

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG OVARIANO EM PACIENTE PÓS-MENOPAUSA: RELATO DE CASO

OVARIAN LEYDIG CELL TUMOR IN A POSTMENOPAUSAL PATIENT: CASE REPORT

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG OVÁRICO EN UNA PACIENTE POSMENOPÁUSICA: INFORME DE UN CASO

Vítor Afonso Favaretto*, Wladimir Pedro Sestito Filho*, Mairto Roberis Geromel**, Ayder Anselmo Gomes Vivi***, Lilian Cristina Correa Bartkevitch Rodrigues****, Dalísio De Santi Neto*****

Resumo

Introdução: O tumor de células de Leydig é uma neoplasia estromal pura do ovário, caracterizada pela produção de hormônios esteroides. As lesões podem ser pequenas e restritas ao ovário, mas podem causar sintomas de hiperandrogenismo e virilização. **Objetivo:** Trata-se de um relato de caso de uma paciente com tumor de células de Leydig ovariano, suas repercussões clínicas e condutas tomadas frente a este caso. **Método:** Estudo observacional e retrospectivo baseado em único caso de tumor de células de Leydig do Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos. As fontes de coleta de dados envolveram os prontuários e laudos de exames fornecidos pelo respectivo serviço. **Resultados:** Mulher de 83 anos foi encaminhada ao serviço de oncologia devido a lesões uterinas em ultrassonografia. Solicitados marcadores tumorais, incluindo CA-125, cuja dosagem seriada se mostrou ascendente. Proposta cirurgia para histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral, que ocorreu sem intercorrências. Exame histopatológico identificou um útero com nódulos intramurais compatíveis com leiomiomas uterinos. No entanto, o ovário direito mostrou a presença de uma neoplasia estromal, medindo cerca de 1,0 x 0,8 cm, composta por células poligonais com citoplasma grande, eosinofílico e granular. O estudo imuno-histoquímico evidenciou que a lesão era positiva para inibina alfa e calretinina e FOXL2 era negativo. Os achados histopatológicos e imuno-histoquímicos em conjunto permitiram o diagnóstico de tumor de células de Leydig do ovário. **Conclusão:** Embora um diagnóstico raro, o tumor de células de Leydig do ovário deve ser um importante diagnóstico diferencial entre as neoplasias ovarianas em mulheres na pós-menopausa.

Palavras-chave: Tumor de Células de Leydig. Neoplasias ovarianas. Patologia cirúrgica.

Abstract

Introduction: Leydig cell tumor is a pure stromal neoplasm of the ovary, characterized by the production of steroid hormones. The lesions can be small and restricted to the ovary, but can cause symptoms of hyperandrogenism and virilization. **Objective:** This is a case report of a patient with ovarian Leydig cell tumor, its clinical repercussions and the procedures taken in this case. **Method:** An observational and retrospective study based on a single case of Leydig cell tumor from the Pathology Department of the Emílio Carlos Hospital. The sources of data collection involved the medical records and examination reports provided by the respective service. **Results:** An 83-year-old woman was referred to an oncology service due to uterine lesions on ultrasound. Tumor markers were requested, including CA-125, whose serial dosage showed an increase. Surgery was proposed for total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, which took place uneventfully. Histopathological examination identified a uterus with intramural nodules compatible with uterine leiomyomas. However, the right ovary showed the presence of a stromal neoplasm, measuring around 1.0 x 0.8 cm, composed of polygonal cells with large, eosinophilic and granular cytoplasm. The immunohistochemical study showed that the lesion was positive for alpha inhibin and calretinin and FOXL2 was negative. The histopathological and immunohistochemical findings together allowed the diagnosis of Leydig cell tumor of the ovary. **Conclusion:** Although a rare diagnosis, ovarian Leydig cell tumor should be an important differential diagnosis among ovarian neoplasms in postmenopausal women.

Keywords: Leydig cell tumor. Ovarian neoplasms. Pathology surgical.

Resumen

Introducción: El tumor de células de Leydig es una neoplasia estromal pura del ovario, caracterizada por la producción de hormonas esteroideas. Las lesiones pueden ser pequeñas y restringidas al ovario, pero pueden causar síntomas de hiperandrogenismo y virilización. **Objetivo:** Este es un reporte de caso de una paciente con tumor de células de Leydig de ovario, sus repercusiones clínicas y las acciones tomadas en este caso. **Método:** Estudio observacional y retrospectivo basado en un único caso de tumor de células de Leydig procedente del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Emílio Carlos. Las fuentes de recogida de datos fueron las historias clínicas y los informes de exploración del respectivo servicio. **Resultados:** Mujer de 83 años fue remitida a servicio de oncología por presentar lesiones uterinas en la ecografía.

* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA/FAMECA), Catanduva-SP. E-mail: vitor.afonsofavaretto@gmail.com

** Técnico em Histopatologia, responsável técnico do Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos, Catanduva-SP.

*** Médico cirurgião oncológico, doutor em Técnicas Operatórias e Cirurgia Experimental pela Universidade Federal de São Paulo, docente nível I das disciplinas de Bases Gerais da Cirurgia e Oncologia do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA/FAMECA), Catanduva-SP.

**** Médica patologista, residência médica em Patologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), docente nível III das disciplinas de Patologia Geral e Patologia Especial do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA/FAMECA), Catanduva-SP.

***** Médico patologista, residência médica em Patologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), docente nível III das disciplinas de Patologia Geral e Patologia Especial do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA/FAMECA), médico assistente do Serviço de Patologia do Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP, e responsável médico do Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos, Catanduva-SP.

Se solicitaron marcadores tumorales, como CA-125, cuyo dosaje seriado mostró un aumento. Se propuso cirugía de histerectomía total y salpingooforectomía bilateral, que se realizó sin incidencias. El examen histopatológico identificó un útero con nódulos intramurales compatibles con leiomiomas uterinos. Sin embargo, el ovario derecho mostraba la presencia de neoplasia estromal, de aproximadamente 1,0 x 0,8 cm, compuesta por células poligonales con citoplasma grande, eosinófilo y granular. El estudio inmunohistoquímico demostró positividad para la alfa inhibina y la calretinina y que la FOXL2 era negativa. Los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos en conjunto permitieron el diagnóstico de tumor de células de Leydig de ovario. Conclusión: Aunque se trata de un diagnóstico infrecuente, el tumor de células de Leydig del ovario debe ser un importante diagnóstico diferencial entre las neoplasias ováricas en mujeres posmenopáusicas.

Palabras clave: Tumor de células de Leydig. Neoplasias ováricas. Patología quirúrgica.

INTRODUÇÃO

O ovário constitui importante órgão relacionado ao desenvolvimento sexual e reprodutivo feminino. As neoplasias ovarianas são tumores que acometem as mulheres em diversas faixas etárias e com comportamentos e graus de agressividade variados. Esse fato se deve, sobretudo, à sua histogênese diversificada das diferentes porções da gônada, como epitélio de superfície, células germinativas, estroma do cordão sexual, além de metástases advindas de outros órgãos e tecidos^{1,2}.

O tumor de células de Leydig consiste em uma neoplasia benigna derivada do grupo de lesões do estroma do cordão sexual, tipo puramente estroma, caracterizado por uma proliferação das células de Leydig produtoras de hormônios esteroides. Em geral, ocorrem em mulheres na pós-menopausa, podendo causar sinais e sintomas relacionados a virilização e outras alterações hormonais. Estima-se que 20% dos tumores de células esteroidais sejam dessa linhagem^{3,4}.

Macroscopicamente, as lesões costumam ser de tamanho pequeno (cerca de até 2,5 cm), com superfície de corte sólida. À histopatologia, são visualizadas células eosinofílicas, com quantidade variável de acúmulos lipídicos e inclusões citoplasmáticas (cristais de Renke). Em geral, tem-se um bom prognóstico para essa neoplasia, devendo-se pesquisar clinicamente por outras alterações orgânicas decorrentes da produção hormonal exacerbada^{5,6}.

OBJETIVOS

O objetivo do estudo consiste em relatar o caso de uma paciente com tumor de células de Leydig ovariano, suas repercussões clínicas e condutas tomadas frente a este caso.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, baseado no relato de caso de uma paciente com tumor de células de Leydig do ovário. Os instrumentos de coleta de dados foram os dados do prontuário e relatórios de exames do paciente, como exames de imagem, laboratoriais e anatomopatológicos.

O projeto de pesquisa foi submetido a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Padre Albino e aprovado sob o parecer nº 5.910.052.

RESULTADOS

Paciente do sexo feminino, 83 anos, encaminhada para o ambulatório de cirurgia oncológica para investigação de sintomas do trato gastrointestinal e lesões uterinas em achado de ultrassonografia. Queixava-se de dor abdominal difusa e em região dorsal, diarreia líquida em grande quantidade, negando presença de muco e sangue em fezes. Apresentava eventuais episódios de sangramento uterino. Referiu, também, que notou perda de peso importante (cerca de 13 kg em 3 meses). Como comorbidades, destacavam-se hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo, depressão e quadro de pancreatite crônica recém-descoberta. No seu histórico cirúrgico, relata ooforoplastia, colecistectomia e apendicectomia. Como antecedentes familiares, tinha um irmão com leucemia e irmã câncer de intestino. Ao exame físico apresentava abdome globoso, distendido e doloroso à palpação difusa, e no momento da consulta, ultrassonografia transvaginal sugerindo miomatose uterina. Foram solicitados exames de colonoscopia e marcadores séricos tumorais, posteriormente seriados (Tabela 1).

