

Un tumor de ovario inusual: tumor de Sertoli-Leydig. Experiencias en la práctica

Federico Losco, Florencia Cappuccio, María Emilia Miserere, Martín Zarbá, Eduardo E. Alonso, y Marcelo Tatangelo

Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Anatomía Patológica, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Oncología Clínica, Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe, Residencia Oncología Clínica FUCA, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Instituto de Anatomía Patológica de Rosario, Santa Fe, Argentina

Resumen

Los tumores de Sertoli-Leydig (TSL) del ovario son una afección poco frecuente, clasificado dentro de los tumores de los cordones sexuales y estromales. Al ser infrecuentes, heterogéneos desde el punto de vista patológico y presentarse en pacientes jóvenes en edad reproductiva, son un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico.

Se presentan 3 casos clínicos, el primero en una paciente de 43 años con paridad cumplida y un gran tumor localizado en el ovario, el caso 2 es una paciente de 26 años con un tumor avanzado y el caso 3 una paciente de 33 años con una recaída luego del tratamiento primario. Los tres casos fueron diagnósticos confirmados de TSL y sometidas a tratamiento multimodal. La evaluación y el tratamiento multidisciplinario y la toma de decisiones en cada paciente individual son muy importantes en el manejo de esta enfermedad.

Palabras clave: tumores de los cordones sexuales y estromales, tumores de Sertoli-Leydig

Abstract

Sertoli-Leydig (TSL) tumors of the ovary is a rare pathology, classified within of sex cord- stromal tumors. Being infrequent, pathologically heterogeneous, and presenting in young patients of reproductive age, they are a real diagnostic and therapeutic challenge.

Three clinical cases are presented, the first in a 43-year-old patient with fulfilled parity and a large tumor located in the ovary, case 2 is a 26-year-old patient with an advanced tumor at diagnosis and case 3 a patient of 33 years with a relapse after primary treatment. All three cases were confirmed diagnoses of TSL and underwent multimodal treatment.

The evaluation and multidisciplinary treatment and decision making in each individual patient are very important in the management of this pathology.

Key words: stromal and sexual cord tumors, Sertoli-Leydig tumors

Introducción

Los tumores de Sertoli-Leydig de ovario (TSL), pertenecen al grupo de los tumores de los cordones sexuales y estromales y son una afección infrecuente que forma parte del 0.5 % de los tumores primarios del ovario¹. Pueden diagnosticarse a cualquier edad, pero son más frecuente en mujeres menores a 40 años, siendo la mayor parte tumores de evolución benigna, unilaterales y confinados al ovario². Histológicamente, están compuestos por

Un tumor de ovario inusual: tumor de Sertoli-Leydig. Experiencias en la práctica

Federico Losco, Florencia Cappuccio, María Emilia Miserere, Martín Zarbá, Eduardo E. Alonso, y Marcelo Tatangelo

proporciones variables de células de Sertoli y células de Leydig y en algunas ocasiones pueden ser tumores con diferenciación intermedia o pobremente diferenciados, compuestos por estroma gonadal primitivo o elementos heterólogos³. Se manifiestan habitualmente con signos y/o síntomas inespecíficos secundarios al crecimiento de una masa abdominal, pero una de sus características distintivas es la posibilidad de sintetizar hormonas con manifestación de síntomas y/o signos secundarios a hipersecreción androgénica (patrón del vello masculino, voz grave, hipertrofia del clítoris) o estrogénica (sangrados ginecológicos anormales, amenorrea)⁴. Es relevante el informe y discusión de estos casos por ser tumores infrecuentes, usualmente con una histopatología heterogénea (lo que dificulta su diagnóstico) y su presentación en pacientes jóvenes en edad reproductiva, lo que lleva a buscar una estrategia de tratamiento óptima para tratar la enfermedad, intentando conservar la función reproductiva y evitando comorbilidades⁵. Presentamos la experiencia con tres situaciones clínicas diferentes en pacientes con TSL con posterior discusión de la evidencia publicada.

