Tumor de células de Sertoli-Leydig: a propósito de un caso y revisión de la literatura reciente

Ovarian Sertoli-Leydig cell tumour: a clinical case and recent basic literature review

María Muñoz-Olarte*, María J. Puente-Martínez, Sara Arribas-García, Mariano Laguna-Olmos, Ana C. Ruiz-Peña, Marta I. Giménez-Campos y Lucía Vilas-Saura

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital San Pedro, Logroño, España

Resumen

Introducción: Los tumores de células de Sertoli-Leydig son neoplasias de ovario infrecuentes, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento. **Objetivo:** Revisar y sintetizar el manejo actual de los tumores de células de Sertoli-Leydig. **Método:** Se realizó una revisión de la literatura reciente sobre tumores de células de Sertoli-Leydig, a propósito de un caso en nuestro centro. **Resultados:** Los tumores de las células de Sertoli-Leydig son infrecuentes, con mayor incidencia en edades tempranas. Ante una paciente joven con una lesión anexial unilateral y signos de virilización deberán considerarse estos tumores dentro del diagnóstico diferencial. En los estadios iniciales y en pacientes jóvenes podrá plantearse un tratamiento quirúrgico que preserve la fertilidad, y la asociación de tratamiento adyuvante dependerá de la diferenciación y del estadiaje del tumor.

Palabras clave: Tumor de células de Sertoli-Leydig. Cáncer de ovario no epitelial. Estroma de cordones sexuales.

Abstract

Introduction: Sertoli-Leydig cell tumors are infrequent ovarian neoplasms, which difficult their diagnosis and treatment. **Objective:** To review and synthesize the current management of the Sertoli-Leydig cell tumor. **Method:** A review of the recent literature regarding the Sertoli-Leydig cell tumor was carried out, regarding a case in our center. **Results:** Sertoli-Leydig cell tumors are an infrequent entity, with a higher incidence in early ages. In a young patient with a unilateral adnexal lesion and signs of virilization, these tumors should be considered within the differential diagnosis. In early stages and young patients, a surgical treatment that preserves fertility may be considered, and the association of adjuvant treatment will depend on the differentiation and staging of the tumor.

Key words: Sertoli-Leydig cell tumor. Non epithelial ovarian cancer. Sex cord-stromal.

Correspondencia:

*María Muñoz Olarte
E-mail: mmolarte@riojasalud.es

Fecha de recepción: 09-12-2020

Fecha de aceptación: 23-04-2021

DOI: 10.24875/RECHOG.M21000009

Disponible en internet: 02-08-2021

Rev Chil Obstet Ginecol. 2021;86(3):326-331

www.rechog.com

0048-766X / © 2021 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los tumores de estirpe no epitelial representan un 10% de los tumores ováricos. Hay dos grupos principales: los de células germinales y los de los cordones sexuales-estroma; y una variedad muy infrecuente, que son los carcinomas de célula pequeña y los sarcomas. Conforman un grupo heterogéneo con distintas presentación clínica, características morfológicas, comportamiento y pronóstico¹⁻³.

Los tumores estromales de los cordones sexuales del ovario se diferencian clínicamente de los tumores epiteliales, ya que suelen presentar sintomatología derivada de la producción hormonal. Se clasifican, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en tres grupos: tumores puros del estroma, tumores puros de los cordones sexuales y tumores mixtos, los cuales se originan de los cordones sexuales y las células del estroma, perteneciendo a este último grupo el tumor de células de Sertoli-Leydig².

La incidencia de los tumores de células de Sertoli-Leydig entre las neoplasias de ovario oscila entre menos del 0,5% y el 1%, según la literatura consultada⁴⁻⁶. Es el tumor virilizante más frecuente, y más de la mitad de las pacientes presentan sintomatología hormonal, como manifestaciones androgénicas, amenorrea secundaria o ciclos irregulares⁷. Dada su mayor incidencia en mujeres jóvenes, es esencial un correcto diagnóstico para plantear un tratamiento que preserve una óptima capacidad reproductiva y una adecuada actividad hormonal⁸.

Caso clínico

Paciente de 28 años con antecedentes familiares de tecoma ovárico en su madre, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés. Remitida por su médico de atención primaria para estudio de ciclos menstruales irregulares e incremento del vello facial de 6 meses de evolución; la paciente refería un progresivo acortamiento de los ciclos (tipo menstrual 4/15).

