecol* 2019;39:359-364.
 12. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:431-438.
 13. Babarović E, Franin I, Klarić M, Ferrari AM, Karnjuš-Begonja R, Eminović S, Ostojić DV, Vrdoljak-Mozetič D. 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.
 14. Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, Nieman LK. Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:606-614.
 15. Nakasone T, Nakamoto T, Matsuzaki A, Nakagami H, Aoki Y. Direct evidence on the efficacy of GnRH agonist in recurrent steroid cell tumor-not otherwise specified. *Gynecol Oncol Rep* 2019;29:73-75.