

Tumor de células de Sertoli-Leydig do ovário - Apresentação de um caso e revisão da literatura

Ovary tumor by Sertoli-Leydig cells tumor - A case report and review of the literature

Elia M. Monteiro Caran¹, Maria de Fátima Valente Rizzo²,
Maria Tereza Seixas³, Antonio Sérgio Petrilli⁴

Resumo

Os autores relatam um caso de tumor de células de Sertoli e Leydig (TCSL), estágio Ia, no ovário direito de uma paciente com 10 anos de idade. O tumor era não funcionante e as manifestações iniciais foram dor e aumento do volume abdominal. Ao exame físico palpava-se uma massa endurecida na região hipogástrica. A criança não apresentava sinais de virilização ou puberdade precoce. O tratamento foi realizado com cirurgia: salpingo-ooforectomia direita e biópsia em cunha do ovário esquerdo. Histologicamente o tumor era bem diferenciado e não apresentava elementos heterólogos. A paciente apresenta há 26 meses sobrevida livre de doença. Acreditamos que este seja o primeiro caso de TCSL de ovário em crianças com idade igual ou inferior a 10 anos, publicado na literatura médica brasileira indexada.

Palavras-chave: tumor células Sertoli-Leydig; ovário; criança.

Abstract

The authors report a case of a Sertoli-Leydig cell tumor (SLCT), stage Ia, in the right ovary of a 10-year-old girl. The initial clinical manifestations were pain and abdominal distention. A physical examination revealed a large abdominal tumor located in the central region of abdomen. She didn't show signs of virilization. Manifestations of precocious puberty were not noticed. Laparotomy was performed, a right salpingo-oophorectomy with incision biopsy of the left ovary was carried out.

Histopathologically, it was a well differentiated tumor without heterologous elements. The patient has been free of disease for 34 months, now. We think this case is the first report in the Brazilian medical literature index of SLCT in a child younger than 10 years of age.

Key words: Sertoli-Leydig cell tumor; ovary; child.

1 - Mestre em Pediatria, Médica Assistente do Instituto de Oncologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. 2 - Médica Residente do Instituto de Oncologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. 3 - Médica Assistente do Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. 4 - Doutor em Pediatria, Chefe do Setor de Oncologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Diretor Geral do Instituto de Oncologia Pediátrica.

Endereço para correspondência: Instituto de Oncologia Pediátrica
UNIFESP-EPM - Rua Botucutu 743 - Vila Clementino - 04023-062 - São Paulo - SP
E-mail: iopepm@dialdata.com.br.

Introdução

O tumor de células de Sertoli-Leydig (TCSL) pertence ao grupo dos tumores do estroma ovariano e é o mais freqüente tumor virilizante do ovário^(1,2). Embora tenha sido descrito em 1905, conforme referência de Abrão et al.⁽³⁾, há pouca experiência no controle e na evolução do TCSL do ovário na infância. Na revisão da literatura médica dos últimos dez anos, encontramos apenas dois casos de TCSL em pacientes na primeira década da vida^(4,5).

Neste artigo apresentamos um caso de TCSL no ovário de uma criança com dez anos de idade. As características clínicas, laboratoriais e histopatológicas deste raro tumor são discutidas e comparadas às descritas na literatura médica.

Descrição do caso

Criança com dez anos de idade, sexo feminino, foi admitida no Setor de Oncologia Pediátrica - Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, com diagnóstico de tumor de ovário direito. Há um mês a paciente foi levada a um serviço médico, pois apresentava dor abdominal tipo cólica de fraca intensidade e aumento do volume abdominal. Ao exame físico palpou-se uma massa endurecida na região hipogástrica. Sinais de virilização ou de puberdade precoce não foram detectados. O ultra-som e a tomografia da pélvis demonstraram a presença de um tumor no ovário direito. A alfafeto-proteína (AFP) sérica e a gonadotrofina b coriônica (bHCG) foram colhidas no 12º dia do pós-operatório e os resultados foram respectivamente 1,5 ng/mL (valor normal < 10ng/mL) e 0,5 mU/mL (valor normal < 25mU/MI).

