

Tumor Ovariano de Células de Leydig Puro

Pure Ovarian Leydig Cell Tumors

Antônio C Filho¹, Eduardo F Scárdua², Luis C Cintra³, Tatiana S Guzzo⁴, Thiago Martinelli⁴, Luziany D Gonçalves⁵, Daniela Pratti⁵

Resumo

O tumor de células de Leydig puro é uma rara neoplasia de células esteróides do ovário, composta inteiramente ou predominantemente por células de Leydig. Mais de 75% das pacientes desenvolvem sinais de virilização decorrentes da hiperprodução hormonal de testosterona. O objetivo deste relato é apresentar o quadro clínico, critérios para o diagnóstico e tratamento de um caso de tumor de células de Leydig acompanhado no serviço de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória em 2002. Relata o caso de uma paciente de 47 anos apresentando há cinco anos sinais progressivos de virilização. Na investigação laboratorial, a única alteração observada foi o nível aumentado de testosterona plasmática. Não foram encontradas alterações das glândulas supra-renais nos exames de imagem. A ultra-sonografia transvaginal revelou o ovário direito de aspecto normal, porém discretamente aumentado de volume. Procedeu-se à histerectomia total com salpingooforectomia bilateral. A combinação de histopatologia e imunoistoquímica confirmou o diagnóstico de tumor de células de Leydig puro. No seguimento pós-operatório houve normalização dos níveis de testosterona e regressão dos sinais de virilização.

Palavras-chave: Tumor de células de Leydig; Neoplasias ovarianas; Hiperandrogenismo; Virilismo

¹Ph.D Gineco-obstetra, Chefe da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV)

²M.Sc Ginecologia e Obstetrícia e Professor Assistente de Ginecologia da SCMV

³Médico Patologista da SCMV

⁴Médico Ginecologista e Obstetra da SCMV

⁵Médica-residente em Ginecologia e Obstetrícia da SCMV

Endereço para correspondência: Antônio Chambó Filho. Rua Constante Sodré, 1027-3º andar - Ed. Chevalier - Praia do Canto -Vitória -(ES), Brasil.
CEP: 29055-420. E-mail: achambo@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O tumor de células de Leydig puro é uma rara neoplasia de células esteróides do ovário, composta inteiramente ou predominantemente por células de Leydig, estando ausentes os elementos de Sertoli. Origina-se no parênquima ovariano ou no hilo, apresentando comportamento predominantemente benigno¹⁻⁴. Os casos de malignidade são extremamente raros³.

Ocorre na maioria das vezes em mulheres na pós-menopausa (média de idade de 58 anos)¹⁻⁴, embora possa manifestar-se mais raramente em mulheres jovens, em grávidas e em crianças⁴.

Essa neoplasia normalmente cursa com hiperprodução de testosterona, podendo ocasionar desfeminização e virilização em 75% dos casos, manifestando-se clinicamente por aumento da oleosidade da pele e dos cabelos, hirsutismo de graus variados, aumento da libido, acne, infertilidade e irregularidades menstruais. Tal processo pode chegar à alopecia, obesidade central, engrossamento da voz, clitoromegalia, aumento da massa muscular e acantose nigra¹⁻¹⁰. Entretanto raramente apresenta manifestações de hiperestrogenismo, incluindo carcinoma de endométrio, podendo ocasionalmente ser endocrinologicamente inativo^{1,4}.

Os tumores de células de Leydig são usualmente unilaterais, sólidos, de cor pardo-amarelada, localizados no hilo ovariano, na medula ou no córtex^{2,3}. São tumores pequenos, com diâmetro médio variando entre 3 e 5 centímetros, embora haja relatos literários de tumores menores do que 0,7 centímetro, assim como maiores do que 15 centímetros³.

Microscopicamente, são tumores constituídos inteiramente ou predominantemente por células de Leydig, que são células grandes, poliédricas, com citoplasma granular e eosinofílico, podendo também ser vacuolado e conter pigmentos de lipofisina. Os núcleos são redondos e monomórficos, contendo um pequeno nucléolo e exibindo atipias leves e raras figuras de mitose. Cristais de Reinke estão presentes na maioria dos casos, variando em número e em tamanho¹⁻³.