Tabela 1 – Resultados de exames bioquímicos seriados

Marcador bioquímico	Referência	06/06/2022	16/08/2022	04/10/2022
CA 19-9	Até 37 U/mL	2	-	2
CA 72-4	< 8,2 U/mL	1,5	-	-
CA-125	Até 35 U/mL	46,5	227	442,5
Amilase	30-110 U/L	152	138	-
Lipase	13-60 U/L	126	68	-

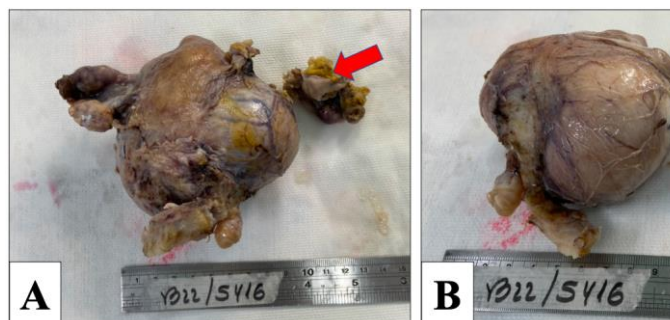
Em retorno após um mês, a paciente trouxe resultados dos exames solicitados. À colonoscopia, presença de doença diverticular acompanhada de preparo inadequado de cólon. Os resultados laboratoriais apresentaram alterações no marcador CA-125, com curva ascendente. Foi solicitada, então, programação cirúrgica para histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral.

A cirurgia foi realizada sem intercorrências. À incisão transubilical mediana, não foi identificada presença de carcinomatose peritoneal ou implantes neoplásicos no abdômen, apenas moderada quantidade de líquido ascítico e presença de bridas em cólon transversal com peritônio e útero de dimensões aumentadas. Em seguida, foi feita a colpotomia e retirada de útero, ovários e tubas uterinas. No fim do ato cirúrgico, realizou-se lavagem exaustiva da cavidade com soro fisiológico e sutura dos planos. Paciente recebeu alta sem intercorrência na evolução pós-operatória.

O produto do ato cirúrgico foi encaminhado para realização de exame anatomopatológico. A peça, contendo útero e anexos bilaterais, media 9,0 x 7,5 x 5,0 cm e pesava 262 gramas (Figura 1). À abertura do útero, observavam-se duas lesões nodulares intramurais, de aspecto fasciculado e com áreas cruentas, medindo 5,0 x 4,0 cm a maior e 4,5 x 4,0 cm a menor. A cavidade uterina encontrava-se comprimida por ambas as lesões. Os anexos direito e esquerdo encontravam-se aderidos ao útero e exibiam aspecto macroscópico usual. Os espécimes foram então processados para análise

microscópica em cortes parafinados e corados por hematoxilina-eosina.

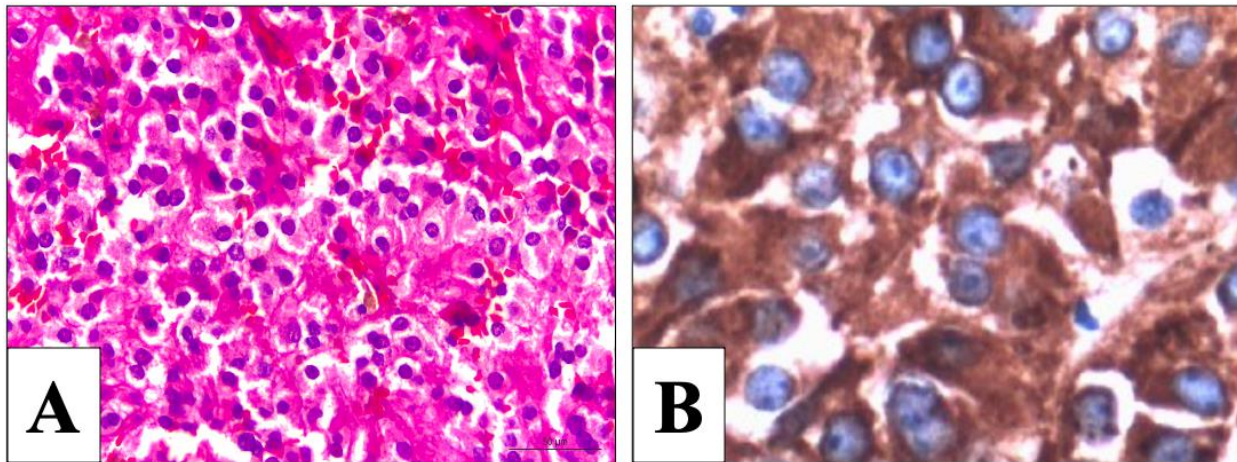
Figura 1 – Espécime cirúrgico fixado em formalina. Útero e anexos bilaterais em vista posterior (A), evidenciando ovário direito (seta) que continha tumor de células de Leydig. Em visão anterolateral (B), útero de dimensões aumentadas e anatomia distorcida devido à presença de leiomiomas.



