

## Tumor de células de Leydig en mujer posmenopáusica

P. MARTÍN, J.A. DÍAZ Y A. CHARRO

*Servicio de Endocrinología Metabolismo y Nutrición.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.*

### LEYDIG CELL TUMOR IN A POSTMENOPAUSAL WOMAN

The sudden development of clinical hirsutism in a post-menopausal woman, with little time since onset, along with other factors such as arterial hypertension, diabetes mellitus, and polycythemia, should lead to suspicion of an excess of androgens, whether exogenous or endogenous. We present a case of virilization in a post-menopausal woman due to androgenic secretion from a hilus cell (Leydig) ovarian tumor. This tumor is highly infrequent, accounting for less than 1% of ovarian tumors, and rarely develops during menopause.

*Key words:* Post-menopause. Leydig tumor cells. Ovaric tumors. Hirsutism.

La aparición de hirsutismo clínico en mujer menopáusica, de manera brusca y con poco tiempo de evolución, junto con otros factores, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, poliglobulia, tiene que hacer pensar en un exceso de andrógenos, exógeno o endógeno. Presentamos un caso de virilización en una mujer menopáusica por un tumor de células del Leydig, secretor de andrógenos. Se trata de una neoplasia muy infrecuente, menos del 1% de los tumores ováricos y de presentación muy rara en la menopausia.

*Palabras clave:* Posmenopausia. Tumor de células de Leydig. Tumores ováricos. Hirsutismo.

### INTRODUCCIÓN

Tras la menopausia, se produce una disminución de los estrógenos y por tanto la contrarregulación que éstos ejercen a los andrógenos, lo que produce un aumento de vello; pero si dicho aumento se produce de manera excesiva y brusca en un corto período, debemos sospechar una producción anómala de andrógenos, ya sea de origen exógeno (fármacos, cremas, etc.) o endógeno (tumores productores de andrógenos). Presentamos un caso de una paciente menopáusica con hirsutismo importante y alopecia de inicio brusco, poliglobulia, diabetes mellitus e hipertensión arterial a la cual se le diagnosticó un tumor de células de Leydig productor de andrógenos.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 61 años que acude a consulta por un cuadro de hirsutismo clínico de 10 meses de evolución. Ex fumadora desde hace 3 años de 20 cigarrillos al día. Presenta como antecedentes personales: hipertensión arterial desde hace 3 años en tratamiento con indapamida y captopril; diabetes mellitus tipo 2 desde hace 3 años en tratamiento con glibenclamida; poliglobulia de 1 año de evolución que ha precisado 3 sangrías en 4 meses; ooforectomía derecha por quiste ovárico de 5-6 cm de diámetro con marcadores negativos (anatomía patológica: cistoadenoma seroso); menopausia a los 52 años, sin recibir terapia hormonal sustitutiva.

En la exploración, presenta un peso de 74 kg (índice de masa corporal = 30 kg/m<sup>2</sup>), presión arterial, 140/90 mmHg, piel seca, alopecia de pre-

Correspondencia: Dra. P. Martín.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico San Carlos.  
Martín Lagos, s/n. 28004 Madrid. España.  
Correo electrónico: joseangeldiaz@mixmail.com

Manuscrito recibido el 22-12-2003; aceptado para su publicación el 15-11-2004.

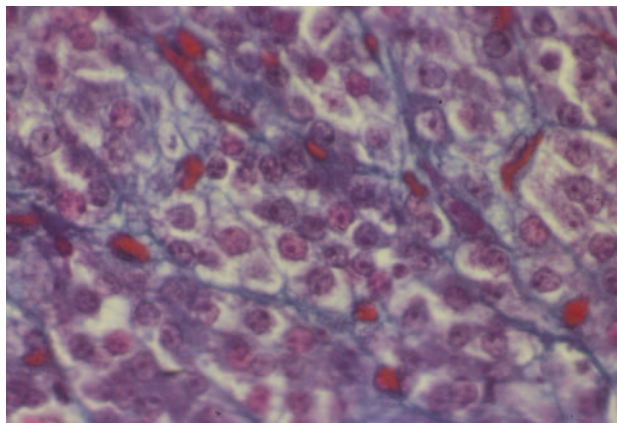


Fig. 1. Anatomía patológica del tumor.

dominio frontotemporal, vello terminal andrógeno dependiente (24 puntos en la escala de Ferriman-Galway) y congestión conjuntival. El resto de la exploración física fue normal.