O tratamento de escolha consiste na histerectomia abdominal total associada à anexectomia bilateral, justificando-se pelo predomínio na pós-menopausa e pela possibilidade de bilateralidade e de associação com carcinoma endometrial. Todavia, em pacientes mais jovens apresentando a doença no estágio inicial, pode-se optar por cirurgia conservadora visando a preservar a fertilidade. Nestes casos, após constituição da prole, deve-se considerar histerectomia total com salpingooforectomia restante^{8,11,12}. A quimioterapia pós-operatória deve ser reservada para estádios II a IV e estágio I com alto índice

mitótico mitóticas e rotura da cápsula¹².

O prognóstico do tumor de célula de Leydig é geralmente favorável, tendo em vista o seu crescimento lento, propiciando o diagnóstico ainda no estágio inicial¹².

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 47 anos, cor branca, natural do Espírito Santo, profissão do lar, casada, atendida no serviço de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória em março de 2002.

Informou, há cerca de cinco anos, ter iniciado quadro de amenorréia seguida de hirsutismo progressivo, alopecia frontal, sudorese profusa, fogachos, aumento da libido e engrossamento da voz. Negava perda de peso e uso de medicações.

Na história ginecológica, apresentou menarca aos 17 anos, ciclos menstruais regulares; coitarca aos 21 anos; hábito sexual ativo; gesta dois, para dois, sendo ambos partos vaginais. Negava antecedentes patológicos. História familiar negativa para neoplasias.

Ao exame físico, apresentava alopecia frontal, hipertrofia muscular, mamas de pequeno volume e pilificação abundante em face, tórax e região lombar (Figura 1).



Figura 1. Paciente antes do procedimento cirúrgico, com alopecia frontal e fâscies masculinizadas

O abdômen era indolor, não sendo palpadas massas ou visceromegalias. No exame ginecológico, observou-se clitoromegalia (1,5 x 2,0 cm) e pilificação vulvar andróide; útero aumentado de volume, dois centímetros acima da sínfise púbica ao toque bimanual.

As dosagens hormonais séricas revelaram valores de testosterona total de 860 mg/dl (Valor de referência = 86 mg/dl); cortisol de 8h de 13,8 mcg/dl (Valor de Referência = 5 a 25 mcg/dl) e cortisol de 16h de 14,6 mcg/dl (Valor de Referência = 2,5 a 12,5 mcg/dl). O teste de supressão rápida da supra-renal revelou resultado de 1,8 mcg/dl,

compatível com a normalidade. As dosagens de prolactina, hormônio estimulador de tireotrofina (TSH), tetraiodotironina (T4), deidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol (E2), 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-OHP) e do marcador tumoral CA-125 foram normais.

A ultra-sonografia endovaginal demonstrou volume uterino de 431 cm³, com miomas intramural e subseroso; endométrio medindo 20,5 mm de espessura, heterogêneo e com limites imprecisos. Mostrava ainda o ovário direito medindo 5 x 3,8 x 3 cm, com volume de 22,8 cm³ e de aspecto sonográfico normal. Ovário esquerdo não visualizado. A histeroscopia evidenciou espessamento endometrial, cuja biópsia revelou endométrio proliferativo. A tomografia computadorizada de abdômen não identificou anormalidades.

Após exclusão de virilização, por etiologia supra-renal, foi indicada uma laparotomia exploradora. Durante o ato cirúrgico, foi realizado lavado peritoneal e observado anexo direito ligeiramente aumentado de volume, procedendo-se à histerectomia total com salpingooforectomia bilateral.

Na macroscopia, constatou-se ovário direito medindo 5,0 x 3,0 x 2,5 cm, com cápsula rugosa de cor parda apresentando áreas acinzentadas irregulares e, aos cortes, notou-se tecido pardo e liso, com nódulos ora bem delimitados ora coalescentes, de cor pardo-amarelada, medindo o maior 0,6 centímetros de diâmetro. O ovário esquerdo media 3,0 x 2,5 x 1,5 centímetros, com cápsula rugosa pardo-amarelada e, aos cortes, evidenciou-se cavidade cística sem conteúdo, de 0,3 centímetros de diâmetro; o restante era de tecido liso pardacento (Figura 2).