Em 20/09/1995, realizou-se a salpingo ooforectomia direita e a biópsia cirúrgica do ovário contralateral. O tumor foi totalmente ressecado e as medidas dos seus maiores diâmetros foram de 15x10x6 cm. O exame anatomopatológico revelou tratar-se de um TCSL. A paciente foi encaminhada para acompanhamento em nosso serviço e está em remissão clínica e radiológica do tumor 34 meses após a cirurgia. A descrição da revisão do exame anatomopatológico é apresentada a seguir.

Descrição do exame anatomopatológico

a) *Macroscopia*: os espécimes são constituídos de material previamente designados que serão descritos em separado:

1 - *Ooforectomia e salpingectomia direita*: consta de estrutura cística multilocular pesando 415g e medindo 14,5 x 12,0 x 6,5 cm. A superfície externa é esbranquiçada e lisa. Aos cortes, cavidades císticas de tamanhos variados, contendo material líquido e amarelado ou mucoso. Na superfície interna de alguns há projeções papilíferas grandes amareladas e macias ou pequenas e esbranquiçadas.

Entre as cavidades císticas há extensas áreas sólidas constituídas por tecido esbranquiçado, granuloso e firme, contendo raros pontos de calcificação. Em um dos pólos observa-se tuba uterina, medindo 9,5 cm de comprimento e 0,5 cm de diâmetro, não apresentando alterações macroscópicas.

2 - *Ovário esquerdo*: consta de cunha de tecido esbranquiçado, firme e homogêneo. Mede 0,5 x 0,4 x 0,3cm

b) *Microscopia*:

À microscopia, a neoplasia é constituída por estruturas tubulares (Figura 1) ou túbulo-papilíferas (Figura 2), dispersas em meio a um estroma fibro-mixóide e fibro-vascular. Os túbulos neoplásicos são revestidos por células com núcleos uniformes, ovóides e hiper cromáticos com nucléolos pequenos ou indistintos (Figura 3). Não foram observados elementos heterólogos no material examinado.

Comentários

O TCSL é também denominado arrenoblastoma ou androblastoma. Entretanto, o termo TCSL é o mais apropriado, pois, arrenoblastoma e androblastoma conotam masculinização; muitos destes tumores são não funcionantes e alguns são feminilizantes⁽⁶⁾. O TCSL pertence ao grupo de tumores do estroma ovariano e ocorre mais freqüentemente em mulheres adultas jovens. Avaliamos 36 casos de TCSL, publicados na literatura no período de 1986 a 1996, a faixa etária das pacientes variou de 11 meses a 55 anos e a idade mediana foi 25 anos^(4,5,7-20,28-30). A criança com TCSL em ovário direito, que descrevemos, apresentava dez anos de idade; entretanto, a ocorrência desta neoplasia antes dos 10 anos é rara. Em 1985, Young & Scully em uma avaliação retrospectiva de 207 casos de TCSL encontraram 6% das pacientes com idade inferior a 10 anos.⁶ Nos trabalhos que revisamos 2/36 (5,5%) das pacientes relatadas apresentavam idade inferior a 10 anos (11 meses e 5 anos de idade). O comprometimento



Figura 1 - (Fotomicrografia HE-100x) Tumor de Sertoli-Leydig de padrão retiforme. Nota-se a presença de estruturas tubulares neoplásicas em meio a estroma fibro-vascular.

Figura 2 - (Fotomicrografia HE-100x) Tumor de Sertoli-Leydig de padrão retiforme. Observa-se grande quantidade de estruturas túbulo-papilíferas neoplásicas em meio a estroma fibroso.