En la analítica general destaca: 9.000 leucocitos (fórmula normal); hematíes: 5.761.012/l; hemoglobina: 17,3 g/dl; hematocrito: 51,8%; volumen corpuscular medio: 89,9 fl; plaquetas: 269.109/l; glucosa: 124 mg/dl; creatinina: 1,1 mg/dl; ácido úrico: 7 mg/dl; colesterol total: 200 mg/dl; proteínas totales: 6,6 g/dl; calcio: 9,1 mg/dl; fósforo: 3,5 mg/dl; sodio: 138 mEq/l; potasio: 3,8 mEq/l; bilirrubina total: 0,6 mg/dl; GOT: 25 U/l; GPT: 23 U/l; fosfatasa alcalina: 97 U/l; LDH: 307 U/l. Los valores hormonales se expresan en la tabla 1.

Marcadores tumorales: gonadotropina coriónica: 0,1 U/ml (< 10); CEA: 3,55 ng/ml (< 5);  $\alpha$ -fetoproteína: 6 ng/ml (< 10); CA 125: 6,4 U/ml (< 35).

Ecografía ginecológica vaginal: útero atrófico, endometrio lineal, no se observan masas anexiales, ni líquido libre. En la TAC abdominal: glándulas adrenales de morfología y tamaño normales, divertículos en colon y sigma.

### Evolución

A la vista de los datos analíticos, aun cuando las pruebas de imagen no eran concluyentes, se decide la cirugía por la sospecha de tumor de origen ovárico. En el informe quirúrgico se observa un útero normal; no existe anejo derecho y el anejo izquierdo está aumentado de tamaño para una mujer menopáusica por lo que se decide su extirpación. En la anatomía patológica destaca la presencia de un nódulo de superficie blanquecina lisa y brillante de 2 cm. A la sección tiene una zona central amarillenta. En el estudio microscópico (fig. 1) se observa una proliferación de crecimiento nodular, separado por tractos conectivos fibrosos finos. Las células están dispuestas con un patrón en pequeños nidos, bien delimitadas de la cortical ovárica. Células con citoplasma poligonal grande y eosinófilo finamente vacuolado en el que de modo ocasional, se observan acumulaciones eosinófilas intracitoplasmáticas. No se observan cristales de Reinke intracitoplasmáticos. Los núcleos vesiculosos presentan escaso polimorfismo entre ellos y, ocasionalmente, nucléolo prominente. Presenta vascularización de vasos finos y abundante. La inmunohistoquímica es negativa para cromogranina, estrógenos, progesterona y C-erb-B2, y positiva para vi-

TABLA 1. Valores hormonales antes y tras un mes de la cirugía

Valores hormonales	Precirugía	Poscirugía	Referencia
PRL basal (0/30 min)	172/125	75/66	40-470 $\mu$ U/ml
LH basal	4,5	11,6	mU/ml
FSH basal	16,5	41,0	mU/ml
Estradiol basal	77,5	Indetectable	pg/ml
Estrona basal	77,0	23,0	14-230 pg/ml
$\Delta_4$ -androstendiona basal	2,0	1,3	1,7-3,9 ng/ml
Testosterona libre basal	24	1,2	0,3-3,5 pg/ml
DHEA-S basal	97	92,0	85-430 $\mu$ g/dl
17-OH-progesterona basal	5,7	0,2	0,1-0,9 ng/ml
T <sub>4</sub> libre/TSH	0,8/1,4	0,8/0,9	0,7-1,7 ng/dl/ 0,3-4 $\mu$ U/ml

mentina. El diagnóstico histopatológico final es de tumor de células de Leydig.

En las revisiones poscirugía, las concentraciones hormonales se normalizaron (fig. 1) y desapareció tanto el exceso de vello (10 puntos en la escala de Ferriman Galwey) como la poliglobulia (hemoglobina: 14,3 mg/dl y hematocrito del 42%). Al año de la cirugía la paciente continúa con obesidad (índice de masa corporal = 30,4 kg/m<sup>2</sup>) y ha sido necesario mantener el tratamiento hipotensor y los antidiabéticos orales.