Caso clínico 1

Mujer de 43 años de edad con antecedentes personales de ansiedad y endometriosis. En diciembre de 2019 consultó por amenorrea de 1 año de evolución, acompañado de hirsutismo y aumento brusco de peso. Se realizaron estudios por imágenes que mostraron una voluminosa lesión sólida quística sobre anexo izquierdo (9 cm) (Figura 1A). En enero de 2020 fue sometida a resección quirúrgica que incluyó anexohisterectomía y el informe anatomopatológico dio como resultado un tumor ovárico de los cordones sexuales y del estroma gonadal, compatible con tumor de células de Sertoli-Leydig moderadamente diferenciado. El líquido libre de la cavidad pelviana fue positivo para células neoplásicas. El resultado de la inmunohistoquímica fue: inhibina (-), calretinina (+), RE (+), RP (+) y WT 1 (+) (Figura 2 C, E, F). Los estudios de extensión no mostraron enfermedad a distancia. No había elevación de marcadores séricos en el laboratorio. La paciente inició en marzo de 2020 quimioterapia con criterio adyuvante con EP (etopósido y cisplatino) por 4 ciclos. Actualmente se encuentra realizando el tercer ciclo de tratamiento con buena tolerancia.

Caso clínico 2

Mujer de 26 años, tabaquista, con antecedentes personales de hipotiroidismo, en tratamiento con levotiroxina. Comenzó en enero de 2017 con dolor hipogástrico, por lo que se realizaron estudios por imagen que evidenciaron una imagen quística ovárica de 69 x 58 mm y una tumoración ovárica derecha de 47 mm (Figura 1B). Al interrogatorio refería ciclos menstruales irregulares y al examen físico presentaba distensión abdominal moderada y dolor a la palpación de ambas fosas ilíacas. Se realizó una exploración por laparoscopia con evidencia de múltiples implantes peritoneales, lesiones quísticas en ovario izquierdo y una masa ovárica derecha, en ese momento consideradas irresecables por el equipo tratante. En agosto de ese año se realizó una laparotomía por equipo especializado, con anexohisterectomía radical, omentectomía, resección intestinal y de implantes peritoneales múltiples (resección completa-R0). La anatomía patológica fue compatible con un tumor de células de Sertoli-Leydig en masa ovárica e implantes peritoneales (inmunohistoquímica positiva para inhibina, CD56, PAX8, calretinina focal). Recibió quimioterapia adyuvante con BEP por 4 ciclos (cisplatino, etopósido, bleomicina) más factores estimulantes de colonias, con buena tolerancia. La paciente continúa en control sin evidencia de enfermedad hasta el momento.