O exame histopatológico revelou ovário direito acometido por neoplasia constituída por células poliédricas eosinófilas, de núcleos arredondados, por

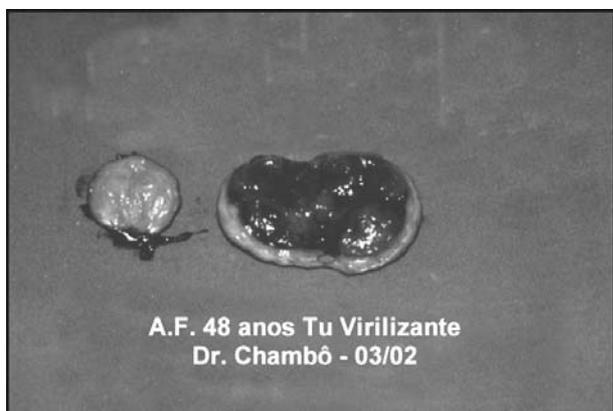


Figura 2. Aspecto macroscópico comparativo entre ovário esquerdo normal e direito normal com tumor de células de Leydig. A citologia do líquido peritoneal foi negativa para células malignas

vezes com pseudo-inclusões, arranjadas em grupamentos predominantemente sólidos. Não foram observadas mitoses. Foi indicado o estudo imunoistoquímico, que revelou positividade difusa para calretinina e alfa inibina, além de positividade focal para melan A humana e para receptor de progesterona. Faziam ainda parte do painel de marcadores e foram todos negativos: AE1 /AE3 (citoceratina 40, 48, 50, 54,6 kDa) e ID5 (receptor de estrogênio). O conjunto dos achados morfológicos e imunoistoquímicos confirmaram o diagnóstico de tumor de células de Leydig, não sendo evidenciados componentes de células de Sertoli (Figuras 3 e 4).

No seguimento pós-operatório, realizado no Ambulatório de Oncologia Ginecológica, após transcorridos 18 meses do procedimento cirúrgico, observou-se normalização dos níveis séricos de testosterona, além de melhora clínica significativa, com regressão de alguns caracteres de virilização, tais como: hirsutismo, diminuição da massa muscular e da alopecia. No entanto a paciente queixou-se de queda da libido (Figura 5).

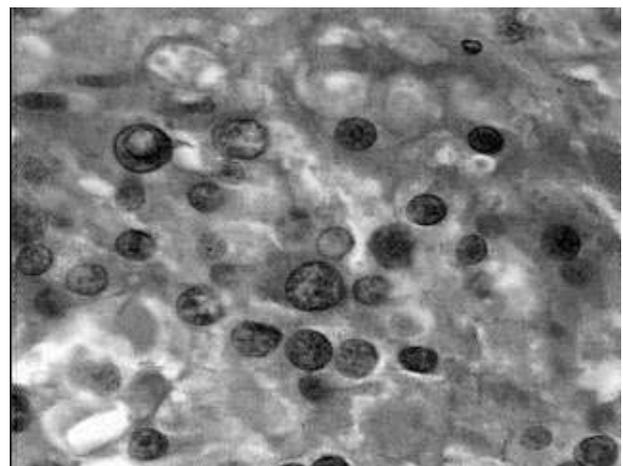


Figura 3. Células poliédricas eosinófilas, de núcleos arredondados, por vezes com pseudo-inclusões (alfa-inibina, 400x)

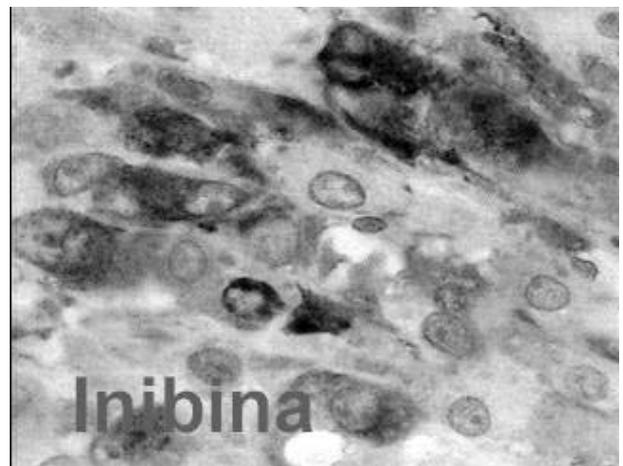


Figura 4. O estudo imunoistoquímico revela positividade difusa em castanho escuro no citoplasma das células (alfa-inibina, 400x)



Figura 5. Paciente 18 meses após o procedimento cirúrgico, com melhora do quadro de alopecia e da masculinização

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas ocasionadas pelo hiperandrogenismo constituem um problema comum entre as mulheres, estando relacionadas à produção excessiva de andrógenos pelos ovários, glândulas adrenais ou por ambos^{1, 5, 7-10}. A maior parte dos casos provém de etiologia não tumoral, entretanto, a possibilidade da existência de um tumor virilizante deve ser sempre averiguada, sobretudo, nos casos de virilização rapidamente progressiva com níveis de testosterona total superior a 200 ng/dl^{5, 9, 10}.