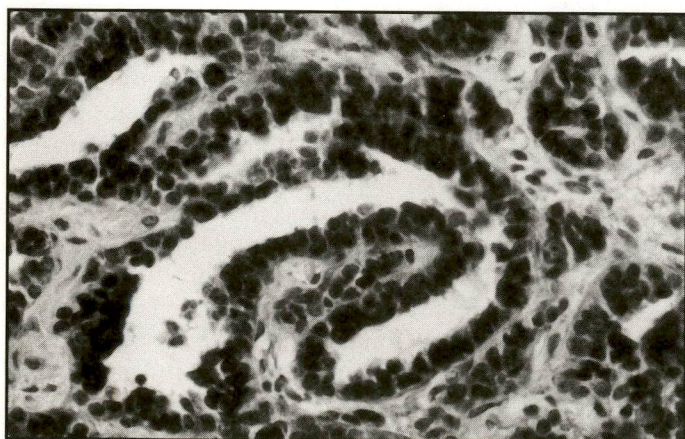
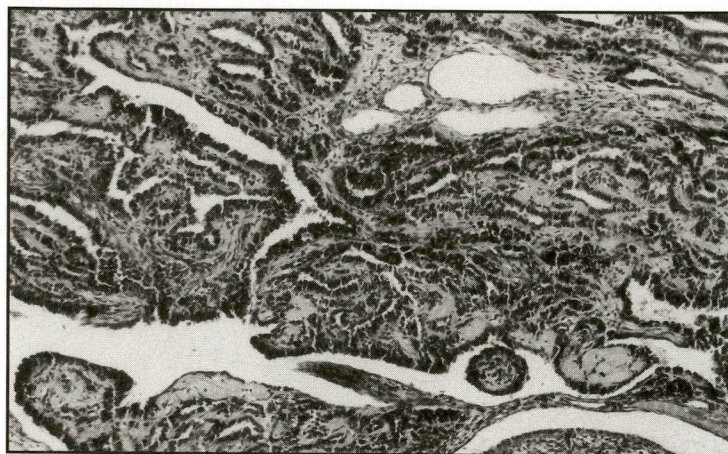


Figura 3 - (Fotomicrografia HE-100x) Tumor de Sertoli-Leydig de padrão retiforme. Os túbulos neoplásicos apresentam-se revestidos por células com núcleos ovóides, regulares e com nucléolos pequenos por vezes indistintos.

mento do ovário direito está de acordo com os dados da literatura, onde a incidência do TCSL é duas vezes maior à direita⁽⁷⁾.

As manifestações iniciais do TCSL ovariano, neste caso apresentado, foram a dor e o aumento do volume abdominal. A dor abdominal é o sintoma mais frequentemente relatado por crianças e adolescentes com tumores de ovário⁽²¹⁾. Esta dor é geralmente crônica, mas pode ser intensificada por torção ou ruptura da neoplasia⁽²¹⁾. Outra forma de apre-

sentação usual nas portadoras de TCSL é a virilização. O TCSL produz desfeminilização, seguida de masculinização em 80% das mulheres afetadas⁽²²⁾. Muitas vezes o tumor é diagnosticado durante a investigação etiológica de um quadro de excesso de andrógenos. A amenorréia, o hirsutismo, a clitomegalia, a alteração de voz e a presença de massa palpável são as principais queixas das pacientes acometidas pelo TCSL ovariano.^{6,14,22} Ocasionalmente, TCSL associados a manifestações estrogênicas têm sido

descritos. Cerca de 20% dos TCSL são inertes⁽⁸⁾, isto é, não produtores de hormônios.

Em virtude da ausência clínica de virilização e puberdade precoce, não foram realizadas pesquisas dos esteróides sexuais no caso apresentado. Entretanto, nos tumores funcionantes, a mensuração dos níveis hormonais é mandatória. No TCSL, os principais esteróides que apresentam alterações são: testosterona, androstenediona e sulfato de dehidroepiandrosterona^(23,24). Os valores da testosterona geralmente são elevados e o 17-cetosteróide urinário (17-KS) apresenta-se normal ou com discreta elevação. A mensuração do sulfato de dehidroepiandrosterona ajuda no diagnóstico diferencial com os tumores virilizantes de adrenal, onde este marcador e a testosterona são encontrados em valores bastante elevados⁽²⁴⁾. A relação entre os níveis de testosterona e androstenediona plasmática, taxa T/A (Tabela 1), também é considerada no diagnóstico diferencial. Nos tumores ovarianos, a taxa T/A geralmente é superior a 1,5 e no ovário policístico, esta taxa é inferior ou igual a 1⁽²⁴⁾.

Tabela 1 - Cálculo de taxa Testosterona/Androstenediona⁽²⁴⁾.

$$\text{Taxa T/A: } \frac{\text{NP de T} \div \text{LS normal T}}{\text{NP de A} \div \text{LS normal A}}$$

T = testosterona; A = androstenediona; LS = limite superior; NP = nível plasmático.

