

UM CASO RARO DE HIPERANDROGENISMO

Tumor Ovário Bilateral de Células de Leydig

M. MARCELINO, Ema NOBRE, J. CONCEIÇÃO, L. LOPES, H. VILAR, M. FRANÇA MARTINS, A. CARVALHO, S. ANDRÉ, A. HORTA, J. Jácome DE CASTRO

RESUMO

Introdução: Os tumores ováricos secretores de androgénios constituem cerca de 1% das neoplasias do ovário. O tumor de células de Leydig é um dos tipos mais frequentes deste tipo de lesão, sendo habitualmente benigno, de pequenas dimensões e unilateral.

Caso Clínico: Doente, sexo feminino, 67 anos de idade, referenciada ao Serviço de Endocrinologia por hirsutismo e alopecia do tipo masculino. Analiticamente apresentava níveis elevados de testosterona. A ecografia transvaginal e a Tomografia Axial Computorizada abdomino-pélvica não evidenciaram lesões ováricas ou das supra-renais. Foi submetida a ooforectomia bilateral, tendo o resultado histológico demonstrado a presença de tumores de células de Leydig, bilaterais, medindo cada um deles cerca de 1 cm. Quatro meses após a cirurgia a doente apresentou franca melhoria do quadro clínico e valores de testosterona normais.

Discussão: Os tumores secretores de androgénios são raros, na maioria dos casos com origem no ovário e devem ser excluídos em casos de virilização rapidamente progressiva com elevados níveis de testosterona. Devido às suas dimensões, estes tumores são frequentemente indetectáveis nos exames de imagem e têm indicação para cirurgia exploradora que, na maioria dos casos, constitui o tratamento de eleição.

Neste caso clínico apresenta-se o caso raro de um tumor bilateral de células esteróides, do tipo tumor de células de Leydig. A apresentação clínica e os níveis aumentados de testosterona sugeriram a presença de um tumor produtor de androgénios, apesar dos exames de imagem não permitirem a sua localização. Por se tratar de uma mulher em menopausa, optou-se por uma ooforectomia bilateral. O exame histológico confirmou o diagnóstico e esta opção permitiu a cura da doente.

SUMMARY

A RARE CASE OF HIPERANDROGENISM Bilateral Leydig Cell Tumor of the Ovary

Background: The androgen-secreting tumors constitute fewer than 1% of ovarian tumors. Leydig cell tumor is one of the most common of this type of lesion and it is usually benign, small and unilateral.

Case Report: A 67 year old woman was referred to the Endocrine clinic due to hirsutism (score 22 Ferriman-Gallwey) and male type alopecia with 3 years of evolution and progressive worsening. Biochemically she had high levels of serum testosterone – 662 ng/dl (N < 62 ng/dl). Transvaginal ultrasonography and abdomen-pelvic CT scan didn't show any signs of adrenal or ovarian tumors. Bilateral oophorectomy was performed and histopathologic exam revealed bilateral Leydig cell tumors, measuring 1cm each. Four months after surgery, the patient had a marked improvement of the signs (score 3 Ferriman-Gallwey) and normalized testosterone levels (35.9ng/dl).

Discussion: Androgen-secreting tumors are rare, but they should be excluded in cases of rapid onset of virilization and elevated androgen levels. Tumors are frequently undetectable

M.M., E.N., J.C., L.L., H.V., J.J.C.: Serviço de Endocrinologia. Hospital Militar Principal. Lisboa
M.F.M., A.C.: Serviço de Ginecologia. Hospital Militar Principal. Lisboa
S.A., A.H.: Serviço Anatomia Patológica. Hospital Militar Principal. Lisboa

© 2010 CELOM

by imaging techniques because of their small dimensions, exploratory surgery by a skilled team is frequently necessary and is often the best treatment for the majority of these cases. In this case report we present a rare case of bilateral Leydig cell tumor. Only five cases have been reported in the literature. The clinical history and the elevated levels of testosterone had suggested the presence of an androgen-producing tumor, despite the difficulty of the diagnosis on imaging techniques. Due to the fact that our patient was in a post-menopausal stage, we decided that the appropriate treatment would be bilateral oophorectomy. The histopathologic disclosed the diagnosis and allowed the patient's cure.