Caso clínico 3

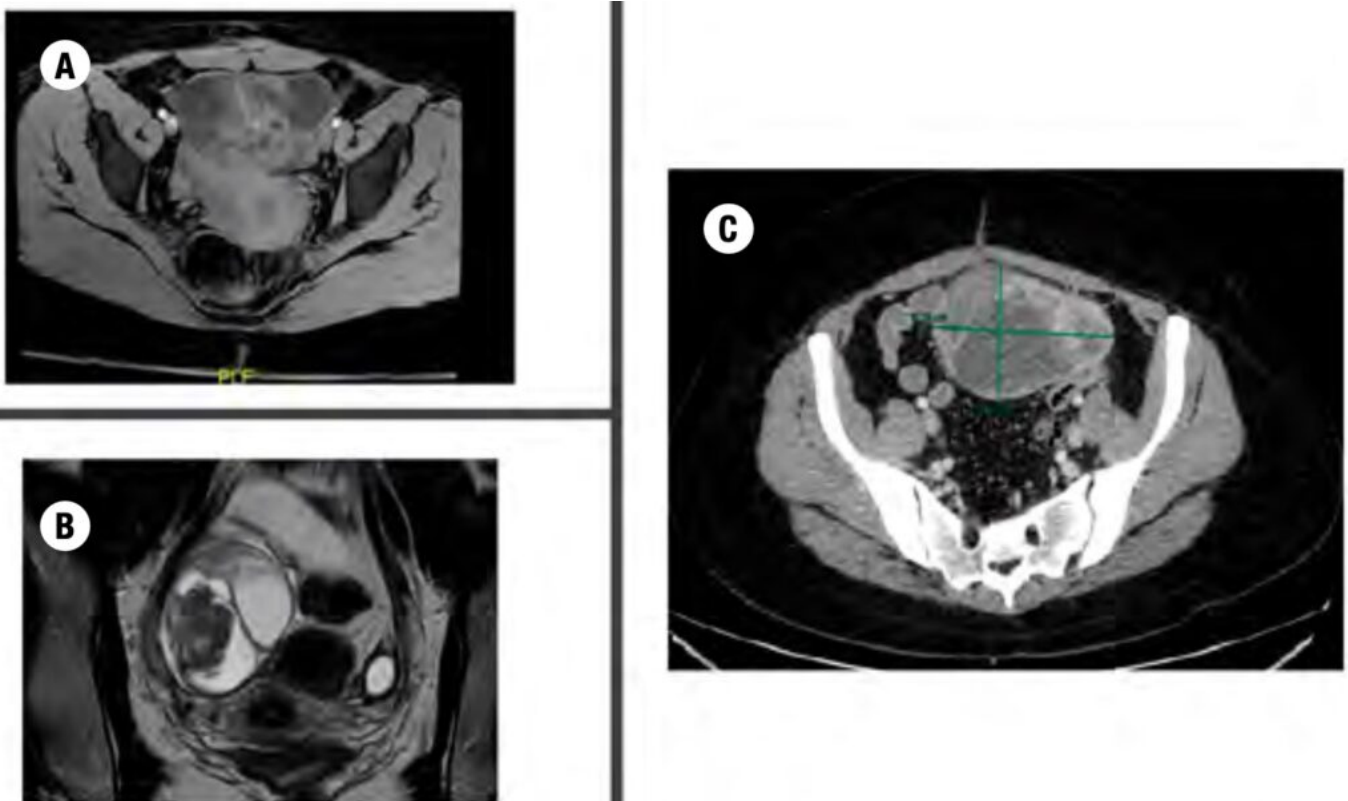
Mujer de 33 años sin antecedentes patológicos personales ni familiares de relevancia. En el año 2014, se realizó

Un tumor de ovario inusual: tumor de Sertoli-Leydig. Experiencias en la práctica

Federico Losco, Florencia Cappuccio, María Emilia Miserere, Martín Zarbá, Eduardo E. Alonso, y Marcelo Tatangelo

laparotomía exploradora con resección de una masa ovárica derecha de 25.5 x 13 x 4 cm. El diagnóstico histopatológico fue compatible con un tumor de células de Sertoli- Leydig (inmunohistoquímica positiva para inhibina, vimetina, calretinina focal, CD99). Los estudios de extensión no mostraron enfermedad residual ni a distancia y realizó tratamiento adyuvante con 3 ciclos de BEP. Volvió a consultar en julio de 2017 por palparse una masa centro- abdominal, sumado a síntomas compresivos. La tomografía mostró una lesión sólida, heterogénea en el mesentérico peritoneal a nivel infraumbilical-pelviano, con realce heterogéneo luego del contraste endovenoso, de 13 x 10 x 9.7 cm (Figura 1C). En los análisis de laboratorio presentaba elevación de alfa-fetoproteína (AFP) (260 ng/dl). Realizó 3 ciclos de TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) neoadyuvante con mejoría de los síntomas, respuesta parcial de la masa, sin negativización de AFP (160 ng/dl). Se sometió a resección quirúrgica de la masa (preservando útero y ovario izquierdo) logrando resección completa con márgenes libres. La anatomía patológica confirmó una recidiva del tumor de células de Sertoli-Laydig (Figura 2 B). La paciente actualmente se encuentra en control, con valores normales de AFP, asintomática, sin signos de recidiva de enfermedad.

Figura 1.