Na infância, 80% dos tumores de ovário são da linhagem de células germinativas⁽²¹⁾, portanto, a vista deste diagnóstico foi solicitada a dosagem de alfafetoproteína (AFP) e bHCG. Raramente a presença da AFP tem sido descrita em pacientes com TCSL e o exato mecanismo pelo qual esta proteína é produzida nos tumores do estroma ovariano é ainda desconhecido^(5,10-12). Considerando que a AFP requer de 4 a 6 semanas e o bHCG 24 horas para a normalização dos seus níveis séricos após a retirada total do tumor que os produz⁽²⁵⁾, e que no nosso estudo esses marcadores foram colhidos 12 dias após a cirurgia, podemos inferir que o tumor do caso relatado não secretava AFP, entretanto, nada podemos afirmar sobre o bHCG.

Os tumores de Sertoli-Leydig são classificados histologicamente pela OMS em: tu-

morem bem diferenciados de diferenciação intermediária, pouco diferenciados de padrão retiforme e misto. Os TCSL histologicamente bem diferenciados geralmente têm curso clínico benigno, em contraste com os intermediários ou com os pobremente diferenciados que são potencialmente agressivos e tendem a recidivar após o tratamento inicial^(10,16). À exceção do subtipo bem diferenciado, todos os demais podem ou não conter elementos heterólogos. Estes elementos podem estar representados à histologia por glândulas entéricas, cartilagem, osso, músculo, etc. Por estas características histológicas, o teratoma é o principal diagnóstico diferencial a ser considerado. Parece haver um comportamento biológico mais agressivo quando os elementos heterólogos presentes na neoplasia são de origem não endodérmica^(26,27).

Em virtude da raridade do TCSL, a experiência na sua abordagem terapêutica é limitada aos casos isolados descritos na literatura médica (Tabela 2). No TCSL estágio Ia (Tabela 3), histologicamente diferenciado, a cirurgia é o tratamento de escolha^(4,5,7-20). Nas pacientes com TCSL estágios Ib a IV ou histologicamente indiferenciados a abordagem terapêutica ainda não está bem estabelecida e a eficácia da quimioterapia e da radioterapia são controversas^(6,13,16). O planejamento terapêutico deve considerar a idade da paciente, estágio e classificação histopatológica do tumor⁽⁶⁾. O tratamento do caso apresentado limitou-se a cirurgia conservadora, com preservação do ovário contralateral e útero. Em pacientes jovens, com tumor histologicamente diferenciado e estágio Ia, a salpingo-ooforectomia unilateral é suficiente e permite a conservação da fertilidade^(16,28-30).

Após a menopausa, as cirurgias podem ser mais radicais, com salpingo-ooforectomia bilateral e histerectomia⁽⁶⁾. Os tumores de estágio maior que Ia ou que romperam durante o ato cirúrgico ou ainda os tumores histologicamente indiferenciados ou com elementos heterólogos necessitam de cirurgias mais radicais e terapia adjuvante^(6,13). A quimioterapia (vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, cisplatina, bleomicina e etoposide) tem sido utilizada nas pacientes com mau prognóstico (estádio superior a Ia ou histologia desfavorável) com resultados controversos^(10,12,13,17,19). A radio-

Tabela 2 - Correlação entre estágio, tipo histológico e tratamento.

Estádio	Histologia	Nº pacientes	Tratamento	Evolução	Referência
Ia	Diferenciado	24	Cir	6 m-23 a	6,28
Ia	Intermediário	1	Cir	SLD 6 a	13
		1 a	Cir + QT	Óbito 1 a	18
Ia ind-IV	Ia ind.	5	Cir + QT	SLD 18 m-2 a	5
	Ib - IV - qualquer histologia				17
					13
		1	Cir	Recaída 6 m	10

SLD - sobrevivida livre de doença; Cir - cirurgia; QT - quimioterapia; Ind. - Indiferenciado.

Tabela 3 - Estadiamento do tumor de ovário (Figo, 1988)⁽²¹⁾.

Estádio I - Tumor restrito aos ovários

Estádio Ia	Estádio Ib	Estádio Ic
tumor em um ovário cápsula íntegra ascite negativa lavado peritoneal negativo	tumor nos dois ovários cápsula íntegra ascite negativa lavado peritoneal negativo	estádio Ia ou Ib com: cápsula rota e/ou ascite positiva e/ou lavado peritoneal positivo ou tumor na superfície ovariana

Estádio II - Tumor com propagação pélvica.