En la exploración física no se objetivó ningún hallazgo de interés. En la ecografía se halló una masa sólida retrouterina en la región anexial izquierda, de 47 × 35 mm (Fig. 1), independiente del útero y de contenido sólido, de aspecto esponjoso en su zona central, con vascularización marcada (Fig. 2). En la resonancia magnética (RM) se describió una masa anexial izquierda de predominio sólido, de probable origen ovárico, de 41 × 40 × 40 mm, hipointensa en T1, con componente sólido isointenso en T1 y T2 con intenso

Figura 1. Masa sólida anexial de 47 × 35 mm, de contenido sólido y de aspecto esponjoso en su zona central.

Figura 2. Marcada vascularización de la lesión anexial.

realce tras la administración de contraste, sin grasa intralesional, que sugería el diagnóstico de un tumor tipo células de Sertoli-Leydig (Fig. 3). Se solicitó una tomografía computarizada (TC), en la que se descartaron otras alteraciones radiológicas asociadas a la lesión anexial.

Los marcadores tumorales (CA-125, He4, CA-19.9, antígeno carcinoembrionario, alfa-fetoproteína y subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana) fueron negativos; sin embargo, no se realizó analítica hormonal previa a la intervención.

Ante los hallazgos descritos se recomendó la exéresis quirúrgica de la lesión. Se realizó una anexectomía izquierda por vía laparoscópica, objetivándose en la intervención un ovario izquierdo aumentado de tamaño, de aspecto sólido, con la trompa homolateral de aspecto normal. El resto del aparato genital interno y la cavidad

Figura 3. Resonancia magnética que muestra una masa anexial izquierda de predominio sólido, de probable origen ovárico, de $41 \times 40 \times 40$ mm, con componente sólido isointenso y con intenso realce tras la administración de contraste. **A:** corte sagital. **B:** corte coronal.

abdominopélvica no presentaban hallazgos reseñables, lo que constituye un estadio IA según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. El estudio anatomopatológico describió un tumor de células de Sertoli-Leydig con diferenciación intermedia.

Ante estos resultados, se decidió control clínico y analítico con determinación de andrógenos cada 3 meses, así como la realización de un estudio genético con el fin de descartar una mutación en el gen DICER1. Al mes de la intervención, los valores de andrógenos fueron normales.

Discusión

Los cordones sexuales son estructuras derivadas de las crestas gonadales embrionarias, que en la mujer dan lugar a las células que rodean al ovocito y forman la granulosa. El estroma ovárico contiene una gran variedad celular y presenta función endocrina, lo que lo diferencia de otros tipos de tejido conectivo. De esta función se deriva que estos tumores suelen presentar sintomatología derivada de la producción hormonal².

El tumor de células de Sertoli-Leydig, también conocido como androblastoma, pertenece a los tumores del estroma de los cordones sexuales y presenta un patrón de diferenciación testicular⁴⁻⁶. Afecta a cualquier grupo etario, pero el 75% se diagnostican en mujeres menores de 30 años y solo el 10% en mayores de 50 años. La variante retiforme aparece a edades más tempranas, con una media de 15 años⁸. En la mayoría de las ocasiones, los tumores de células de Sertoli-Leydig son unilaterales, suponiendo los bilaterales el 1,5-2% de los casos⁴. Nuestra paciente tenía 28 años en el

momento del diagnóstico y el tumor se manifestó en forma de lesión unilateral.

Se trata de tumores hormonalmente activos, ya que presentan estructuras testiculares que secretan andrógenos. Constituyen los tumores virilizantes más frecuentes y se manifiestan principalmente con anovulación, oligomenorrea, crecimiento del vello facial, agravamiento de la voz y crecimiento del clítoris⁷. Esta clínica aparece en un 40-60% de las pacientes, en especial en aquellas con tumores poco o moderadamente diferenciados². En raras ocasiones estos tumores presentan a su vez actividad estrogénica, lo que da lugar a sangrados uterinos anómalos en los que se puede identificar desde un endometrio proliferativo irregular hasta una hiperplasia o un carcinoma endometrial; o pueden ser secretores de renina, dando lugar a hipertensión. Aproximadamente un 50% de las pacientes no presentan clínica endocrina y debutan con dolor o presencia de una masa abdominal y distensión secundaria a ascitis^{1,4}.

Nuestra paciente fue derivada tras observar un acortamiento de sus ciclos menstruales, con una frecuencia cada 15 días y una duración de 4 días (tipo menstrual 4/15), así como un aumento del vello facial de 6 meses de evolución; ambos signos pueden corresponderse con un efecto de la actividad estrogénica y androgénica característica de este tipo de tumores.