### DISCUSIÓN

El tumor de células de Leydig es un tumor muy infrecuente, clasificado como un subgrupo dentro de los androblastomas, que a su vez pertenecen a los tumores de células de cordones sexuales y estroma.

Tienen una prevalencia inferior al 1% y son más frecuentes entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, y son raros en la menopausia y durante la adolescencia. Los androblastomas se clasifican en: tumor de células de Sertoli (no masculinizantes), tumor de células de Sertoli-Leydig (los más frecuentes; el 40% son masculinizantes) y tumor de células de Leydig (los más infrecuentes).

La sospecha clínica comienza normalmente por un cuadro de virilización con un tiempo de evolución muy variable (entre 1 y 32 años) y manifestaciones derivadas del exceso de andrógenos: resistencia a la insulina y como consecuencia diabetes mellitus, hipertensión arterial y poliglobulia.

El crecimiento lento de estos tumores, cuyo tamaño alcanza como media 3 cm, hace muy difícil su localización por técnicas de imagen y, en ocasiones, la única manera de localizarlos es mediante la cateterización de la arteria ovárica o por exploración quirúrgica. Suelen ser unilaterales, y en un 95% de los casos tienen una evolución benigna con menos de un 5% de recurrencias.

El tumor de Leydig tiene como característica patológica la presencia de cristales de Reinke, aunque en-

tre el 50 y el 60% de estos tumores no se localizan. Dentro de este grupo, se dividen en 2: los que proceden de las células de hilio, que son más frecuentes en posmenopáusicas y los que proceden del estroma cortical.

En nuestro caso, nos encontramos ante una paciente menopáusica, con hipertensión arterial y diabetes mellitus, enfermedades muy frecuentes en este grupo de edad. Fue la aparición brusca de vello y la poliglobulia persistente tras el abandono del tabaco, lo que nos alertó de un posible problema hormonal por exceso de andrógenos; hecho que posteriormente se confirmó en la analítica, en la que destacan junto con la elevación de la testosterona libre, las concentraciones normales de DHEA-S, por lo que la sospecha nos dirigía más hacia un tumor de origen ovárico. Con las pruebas de imagen, aunque no se localizó el tumor, sí nos dio una primera clave para descartar un tumor de origen adrenal. Aunque la paciente, por su edad, no pertenecía al grupo de riesgo de este tipo de neoplasias, la sospecha tan alta de un tumor de origen ovárico tanto en la analítica como en la clínica nos llevó a indicar la cirugía, que finalmente nos confirmó el diagnóstico.

Por otra parte, en varias ocasiones los andrógenos se han relacionado con los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, resistencia a la insulina e hipercolesterolemia). La producción tumoral de an-

drógenos, por tanto, puede ser causa de desarrollo de hipertensión arterial y diabetes mellitus, y su extirpación puede conseguir el control de ambas enfermedades. Tras la cirugía, desapareció tanto el hirsutismo como la poliglobulia, y permaneció tanto la hipertensión arterial como la diabetes mellitus; se asumió que la obesidad de nuestra paciente desempeña un papel importante en el desarrollo de ambos factores de riesgo cardiovascular.

#### BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Duun S. Bilateral virilizing hilus (Leydig) cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:76-7.
- Marsiglia I, Grases P, Morreo J. Ovarian hilus cell tumor associated with virilization: report of a case and review of the literature. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1965;25:671-91.
- Shapiro J, Christiana J, Frishman W. Testosterone and other anabolic steroids as cardiovascular drug. *Am J Ther.* 1999;6:167-74.
- Temprano Ferreras JL, Antúnez Plaza P, Lanchares Pérez JJ, Corrales JJ, Mories MT, Burgo RM, et al. Adenoma ovárico de células de Leydig: una rara causa de virilización asociada a factores de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:145-8.
- Yen I, Zeloudek C, Kurman R. Functioning tumors and tumor-like condition of the ovary. En: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1009-15.