As lesões uterinas foram classificadas como leiomiomas intramurais. Outros achados uterinos incluíam pólipos endometriais atrofíco-císticos, cervicite crônica moderada inespecífica, pólipos endocervicais e metaplasia escamosa endocervical. Endométrio de padrão atrofíco, sem atipias. As tubas uterinas apresentavam hipotrofia fisiológica bilateral, com arquitetura histológica preservada. Ovário esquerdo com hipotrofia fisiológica e corpos *albicans*.

No entanto, o ovário direito continha neoplasia do estroma sexual, medindo cerca de 1,0 x 0,8 cm nos seus maiores eixos. A neoplasia exibiu aspecto nodular lobulado, composta por células poligonais de citoplasma amplo, eosinofílico e granular, com núcleos arredondados e nucléolos, por vezes, evidentes. As células dispunham-se em ninhos sólidos ou em agrupamentos irregulares, em meio a áreas eosinofílicas anucleadas e estroma vascularizados. Procedeu-se com estudo imuno-histoquímico complementar, que revelou expressão intensa e difusa para alfa-inibina e calretinina, receptor de andrógeno positivo e com negatividade para FOXL2. Os achados histopatológicos, associados ao padrão imuno-histoquímico, foram consistentes, portanto, com tumor de células de Leydig. Não havia critérios de malignidade na amostra examinada (Figura 2).

Figura 2 – Análise histopatológica do tumor (A), demonstrando ninhos de células poligonais, com amplo citoplasma, sugerindo neoplasia do estroma sexual. O estudo imuno-histoquímico para inibina mostrou-se intensamente positivo (B).



DISCUSSÃO

Tumores de células de Leydig são neoplasias raras de células ovarianas esteroidogênicas, em que mais de 75% dos pacientes apresentam sinais de virilização devido à produção excessiva de testosterona (hiperandrogenismo). Outros sintomas como o hiperestrogenismo e sangramento vaginal podem existir. Geralmente, cursam com comportamento benigno, de excelente prognóstico e reversão dos sintomas após tratamento cirúrgico. Apesar da natureza geralmente benigna da neoplasia, exige diagnóstico e tratamento cirúrgico rápidos, com intuito de evitar os efeitos secundários do hiperandrogenismo^{7,8}.

Os sintomas associados ao tumor de células de Leydig são variáveis e incluem dor ou distensão abdominal, mas a apresentação clínica mais notável está associada à atividade hormonal com efeitos virilizantes como hirsutismo, alopecia, clitoromegalia, aumento da libido, engrossamento da voz, alteração da distribuição da gordura corporal, aumento da massa muscular, atrofia das glândulas mamárias e acne pustulosa. Sabe-se que a virilização tem duas fases, sendo a primeira chamada de desfeminização, que seria a perda das características sexuais femininas, e a outra seguinte masculinização. Nos casos de mulheres pré-menopáusicas, a oligomenorreia ou amenorreia é geralmente a primeira manifestação clínica, acompanhada de regressão das mamas e genitália externa, atrofia do útero e de anexos. O diagnóstico pode ser desafiador, pois a produção excessiva de

hormônios requer exclusão de outras causas de hiperandrogenismo, como hiperplasia adrenal, síndrome de Cushing e outras neoplasias que cursam com produção hormonal^{9,10}.

A investigação de pacientes com hiperandrogenismo pós-menopausa segue um caminho investigativo específico. Os tumores de origem ovariana podem ter menos de 1 cm e serem invisíveis pelas técnicas de imagem. Portanto, a coleta combinada de sangue venoso ovariano e adrenal (tendo como diagnóstico diferencial neoplasias desse sítio) é um método útil para determinar o local da secreção de andrógenos. Em alguns casos, o tumor de células de Leydig pode também ser produtor de estrógeno e progesterona¹¹.