Los hallazgos radiológicos del tumor de células de Sertoli-Leydig no están bien establecidos. La forma más frecuente de presentación ecográfica es como una masa sólida, que puede asociar también características mutiquísticas o multifoliculares, o presentar estas últimas de forma aislada. También pueden manifestarse como masas con parte sólida y parte quística, o de forma excepcional puramente quísticas. Su diámetro oscila entre 3 y 11 cm (rango: 1,5-30 cm); con frecuencia, los de mayor tamaño son pobremente diferenciados. En ocasiones, estos tumores, en especial si son de pequeño tamaño, pueden pasar inadvertidos y no distinguirse del tejido ovárico normal^{4,9}.

En la TC suelen presentarse como masas anexiales únicas con densidad de tejido blando y refuerzo heterogéneo de contraste en las zonas sólidas del tumor, siendo infrecuente la presencia de calcificaciones. En la RM, el componente sólido presenta diferente señal debido a la cantidad de estroma fibroso y componente quístico⁴. En el estudio ecográfico, nuestra paciente presentaba una masa sólida, que en la RM se describió como hipointensa en T1, con componente sólido isointenso en T1 y T2, e intenso realce tras la administración de contraste.

Macroscópicamente, los tumores de células de Sertoli-Leydig son masas sólidas, lobuladas y de color amarillento. Existen cuatro tipos según la OMS: bien diferenciados, moderadamente diferenciados, pobremente diferenciados y una variante retiforme⁷. Esta división se establece de acuerdo con el grado de diferenciación y el patrón de crecimiento del componente de células de Sertoli. La presencia de túbulos y de células de Leydig fácilmente distinguibles es característica de los tumores bien diferenciados, mientras que es un hallazgo excepcional en los pobremente diferenciados. En la variante retiforme, o en aquellos con componentes heterólogos (endodérmicos o mesenquimales), aparece con más frecuencia un componente quístico, mientras que en las formas poco diferenciadas puede hallarse necrosis o hemorragia². La diferenciación de estos tumores guarda relación con la edad, encontrándose los tumores poco diferenciados a una mediana de edad menor que aquellos bien diferenciados¹.

Los tumores de diferenciación intermedia son los más frecuentes y se presentan como masas celulares con un marcado patrón lobular. Estas masas están compuestas de células de Sertoli inmaduras junto a células de Leydig en el estroma periférico. En algunos tumores aparecen también quistes. El componente estromal varía desde fibroso hasta más celular, siendo en su mayoría edematoso. En los tumores peor diferenciados, el estroma puede constar de focos de tejido mesenquimal inmaduro, asemejando un sarcoma. El índice mitótico en dichos tumores poco diferenciados es alto en prácticamente todos los casos⁸. En nuestra paciente, macroscópicamente se apreció un tumor sólido de color amarillento, que no infiltraba la superficie ovárica. En el estudio microscópico se objetivaron células dispuestas en nidos sólidos en el seno de un estroma fibroconectivo edematoso, en el que se distinguían células de tipo Leydig. En las áreas de tumor mejor diferenciadas, las células adoptaban un patrón túbulo-trabecular con espacios dilatados. Se observaron mitosis, sin evidenciar necrosis (Figs. 4 y 5). Los resultados permitieron establecer el diagnóstico de tumor de células de Sertoli-Leydig en estadio IA con diferenciación intermedia.

Estos tumores pueden presentar elevación de algunos marcadores tumorales, como CA-125 y CA-19.9, siendo CA-15.3 y el antígeno carcinoembrionario casi siempre negativos en las diversas series de casos publicadas. Pese a que estas neoplasias son los tumores no derivados de células germinales del ovario que producen con más frecuencia alfa-fetoproteína⁴, solo un

Figura 4. Tumor de células de Sertoli-Leydig. Las células de Sertoli forman nidos sólidos, trabéculas o túbulos, algunos de ellos dilatados quísticamente. Se disponen sobre un estroma edematoso. (Hematoxilina-eosina 40 ×.)

Figura 5. Tumor de células de Sertoli-Leydig. Entre los nidos de células de Sertoli y dispuestas en el estroma se advierten algunas células de Leydig con citoplasma amplio eosinófilo. (Hematoxilina-eosina 10 ×.)