INTRODUÇÃO

A maioria dos tumores produtores de androgénio têm origem ovárica e constituem menos de 1% de todos os tumores do ovário. Destes últimos, os dois tipos mais frequentes são o tumor de Sertoli-Leydig e os tumores esteróides que incluem o tumor de Leydig. O tumor de células de Leydig, embora possa ocorrer em qualquer idade, apresenta-se na maioria dos casos, durante ou após a menopausa e é habitualmente benigno, unilateral e de pequenas dimensões.

Mulheres com este tipo de tumor, apresentam elevados níveis de testosterona plasmática (habitualmente três vezes o limite superior do normal ou > 2ng/ml). O quadro clínico consiste habitualmente em sintomatologia androgénica de agravamento rapidamente progressivo². Estas alterações podem traduzir-se no aparecimento de alopecia do tipo masculino, hirsutismo, clitoromegália e engrossamento da voz.

Quando existe história sugestiva de um tumor produtor de androgénios e são encontrados níveis elevados de testosterona, deve ser realizada uma ecografia transvaginal na tentativa de detectar um tumor ovárico. Os tumores da supra-renal produtores de androgénio são extremamente raros. No entanto, se não for detectada qualquer lesão nos ovários, as supra-renais devem ser estudadas imagiologicamente (ecografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética abdominais). Se ainda assim não for localizada qualquer neoplasia, a administração endovenosa do radionucleotido iodometilcolesterol (NO-59), útil na detecção de tumores produtores de esteróides, tem-se demonstrado eficaz nalguns estudos.

Em mulheres pós-menopáusicas, a histerectomia com ooforectomia bilateral deve ser preconizada. A ooforec-

tomia unilateral é o tratamento de eleição para mulheres em idade fértil ou em doentes em que se deseje evitar a terapêutica de substituição hormonal.

A terapêutica cirúrgica por si só é suficiente na maioria das pacientes, com exceção daquelas que apresentem doença disseminada ou que mesmo não apresentando metástases, apresentem um tumor pouco diferenciado ou com elementos heterólogos. Quimioterapia combinada à base de platina, é a mais indicada para estes últimos casos.

O seguimento destas doentes é realizado através do exame físico e medição dos níveis de testosterona em cada três – quatro meses nos primeiros dois anos, e de seis em seis meses nos três anos subsequentes.

CASO CLÍNICO

Mulher, 67 anos de idade, doméstica, com história de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Antecedentes pessoais ginecológicos/obstétricos com menstruações regulares durante a idade fértil, três gravidezes saudáveis, e menopausa aos 52 anos. História familiar de diabetes mellitus tipo 2. Medicada cronicamente com metformina e candersartam + hidroclorotiazida.

A doente foi referenciada ao Serviço de Endocrinologia pela Dermatologia por alopecia e hirsutismo com três anos de evolução e de agravamento progressivo.

Ao exame físico apresentava 1,65 m de altura com 88.5 kg de peso (IMC = 32.5). Evidenciava um fâcies tipo masculino, obesidade central, alopecia do tipo masculino e hirsutismo com aumento de pêlos na região mentoniana, tórax, abdómen e coxas (pontuação 22 na escala de Ferriman-Gallwey). Não eram evidentes quaisquer massas abdominais ou pélvicas (Figura 1).

Quadro 1 – Avaliação laboratorial pré e pós ooforectomia bilateral

	TESTOSTERONA	SHBG	SDHEA	A4 ANDROST
Pré-cirúrgica	662 ng/dl (<62)	52 ng/dl (16-120)	4.1ng/dl (0.8-10.5)	2.0 ng/dl (0.3-3.1)
Pós-cirúrgica	35.9 ng/dl			



Fig. 1 – Doente com alopecia tipo masculino e hirsutismo marcado

Avaliação laboratorial com hemograma, electrólitos e perfil hepático e renal dentro da normalidade. Apresentava elevados níveis de testosterona – 662 ng/dl (N < 62 ng/dl). Androstenediona e restantes hormonas dentro dos limites normais (Quadro 1).

Marcadores tumorais e estudo imagiológico (ecografia transvaginal, TC abdominal e pélvica) sem alterações relevantes.

Tendo por base uma suspeita clínica e laboratorial de um tumor produtor de androgénios numa mulher menopausica (e apesar de não existir confirmação imagiológica) foi decidido proceder-se a uma ooforectomia bilateral.