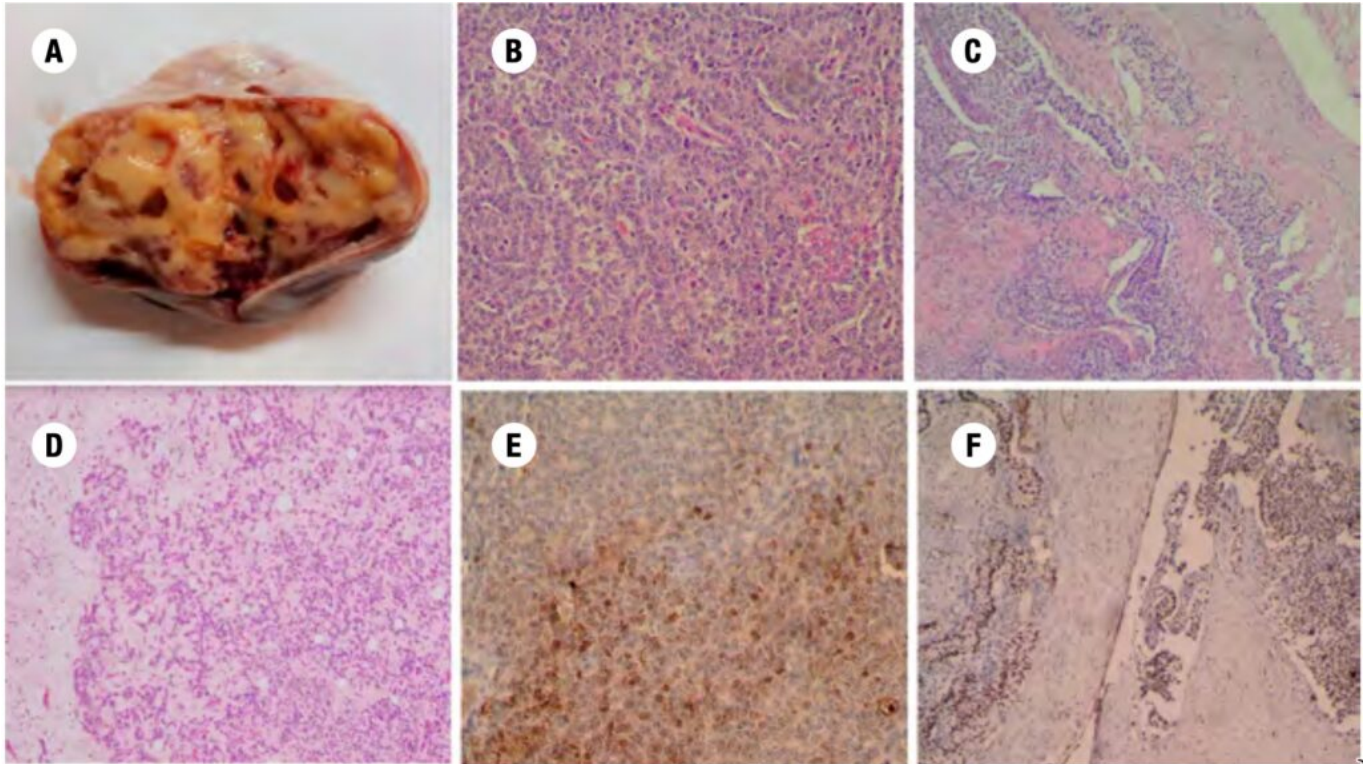


A. Caso 1: Resonancia Nuclear Magnética (RNM): lesión sólido quística sobre anexo izquierdo de 88 mm de diámetro, restricción en difusión en sectores sólidos, refuerza con contraste endovenoso, se ubica por delante del útero y desplaza en sentido inferior al techo de la vejiga, no infiltra útero ni pared vesical; B. Caso 2: RNM: lesión heterogénea en anexo derecho de 67 x 47 x 52 mm que refuerza con contraste endovenoso, engrosamiento del peritoneo con sutil tinción postcontraste. Lesión quística sobre el anexo izquierdo de 10 x 12 mm. Caso 3: C. Tomografía computada: lesión sólida heterogénea visualizada a nivel mesentérico peritoneal a nivel infraumbilical-pelviano que realza con contraste de 13 x 10 x 9.7 cm

Un tumor de ovario inusual: tumor de Sertoli-Leydig. Experiencias en la práctica

Federico Losco, Florencia Cappuccio, María Emilia Miserere, Martín Zarbá, Eduardo E. Alonso, y Marcelo Tatangelo

Figura 2.