20% presentarán una elevación de esta o de CA-125⁹. La mayoría de las pacientes con tumor de células de Sertoli-Leydig que presentan virilización tienen valores elevados de testosterona en plasma, junto con valores normales de 17-cetoesteroides en orina, lo que permite diferenciarlos de los tumores suprarrenales¹⁰. En nuestro caso, todos los marcadores descritos presentaron cifras dentro de la normalidad, pero no se realizó una determinación de hormonas preoperatoriamente.

La alfa-inhibina y la calretinina son los marcadores inmunohistoquímicos clásicos de las neoplasias del estroma de los cordones sexuales. Los tumores de

células de Sertoli-Leydig presentan a su vez positividad para el factor esteroideogénico 1 y WT-1. En ocasiones puede hallarse inmunorreactividad para CD99, Melan-A, CD10, CD56 y citoqueratina. En los tumores poco diferenciados puede no haber expresión de marcadores de diferenciación de los cordones sexuales. Estos tumores típicamente presentan negatividad para el antígeno epitelial de membrana (EMA), excepto aquellos con componentes heterólogos epiteliales^{1,5}. En nuestro caso, el estudio inmunohistoquímico de la pieza mostró positividad para calretinina, inhibina, CD56 y WT-1, y fueron negativos Melan-A y EMA.

Las mutaciones en el gen DICER1 predisponen a la aparición de tumores de células de Sertoli-Leydig. Aparecen en un 98% de los casos y pueden ser somáticas, germinales o una combinación de ambas, lo que justifica el estudio genético en estas pacientes⁹. Hasta en un 60% de las pacientes con mutación somática de DICER1 se ha reportado la aparición de estas neoplasias, en concreto de los subtipos moderadamente o pobremente diferenciados, pero no se ha relacionado con variantes retiformes ni con la presencia de elementos heterólogos^{1,5}. Las mutaciones germinales en DICER1 se han identificado en familias con predisposición a presentar, asociados a tumores de células de Sertoli-Leydig, blastoma pleuropulmonar, nefroma quístico, bocio multinodular y otros tumores infrecuentes, lo cual recibe el nombre de síndrome DICER1². Las mutaciones germinales originan esta patología a edades más tempranas, con una media de 25 años, y pueden ser tumores mixtos que combinen características del tumor de células de Sertoli-Leydig con las de otros tumores del estroma o elementos inclasificables^{2,5}.

Hay que considerar que las mutaciones en DICER1 se han relacionado con anomalías renales y ureterales, lo cual debe tenerse en cuenta si se lleva a cabo cirugía retroperitoneal en estos tumores⁹.

FOXL2 es un gen encargado del correcto desarrollo de las células de la granulosa, y en él se han observado mutaciones en aproximadamente el 50% de pacientes con estos tumores. Las mutaciones en DICER1 y en FOXL2 parecen ser excluyentes en los tumores del estroma de los cordones sexuales, siendo la primera más específica de los tumores que nos ocupan⁵. En nuestro caso no se solicitó un estudio genético para descartar mutaciones en el gen DICER 1, por no disponer de esta posibilidad.

Los principales factores pronóstico en esta patología son el estadio, el grado de diferenciación y la presencia de elementos heterólogos. La variante retiforme y la

presencia de componente mesenquimal se han relacionado con peor pronóstico².

La incidencia de malignidad de estas neoplasias es de un 10-30%, y la supervivencia a los 5 años es del 70-90%. La recurrencia y la mortalidad se limitan casi exclusivamente a aquellos tumores con diferenciación intermedia o pobre. La recaída es infrecuente y suele ocurrir de forma precoz: dos de cada tres se producen en el primer año, y el 95% en los primeros 5 años. El lugar de recaída más frecuente es la cavidad abdominal^{1,7,11}. En caso de sospecharse una recidiva, la prueba de imagen de elección es la TC⁶.

En el planteamiento terapéutico hay que considerar el estadio de la enfermedad y la edad de la paciente, ya que al tratarse de mujeres en edad fértil se debe intentar llevar a cabo un tratamiento que preserve la fertilidad⁷. La baja incidencia de estas neoplasias supone una limitación para establecer su óptimo manejo⁹.

La cirugía es la base del diagnóstico y del tratamiento. La mayoría de estos tumores son unilaterales y más del 95% se encuentran en estadio I en el momento del diagnóstico, por lo que, en mujeres en edad fértil, la salpingooforectomía unilateral conservando el útero y el ovario contralateral se considera apropiada. La cirugía preservadora de la fertilidad podrá plantearse en estadios mayores de IA solo en casos seleccionados. En pacientes posmenopáusicas o con enfermedad avanzada, la cirugía citorréductora con histerectomía total y salpingooforectomía bilateral es de elección^{1,7,9,12}. La mayoría de los tumores de los cordones sexuales se diagnostican en estadios iniciales, por lo que la cirugía de estadiaje no supone cambios en la supervivencia¹¹. Las metástasis linfáticas son excepcionales, y por tanto puede evitarse la linfadenectomía pélvica y paraaórtica en los procesos de estadificación, así como la evaluación del espacio retroperitoneal¹².