Macroscopicamente, o ovário esquerdo media 3 cm e o ovário direito 2,5 cm de maiores eixos. Em ambos, obser-

vou-se um nódulo com 1 cm, bem delimitado e castanho. As trompas não tinham alterações. Histologicamente, os nódulos eram constituídos por uma proliferação de células dispostas em agregados e trabéculas, sem áreas de necrose nem de hemorragia. As células tinham citoplasma abundante, eosinofílico ou claro e vacuolizado, por vezes com cristais de Reinke. Havia, focalmente, moderado plemorfismo nuclear e não se identificavam mitoses (Figura 2 e 3).

O diagnóstico histopatológico foi um tumor de células esteróides, de tipo de células de Leydig, bilateral e com características de benignidade.

Não se registaram quaisquer intercorrências pós-operatórias. Quatro meses após a cirurgia a doente apre-

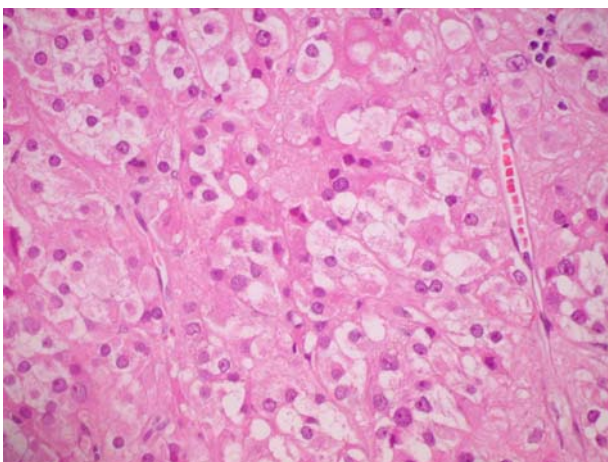


Fig. 2 – Histologia da peça cirúrgica

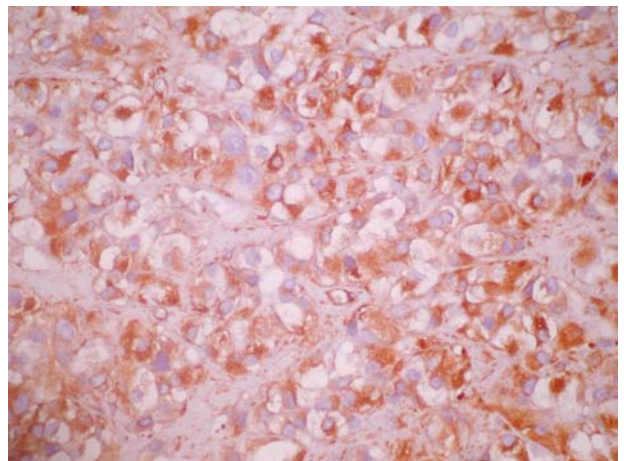


Fig. 3 – Histologia da peça cirúrgica, positividade para a vimentina



Fig. 4 – Doente após a cirurgia – remissão do quadro clínico

sentou franca melhoria do quadro clínico (*score* 3 Ferriman-Gallwey) e valores de testosterona normais (35.9 ng/dl) (Figuras 4).

DISCUSSÃO

Neste caso, a história clínica foi a base de toda a investigação diagnóstica. Mulheres com sinais e sintomas de virilização, especialmente de rápido aparecimento e agravamento, devem ser avaliadas laboratorialmente através da medição dos níveis basais de testosterona plasmática, DHEAS, androstenediona e 17-hidroxiprogesterona². Os tumores produtores de androgénios são bastante raros. Poderão ter uma origem ovárica ou da supra-renal (sendo a primeira mais frequente) e podem ser o resultado de uma lesão benigna, maligna ou hiperplásica. Os tumores ováricos associados a hiperandrogenismo incluem o tumor de células Sertoli-Leydig e, menos frequentemente, tumores da granulosa-teca².

O tumor de células de Leydig é um tumor de células esteróides. O grupo de tumores de células esteróides integra o tumor de células esteróides (NOS), bem diferenciado ou maligno, o luteoma do estroma e o tumor de células de Leydig (OMS). São tumores raros, integrados no grupo dos tumores dos cordões sexuais-estroma.

O tumor de células de Leydig pode ocorrer em qualquer idade e, na sua maioria, está associado a síndrome virilizante. Histologicamente é constituído por células com citoplasma abundante, eosinofílico ou claro e vacuolizado,

por vezes com cristais de Reinke. A viumentina é positiva em 75% dos casos. Os tumores com cristais de Reinke são quase invariavelmente benignos. A incidência de malignidade é aproximadamente de 25%. Os tumores malignos são de maiores dimensões (7 cm ou mais), têm focos de necrose e de hemorragia, atipia nuclear e mitoses.