Do ponto de vista histopatológico, a neoplasia apresenta crescimento celular difuso ou lobulado. As células possuem padrão epiteloide e são grandes, redondas ou poligonais, com citoplasma eosinofílico abundante ou claro (rico em lipídios). Um aspecto microscópico característico dos tumores de células de Leydig é o agrupamento de núcleos, separados por zonas anucleadas eosinofílicas. Embora os verdadeiros cristais de Reinke tenham sido descritos como característicos desse tumor, eles podem ser muito difíceis de visualizar ou até mesmo estar ausentes¹².

Células de Leydig possuem, em geral, positividade imuno-histoquímica intensa e difusa para calretinina, inibina, MelanA e CD99. A expressão de FOXL2 é comumente negativa, permitindo, assim,

distinção entre tumores de células de Leydig de neoplasias de células luteinizantes ou de células da granulosa (os quais possuem positividade para FOXL2). Embora negativos para EMA, as células de Leydig podem ser positivas para receptores de andrógeno (como no caso relatado)^{12,13}.

CONCLUSÃO

As neoplasias ovarianas consistem em um desafio diagnóstico diário para profissionais da saúde, tendo em vista seu comportamento silencioso em fases iniciais.

Tumores de células de Leydig, embora comportem-se como uma neoplasia ovariana rara, podem acarretar sintomas a nível sistêmico para as pacientes, com desequilíbrios nos eixos hormonais.

13. Jones MW, Harri R, Dabbs DJ, Carter GJ. Immunohistochemical profile of steroid cell tumor of the ovary: a study of 14 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2010; 29(4):315-20. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181c7c977

Envio: 12/02/2024
Aceite: 21/04/2024

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO classification of tumors: female genital tumors. 5ª ed. International Agency for Research on Cancer; 2020. v. 4.
2. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins e Cotran: patologia, bases patológicas das doenças. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
3. Fracasso LB, Silva NM, De Mello TM, Audibert R, Gomez DB, Appel Binda MLM, Magno VA. Tumor de células de Leydig do ovário associado a virilização em paciente na pós-menopausa. *Clin Biomed Res.* 2016; 36(3):172-275. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/64517>
4. Kozan P, Chalasani S, Handelsman DJ, Pike AH, Crawford BA. A Leydig cell tumor of the ovary resulting in extreme hyperandrogenism, erythrocytosis, and recurrent pulmonary embolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(1):12-7. doi: 10.1210/jc.2013-3108
5. Souto SB, Baptista PV, Braga DC, Carvalho D. Ovarian Leydig cell tumor in a post-menopausal patient with severe hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(1):68-75. doi: 10.1590/0004-2730000002461
6. Higuchi A, Tsuji S, Amano T, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Ovarian Leydig cell tumour diagnosis in a postmenopausal woman with uterine bleeding: a case report and literature review. *J Obstet Gynaecol.* 2022; 42(6):2519-21. doi: 10.1080/01443615.2022.2027897.
7. Bužinskienė D, Marčiukaiytė R, Šidlovskā E, Rudaitis V. Ovarian Leydig cell tumor and ovarian hyperthecosis in a postmenopausal woman: a case report and literature review. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(6):1097. doi: 10.3390/medicina59061097
8. Baweja K, Shuster S, Awad S. The use of ovarian vein sampling to lateralize a virilizing Leydig cell ovarian tumor. *AAACE Clin Case Rep.* 2023 Jul 22;9(6):182-185. doi: 10.1016/j.aace.2023.07.003
9. Apelt-Alcalay D, Reyna-Villasmil E. Tumor de células de Leydig puro de ovário en mujer premenopáusica. *Rev Peru Ginecol Obstet [Internet].* 2020 [citado em 07 maio 2023]; 66(2):00014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2257>.
10. Boehnisch M, Lindner U, Salameh T, Gebbert A, Kaltofen L, Krah M, et al. Multilocular pure Leydig cell tumor of ovary, fallopian tube and extraovarian soft tissue. *AAACE Clin Case Rep.* 2019; 5(1):e16-e21. doi: 10.4158/ACCR-2018-0240
11. Schultz KA, Harris AK, Schneider DT, Young RH, Brown J, Gershenson DM, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors. *J Oncol Pract.* 2016; 12(10):940-6. doi: 10.1200/JOP.2016.016261
12. Trecoart A, Donzel M, Alsadoun N, Allias F, Devouassoux-Shisheboran M. Relevance of molecular pathology for the diagnosis of sex cord-stromal tumors of the ovary: a narrative review. *Cancers (Basel).* 2023;15(24):5864. doi: 10.3390/cancers15245864