A produção de androgênio sérico é de origem exclusiva ovariana e supra-renal em proporções bem conhecidas. Os androgênios mais importantes são: testosterona, deidroepiandrosterona, sulfato de deidroepiandrosterona e a androstenediona^{9,10,13}.

Como os ovários são responsáveis pela produção direta de um terço da testosterona total e participam direta e indiretamente na formação dos dois terços restantes, a dosagem de testosterona pode ser considerada um marcador biológico da contribuição androgênica ovariana, ou seja, sua elevação em 2,5 vezes da faixa normal superior ou acima de 200 ng/dl é típica de tumor ovariano secretor de androgênios. Do mesmo modo, a deidroepiandrosterona é produzida quase que exclusivamente pela supra-renal, tendo a sua forma sulfatada uma importância clínica específica como marcador biológico da contribuição androgênica dessa glândula, sobretudo, quando encontra-se em nível superior a 800 mcg/dl. Dessa forma, a dosagem desses marcadores biológicos tem grande importância no diagnóstico diferencial da glândula produtora de hiperandrogenismo^{9, 10, 13}.

As determinações dos níveis séricos do FSH, LH, TSH, T4 livre e da prolactina permitem diferenciar anovulação crônica dos estados hiperprolactinêmicos^{9, 10}.

Já a mensuração da 17 hidroxiprogesterona é valiosa na identificação de pacientes não tumorais com início tardio de hiperplasia adrenal congênita^{5,7-10}. O teste de supressão rápida da supra-renal pela dexametasona permite o *screening* para síndrome de Cushing⁹. Todos estes exames foram realizados na paciente, contribuindo para exclusão da etiologia de causa adrenal.

O estudo morfológico dos ovários e das adrenais, através da ultra-sonografia ou, eventualmente, da tomografia computadorizada ou da ressonância magnética, também são importantes no diagnóstico destas neoplasias. Todavia tais métodos podem falhar na localização de tumores pequenos^{1,5,8,9}, como observado no relato. Nesses casos, uma opção diagnóstica efetiva seria o cateterismo seletivo de veia ovariana com obtenção de amostragem hormonal local. Devido às possíveis complicações associadas a essa técnica, tal procedimento deve ser realizado apenas em centros que disponham de especialistas em cateterismo venoso⁵, não sendo disponível no serviço da Santa Casa.

O espessamento endometrial observado pode ser explicado pela conversão periférica de androgênios a estrogênios, via aromatase^{3,11,12}. A associação entre tumores de células de Leydig e carcinoma endometrial pode ocorrer em 10% dos casos, tornando-se necessária análise histopatológica do endométrio¹⁴, negativa para neoplasia na paciente.

A ooforectomia bilateral deve ser considerada em todas as mulheres menopausadas com sinais de virilização, mesmo que não apresentem massas ovarianas ou adrenais, atuando como teste diagnóstico e tratamento definitivo^{1,8}. Neste caso clínico, optou-se pela histerectomia total abdominal associada à salpingooforectomia bilateral, em razão da idade, paridade e devido à presença de múltiplos miomas. Foi observado acometimento do ovário direito por nodulação de cerca de 0,6 cm de diâmetro. Embora o diâmetro médio dos tumores de células de Leydig varie entre 3 e 5cm, tumores menores do que 0,7 cm já foram relatados na literatura³.

A imunoistoquímica tem se tornado uma importante ferramenta no diagnóstico diferencial de tumores ovarianos derivados do cordão sexual de outros tumores ovarianos primários, sobretudo, dos adenocarcinomas endometrioides¹⁵. Nesse contexto, a alfa-inibina tem sido usada como o principal marcador para tumores originados do estroma gonadal especializado, raramente sendo positiva para adenocarcinomas endometrioides. Contudo pode ser positiva em outros tumores ovarianos, devendo ser analisada junto a outros marcadores tumorais, incluindo calretinina e melan A humana. A calretinina é mais sensível do que a inibina, porém,

menos específica, podendo ser positiva nos tumores epiteliais. O melan A humana é um marcador de tumores dos cordões sexuais-estromal e de tumores produtores de esteróides, inclusive fora do ovário¹⁵⁻¹⁷. Nessa paciente, a imunoistoquímica revelou positividade difusa para calretinina e inibina, além de positividade focal para melan A humana. A análise conjunta desses achados, da histologia e da história clínica confirmou o diagnóstico de tumor de células de Leydig puro.