A. Formación nodular, sólida al corte, con áreas de degeneración quística, de consistencia firme y coloración pardo-amarillenta, con áreas de hemorragia; B. H&E, proliferación de células uniformes, que se disponen conformando hileras y estructuras tubulares; C. H&E zona del tumor con predominio de células de Sertoli dispuestas en cordones; D. H&E, áreas de mayor celularidad, constituidas por hileras, cordones y nidos de células de Sertoli, que alterna con áreas hipocelulares; E. IHQ positividad para calretinina (marcación citoplasmática) F. IHQ positividad para WT1

Discusión

Los tumores de los cordones sexuales y estromales son un grupo heterogéneo de patologías que constituyen el 1-2 % de todos los tumores primarios del ovario⁶. Los TSL, también llamados androblastomas se encuentran dentro de este grupo, siendo menos del 0.5 % de todos los tumores ováricos. Pueden presentarse a cualquier edad, pero son más frecuentes en mujeres menores de 40 años. A pesar de que son caracterizados frecuentemente por su capacidad de producir hormonas sexuales, sólo el 30 % desarrollan virilización o defeminización al diagnóstico⁷. Xiao y col.⁸ dividen a las manifestaciones clínicas hormonales de los TSL en tres categorías: feminización, defeminización y virilización. Las manifestaciones de feminización incluyen sangrado vaginal irregular, menorragia o sangrado en la post menopausia, a pesar de esto la forma de presentación mas frecuente es distensión y el dolor abdominal⁶. Estos tumores tienen una gran variabilidad en cuanto a las proporciones de células de Sertoli, células de Leydig y/o células tejido conectivo. Los tumores constituidos sólo por células de Sertoli son usualmente estrogénicos y en ocasiones

Un tumor de ovario inusual: tumor de Sertoli-Leydig. Experiencias en la práctica

Federico Losco, Florencia Cappuccio, María Emilia Miserere, Martín Zarbá, Eduardo E. Alonso, y Marcelo Tatangelo

pueden secretar renina, produciendo hipertensión e hipokalemia. Aquellos constituidos sólo por células de Leydig son secretores de andrógenos, estas formas constituidas por un solo grupo celular son raras³. Histológicamente pueden ser bien diferenciados, con diferenciación intermedia y pobremente diferenciados, lo que guarda relación con el pronóstico del paciente⁶⁻⁸. Otros factores pronósticos son el recuento mitótico (peor pronóstico si >15/10 HPF) y la presencia de elementos heterólogos tales como tejido gastrointestinal, epitelial, carcinoide, cartílago o músculo esquelético³. A medida que se indiferencian estas características se van perdiendo y adquieren otros patrones morfológicos, que en algunos casos llegan a requerir de la inmunohistoquímica para su correcto diagnóstico. Los marcadores utilizados por esta técnica están relacionados con proteínas de los cordones sexuales, entre ellas calretinina, inhibina, WT1, CD56 y CD99⁸.

La paciente del caso 3, presentó una recaída de la enfermedad luego del tratamiento primario, tenía elevación de AFP, tanto al diagnóstico como en la recaída, esto es raro en este tipo de tumores³. La AFP es una proteína plasmática producida por el saco vitelino y los hepatocitos fetales durante el desarrollo, está relacionada con la división celular y el grado de diferenciación³. Por esta razón los niveles elevados de AFP pueden estar relacionados con un componente hepatocelular, del seno endodérmico (*yolk sac*), neuroblastoma y carcinomas derivados del endodermo como pulmón, esófago, estómago y páncreas³.

Desde el punto de vista molecular y a diferencia de los tumores epiteliales de ovario, los TSL no se relacionan con mutaciones del BRCA⁹. Análisis recientes han identificado patrones mutacionales característicos, identificando genes como FOXL2 y DICER1 mutados en un 80 y un 60% respectivamente¹⁰.