Estádio IIa	Estádio IIb	Estádio IIc
propagação ou metástases para útero e/ou tubas	propagação ou metástases para outras estruturas pélvicas	estádio IIa ou IIb com: ascite ou lavado peritoneal positivo

Estádio III - Metástases intraperitoneais, extrapélvicas e/ou para linfonodos retroperitoneais.

Estádio IIIa	Estádio IIIb	Estádio IIIc
metástases microscópicas peritoneais	metástases macroscópicas peritoneais de tamanho igual ou inferior a 2 cm	metástases peritoneais maiores que 2 cm e/ou linfonodos regionais comprometidos.

Estádio IV - Metástases à distância (pulmão, parênquima hepático, derrame pleural com citologia positiva).

terapia é outra opção terapêutica, embora sua eficácia não esteja comprovada⁽¹⁴⁾. As metástases, quando ocorrem, geralmente limitam-se aos órgãos pélvicos ou abdominais (ovário contralateral, fígado, linfonodos etc.) mas, pulmões e linfonodos supraclaviculares também podem ser comprometidos⁽⁶⁾.

Cerca de 60% das recidivas ocorrem precocemente, durante o primeiro ano do término do tratamento, embora recorrências tardias (4 anos) tenham sido descritas.¹⁰

A nossa paciente com TCSL estágio Ia apresenta boa evolução há 26 meses apenas com a cirurgia conservadora. O prognóstico depende principalmente do estágio e do grau de diferenciação histopatológica⁽⁶⁾. Para alcançar melhores resultados, nos TCSL de estágios Ib a IV é necessária a formação de grupos cooperativos que estudem as características biológicas destes tumores e desenvolvam esquemas quimioterápicos mais efetivos.

A descrição deste caso de TCSL em uma criança de 10 anos de idade poderá contribuir para o acúmulo dos conhecimentos das características clínicas e evolutivas deste tumor, na primeira década de vida.

Referências Bibliográficas

- Young, R.H.; Clement, P.B.; Scully, E. - The Ovary. In: Sternberg SS (ed.) Diagnostic Surgical Pathology, 2ª ed, New York, Raven Press Ltda, 2195-2279, 1994.
- Breen, J.L.; Maxson, W.S. - Ovarian tumors in children and adolescents. *Clinical Obst Gynecol*, 20(3): 607-623, 1977.
- Abrão, F.S.; Farias, J.W.M.; Silva, B.B. - Androblastoma do ovário. *Rev Paul Med*, 97: 86-88, 1981.
- Kawage, K.; Yoshiro, F. - Androblastoma in a five-year-old girl. *JPNJ Clin Oncol*, 19: 149-152, 1989.
- Chadha, S.; Honnebier, W.J.; Schabirg, A. - Raised seven a-fetoprotein in Sertoli-Leydig cell tumor (Androblastoma) of ovary: report of two cases. *Int J Gynecol Pathol*, 6: 82-88, 1987.
- Young, R.H.; Scully, R.E. - Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors - a clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol*, 9(8): 543-569, 1985.
- Emembolu, J. - Malignant giant androblastoma of the ovary with masculinization: a case report. *Cen Afr J Med*, 32(11): 277-281, 1996.
- Florencio, R.S.; Costa, I.A. - Tumor virilizante do ovário. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2: 32-34, 1989.
- Sainz de la Cuesta, R.; Rock, J.A., et al. - Case report - analysis for steroid production of a Sertoli-Leydig cell tumor. *Ginecol Oncol*, 52: 276-280, 1994.
- Farley, J.H.; Taylor, R.R.; Bosssdier, J.R. - Case report: late presentation of an a-feto protein secreting isolated large upper abdominal retroperitoneal Sertoli-Leydig cell tumor recurrence. *Gynecol Oncol*, 56: 319-322, 1995.
- Hammad, A.; Jasnosz, K.M.; Olson, P.R. - Expression of a-fetoprotein by ovarian Sertoli-Leydig cell tumors - case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, 119: 1075-1079, 1995.
- Singh, Z.N.; Suigh, M.K.; Chopra, P. - Sertoli-Leydig cell tumor with malignant heterologous elements and raised alpha-fetoprotein: a case report. *J Obstet Gynaecol Res*, 22(6): 595-8, 1996.
- Gershenson, D.M.; Moreis, M.; Burke, T.W.; Levenbock, C.; Matthews, C.M.; Wharton, J.T. - Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of Bleomicin, Etoposide and cisplatin. *Obstet Gynecol*, 87(4): 527-31, 1996.
- Flores, O.R. - Tumor de células de Sertoli-Leydig. *Rev Med Hond*, 59: 29-33, 1991.
- Kasperlik-Zoluska, A.A. (17); Sikorawa, L., et al. - Ectopic Acth syndrome due to bilateral ovarian androblastoma with double, gynandroblastic differentiation in one ovary. *Eur J Obst Gynecol*, 52: 223-228, 1993.
- Ayhan, A.; Tunner, Z.S.; Hakverdian, A.V.; Yuce, K.; Ayhan, A. - Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: a clinicopathologic study of 10 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*, 17(1): 75-8, 1996.
- Perez, E.; Mena, R.; Diaz, J.R.; Ortiz, H.; Ramirez, L.A. - Arrenoblastoma. *Rev Med Dominicana*, 49: 27-28, 1988.
- Lunde, O.; DjoseLandi, O. - Hirsutism caused by an androgen-producing ovarian tumor. A case of arrhenoblastoma. *J Endocrinol Invest*, 9: 513-516, 1986.
- Hales, S.A.; Cree, I.A.; Pinion, S. - A poorly differentiated Sertoli-Leydig cell tumor associated with an ovarian sex cord tumor with annular tubules in a woman with Pinta's syndrome. *Histopathology*, 25: 391-393, 1994.
- Sever, I.B.; Pasquiuelli, G.; Martinelli, G.N., et col. - Origin of unreactive hyaline bodies from erythrocytosis in genital tumors. *J Submicroscop Cytol Pathol*, 26(2): 211-217, 1994.