Concluindo, o tumor ovariano de células de Leydig é uma neoplasia extremamente rara, não obstante, deve ser considerado como possibilidade diagnóstica em todas as mulheres na pós-menopausa que manifestem sintomas de hiperandrogenismo, sejam esses sustentados ou não por testes bioquímicos e exames de imagem.

REFERÊNCIAS

1. Sanz AO, Martinez PR, Guarch RT, Goñi MJI, Alcazar JLZ. Bilateral leydig cell tumour of the ovary: a rare cause of virilization in postmenopausal patient. *Maturitas*. [serial on the Internet]. 2007 Jun [cited 2007 Fev 15]; 57(2):214-6. Available from: www.elsevier.com/locate/maturitas.
2. Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25(3):199-215.
3. Burton JL, Wells M, Genest DR. Tumors of the female genital tract. In: Fletcher CDM, editor. *Diagnostic histopathology of tumors*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000. p. 601-02. v. 1.
4. Simonetti C, Vagno G, Cazzolla A, Melilli G, Gesù G, Cormio G, et al. A case of Leydig cell virilizing tumor of the ovary. *Minerva Ginecol*. 1998;50(12):545-7.
5. Dickerson RD, Putman MJ, Black ME, Pinto KR, Diamond NG, Marynick S, et al. Selective ovarian vein sampling to localize a Leydig cell tumor. *Fertil Steril*. 2005;84(1):218.
6. Ali FSM, Stanaway SERS, Zakhour HD, Spearing G, Bowen-Jones D. A case of hirsutism due to bilateral diffuse ovarian Leydig cell hyperplasia in a post-menopausal woman. *Eur J Intern Med* [serial on the Internet]. 2003 Nov [cited 2007 Fev 15]; 14(7):432-3. Available from: www.elsevier.com/locate/ejim.
7. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, Jenkins PJ, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2634-43.
8. Luque Cuba EJ, García Ramos FE, Rechkemmer Prieto AF, Sollis Villanueva J, Rosas Vargas L, Castillo Sayan OA, et al. Tumor de células esteroideas de ovario: reporte de un caso. *Rev Med Hered*. 2005;16(1):80-6.
9. Hershlag A, Peterson CM. Distúrbios endócrinos. In: Berek JS, editor. *Novak tratado de ginecologia*. 13a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 809-31.
10. Fonseca AM, Ariê WMY, Sauerbronn AVD, Bagnoli VR, Ariê MHA. Síndrome hiperandrogênica-hirsutismo. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de ginecologia FEBRASGO*. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. vol. 1. p. 271-84.
11. Takeuchi S, Ishihara N, Ohbayashi C, Itoh H, Maruo T. Stromal leydig cell tumor of the ovary: case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol*. 1999;18(2):178-82.
12. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary: an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol*. 2006;104(2):396-400.
13. Machado LV. Hirsutismo. In: Machado LV. *Endocrinologia ginecológica*. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica; 2000. p. 65-72.
14. Reedy M, Richards W, Ueland F, Uy K, Lee EY, Bryant C, et al. Ovarian steroid cell tumors, not otherwise specified: a case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 1999;75(2):293-7.
15. Baker PM, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;24(1):39-55.
16. Deavers MT, Malpica A, Ordonez NG, Silva EG. Ovarian steroid cell tumors: an immunohistochemical study including a comparison of calretinin with inhibin. *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22(2):162-7.
17. Cathro HP, Stoler MH. The utility of calretinin, inhibin, and WT1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of ovarian tumors. *Hum Pathol*. 2005;36(2):195-201.

Abstract

Pure Leydig cell tumors are rare ovarian steroid cell neoplasms composed entirely or predominantly of Leydig cells. More than 75% of patients present signs of virilization due to overproduction of testosterone. We report the clinical manifestations, diagnosis, and treatment of a case of pure Leydig cell tumor at the Gynecology Department of Santa Casa de Misericórdia (Mercy Hospital) in Vitória, Espírito Santo State, Brazil, in 2002. The case was a 47-year-old female with progressive signs of virilization for more than five years. Laboratory examination revealed only high levels of serum testosterone. There was no evidence of alteration in adrenal glands during diagnostic imaging. Transvaginal ultrasound showed only a slightly enlarged right ovary, with no radiological sign of tumor. Total hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy were performed. Histopathology and immunohistochemistry confirmed the diagnosis of pure Leydig cell tumor. After surgery, testosterone level returned to normal and there was no significant evidence of virilization.

Key words: Leydig cell tumors; Ovarian neoplasms; Hyperandrogenism; Virilism