A causa de lo infrecuente de esta enfermedad, las estrategias de tratamiento están basadas en comunicaciones de casos y experiencias institucionales. La resección quirúrgica del tumor es la primera maniobra terapéutica; en tumores unilaterales y localizados la ooforectomía unilateral es de elección, en casos con mayor compromiso (compromiso bilateral, tumores de gran tamaño, compromiso de órganos vecinos o lesiones secundarias intra abdominales) el objetivo es la resección de toda la enfermedad macroscópica, intentando no dejar residuo y realizando en el mismo acto una exhaustiva estadificación, evaluando la presencia de enfermedad extraovárica; algunos informes recomiendan la evaluación del endometrio para descartar una neoplasia endometrial sincrónica⁵. La presentación de esta enfermedad en pacientes jóvenes, en edad reproductiva, fuerza a buscar una óptima resección, intentando preservar la función hormonal y reproductiva cuando es posible. En pacientes con tumores avanzados o post menopáusicas, la anexa histerectomía con estadificación quirúrgica es el tratamiento de elección. Dada la baja frecuencia de metástasis ganglionares no se recomienda la linfadenectomía de rutina⁵. Es importante tener en cuenta la consulta con especialistas en fertilidad y la conservación de óvulos previo a cualquier maniobra terapéutica.

Falta evidencia en estudios prospectivos que demuestre que la quimioterapia adyuvante sea beneficiosa y el esquema óptimo, no es claro. De acuerdo a los datos publicados, se recomienda el tratamiento en los pacientes con factores de alto riesgo de recaída (tumores pobremente diferenciados, presencia de elementos heterólogos y estadios avanzados), la mayor experiencia está descrita con el esquema BEP o VAC, estos mismos esquemas están recomendados para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada. Un estudio muestra sensibilidad a la quimioterapia de carboplatino más paclitaxel, con similar eficacia del esquema BEP¹¹. No es claro el manejo a la recaída, como vemos en el caso 3, estos tumores suelen no tener la misma sensibilidad a la quimioterapia que otros originados en las células germinales, la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en el caso de ser posible la resección completa.

Un tumor de ovario inusual: tumor de Sertoli-Leydig. Experiencias en la práctica

Federico Losco, Florencia Cappuccio, María Emilia Miserere, Martín Zarbá, Eduardo E. Alonso, y Marcelo Tatangelo

En conclusión, estos 3 casos son diferentes formas de presentación de los TSL. El caso 1 presentó un gran tumor ovárico con resección completa y adyuvancia posterior por considerarse el tamaño un factor de riesgo para recaída; el caso 2 es una paciente con un tumor avanzado de inicio, presentación infrecuente, con resección completa y tratamiento sistémico posterior y el caso 3 es una paciente con una recaída posterior al tratamiento primario. Es importante que estos casos sean evaluados dentro de un grupo multidisciplinario y de ser posible realizar el tratamiento en centros de alto volumen con experiencia en la enfermedad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Sachdeva P, Arora R, Dubey C, Sukhija A, Daga M, Singh DK. Sertoli-Leydig cell tumor: a rare ovarian neoplasm. Case report and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 230-4.
2. Durmus Y, Kılıç Ç, Çakır C, et al. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: Analysis of a single institution database and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 1311-8.
3. Liggins CA, Ma LT, Schlumbrecht MP. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: A diagnostic dilemma. *Gynecol Oncol Reports* 2015; 15: 16-9.
4. Schultz KAP, Harris AK, Schneider DT, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors. *J Oncol Pract* 2016; 12: 940-6.
5. Castro BGR, Souza CP, Andrade CEMDC, Vieira MA, Andrade DAP, Reis RD. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors: Epidemiological, clinical and prognostic factors. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2019; 41: 440-8.
6. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology, Mosby-Yearbook* 1997. Germ cell, stromal and other ovarian tumors, p 351.
7. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 543-69.
8. Ye L, Li X, Li L, Chen H, Ge RS. Insights into the development of the adult Leydig cell lineage from stem Leydig cells. *Front Physiol* 2017; 8: 430.
9. Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, et al. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 221-5.
10. Al-Agha OM, Huwait HF, Chow C, et al. FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 484-94.
11. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 489-96.