Existe controversia en relación al abordaje quirúrgico más apropiado. La laparotomía es de elección para la mayoría de los autores con el objetivo de evitar la rotura de la cápsula tumoral y las metástasis por la incisión de los trócares. Sin embargo, se desconoce cómo la rotura de la cápsula intraoperatoria en este tipo de tumor afecta al pronóstico, dado que son tumores de bajo grado de malignidad y pronóstico favorable. La laparoscopia ha demostrado ser segura y efectiva en tumores precoces, permitiendo incluso una mejor visualización de las áreas dificultosas, y con una morbilidad y un tiempo de recuperación posoperatoria menores. La laparoscopia sería, pues, una opción

válida para el tratamiento de los tumores del estroma ovárico en estadios iniciales¹¹.

No existe evidencia determinante procedente de ensayos clínicos acerca del uso de quimioterapia adyuvante ni del régimen más apropiado en estos casos⁹. En relación con el tratamiento adyuvante, en estadio IA se deberá analizar la presencia de elementos heterólogos o diferenciación pobre, en cuyo caso se añadirá quimioterapia adyuvante con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP), o carboplatino/paclitaxel, seis ciclos, entre otros regímenes de quimioterapia. En estadio mayor de IA o enfermedad recurrente siempre deberá asociarse quimioterapia, normalmente tres ciclos de BEP o seis ciclos de carboplatino/paclitaxel¹². En aquellas pacientes en estadio IA bien diferenciado no es necesario añadir adyuvancia^{1,7}; en estadio IA moderadamente diferenciado sin elementos heterólogos o sin la variante retiforme, todavía no está claro⁹.

La asociación de radioterapia se ha mostrado beneficiosa en algunos casos, aunque no existe evidencia absoluta acerca de si son tumores radiosensibles^{1,7}.

Tampoco existe evidencia sobre la estrategia de seguimiento tras la cirugía. En las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) se recomienda llevar a cabo una exploración física y análisis de marcadores tumorales cada 2-4 meses durante los primeros 2 años desde la intervención, y luego cada 6 meses durante un mínimo de 10 años⁶.

En nuestro caso se trataba de una mujer joven con un tumor en estadio IA, de modo que se llevó a cabo una salpingooforectomía izquierda laparoscópica. El estudio anatomopatológico definió un tumor de células de Sertoli-Leydig con diferenciación intermedia, por lo que, tras comentar el caso en el comité gineco-oncológico, se decidió la realización de controles clínicos y analíticos con perfil androgénico cada 3 meses, sin administrar tratamiento adyuvante.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

Bibliografía

1. Boussios S, Moschetta M, Zarkavelis G, Papadaki A, Kefas A, Tatsi K. Ovarian sex-cord stromal tumours and small cell tumours: pathological, genetic and management aspects. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:43-51.
2. Hanley KZ, Mosunjac MB. Practical review of ovarian sex cord-stromal tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019;12:587-620.
3. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:284-96.
4. Xu Q, Zou Y, Zhang XF. Sertoli-Leydig cell tumors of ovary: a case series. *Medicine (Balt)*. 2018;97:e12865.
5. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology (Phila)*. 2018;50:178-89.
6. Strus M, Rajtar-Ciosek A, Jach R, Hankus J, Szczepański W. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumour with α -fetoprotein-producing intestinal glandular cells. Clinical case and short review of basic literature. *Pol J Pathol*. 2019;70:226-31.
7. Bhat RA, Lim YK, Chia YN, Yam KL. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: analysis of a single institution database. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39:305-10.
8. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology (Phila)*. 2018;50:5-15.
9. Durmuş Y, Kılıç Ç, Çakır C, Yüksel D, Boran N, Karalök A, 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.
10. Zanotti KM. The clinical manifestations and diagnosis of Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary. *CME J Gynecol Oncol*. 2002;7:129-33.
11. Litta P, Saccardi C, Conte L, Codroma A, Angioni S, Mioni R. Sertoli-Leydig cell tumors: current status of surgical management: literature review and proposal of treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:412-7.
12. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv1-18.