21. Halperin, E.C.; Constine, L.S.; Tarbell, N.J.; Kun, L.E. - Germ and stromal cell tumors of the gonads and extragonadal germ cell tumor. In: *Pediatric Radiation Oncology*, 2ª ed, New York, Raven Press Ltd, p. 402-414, 1994.
22. Kristensen, G.B.; Baunsgaard, P.; Hessel-dahl, H. - Androblastoma associated with pregnancy in two sisters. Case report. *Br J Obst and Gynaecol*, 91: 592-595, 1984.
23. Munemura, M.; Inoue, S.; Himeno, R.; Ko-yama, N., et al. - Endocrine studies on ova-rian androblastomas. *J Endocrinol Invest*, 7: 615-621, 1984.
24. Wiebe, R.H.; Morris, C.V. - Testosterona/ Androstenedione ratio in the evaluation of women with ovarian androgen excess. *Obst Gynecol*, 61(3): 279-283, 1983.
25. Ortega, J.; Siegel, SE. - Biologic markers in pediatric solid tumors. In Pizzo PA & Poplac DG (ed) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 2ª ed, Philadelphia, JB Lippincott Company, p179-194, 1993.
26. Parham, D.M. - Pediatric Neoplasia. Mor-phology and Biology. Lippincott-Ra-ven Publishers 1996, cap. 12, pag. 389.
27. Young, R.H.; Scully, R. - Pathology of the Female Genital Tract, cap. 19, pág. 607-58, Springer-Verlong-New York.Inc., 3ª ed., 1996.
28. Abrahamsson, G.; Dahlgren, E.; Hahlin, M.; Knutson, F.; Norström, A.; Janson P.O. - In vitro production of cyclic AMP and steroids from an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74: 310-317, 1995.
29. Sabatino, E.H.; Garcia, I.M.; Quintero, H.; Gonzáles, J.G. - Síndrome virilizante pro-du-zido por arrenoblastoma. *Rev. C. Pol. Val*, 11:131-139, 1985
30. Barkan, A.; Cassorla, F.; Loriaux, L.; Mars-hall, J.C. - Pregnancy in a patient with viri-lizing arrhenoblastoma. *Am J. Obstet Gy-necol*, 149(8):909-910, 1984.