No caso clínico apresentado, o rápido aparecimento e agravamento dos sintomas de hirsutismo e alopecia do tipo masculino, fizeram suspeitar da presença de um tumor produtor de androgénios. A rápida progressão do quadro é compatível com um tumor produtor de androgénios quer de origem ovárica quer da supra-renal. O facto dos níveis plasmáticos de DHEAS, androstenediona e 17-hidroxiprogesterona estarem normais, sugere que

uma origem na supra-renal seja improvável. Por outro lado, os elevados níveis de testosterona e o facto dos tumores produtores de androgénios serem na sua maioria provenientes do ovário, sugere que este seja o diagnóstico mais provável.

A ecografia transvaginal não permitiu localizar o tumor ovárico, apesar de ser o exame de eleição para a detecção de massas ováricas. A tomografia computadorizada abdomino-pélvica realizada posteriormente também não evidenciou quaisquer alterações relevantes, o que suporta a exclusão de uma lesão na supra-renal. A localização de tumores produtores de androgénios pode por vezes ser difícil devido às suas pequenas dimensões. O estudo imagiológico nem sempre é eficaz na localização das lesões e confirmação do diagnóstico. É, por este motivo, importante relembrar que um resultado negativo imagiológicamente não exclui a presença de um tumor.

Nesta altura, uma cateterização da veia ovárica pode ser útil. Pode ser realizada pré-operatoriamente, na tentativa de localização de um tumor produtor de androgénios ou de exclusão de uma lesão oculta numa outra localização (como o ovário contralateral) não diagnosticada imagiológicamente. Esta técnica pode ser bastante eficaz, não tendo sido realizada por não ser prática corrente no nosso Hospital (deve ser apenas preconizada em centros especializados na mesma). A medição intra-operatória da secreção de androgénios pode revelar-se útil nos casos em que a localização de um tumor produtor de androgénios se mantém incerta².

O tratamento do tumor de células de Leydig depende da sua benignidade vs malignidade e, nos malignos, do estágio, da diferenciação do tumor, bem como da idade da doente e da necessidade de preservação da fertilidade⁵. Atendendo ao facto de que a nossa doente se encontrava na menopausa, decidimos que uma ooforectomia bilateral seria o tratamento mais indicado.

A ressecção conservadora do tumor justifica-se quando se pretende preservar a fertilidade e caso não existam sinais de disseminação extraovárica da neoplasia.

Um caso descrito na literatura apresenta uma terapêutica alternativa que consiste na administração de uma hormona agonista libertadora de gonadotropinas (GnRH-a) durante seis meses, seguida de terapêutica de substituição hormonal.

CONCLUSÃO

O estudo concluiu que esta estratégia pode ser útil como tratamento de urgência num doente com tumor produtor de androgénios que se encontre clinicamente debilitado, e que por essa razão não tenha indicação operatória⁶.

O diagnóstico histológico revelou um raro tumor de células de Leydig bilateral.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. D. NIKOLAOU, C. GILLING-SMITH: Hirsutism, *Current Obstetrics et Gynaecol* 2005;15:174-182
2. SERDAR E. BULUN, ELI Y. ADASHI: The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky, Foster, Wilson: *Williams Textbook of Endocrinology* 10th edition. Philadelphia: Saunders 2003;624-5
3. DICKERSON RD; PUTMAN MJ, BLACK ME et al: Selective ovarian vein sampling to localize a Leydig cell tumor. *Fertility and Sterility*, Julho 2005; 84:218.e19-22
4. DORIGO O, BEREK JS: Sex cord-stromal tumors of the ovary. UptoDate Abril 2007
5. Sertoli-Leydig cell androgens secreting tumor of the ovary: ultra-conservative surgery. Letter to the Editor – Brief Communication, *Eur J Obstetrics & Gynecol Reproductive Biol* 2004;113-6
6. WEN-LING LEE, PENG-HUI WANG, HSIHO-SHAN TSENG: Case Report, Managing a patient with presumed Testosterone-Secreting Ovarian Tumor. *Gynecologic Oncol* 1999;75:175-7
7. SANZ OA, MARTINEZ PR, GUARCH RT, GONI MJI, ALCAZAR JLZ: Bilateral Leydig cell tumour of the ovary: A rare cause of virilization in postmenopausal patient. *Maturitas* 2007;57:214-6



Hospital Militar Principal. Lisboa