

TUMOR ESCLEROSANTE ESTROMAL DE OVARIO PRODUCTOR DE ANDRÓGENOS.

Elisabeth La Rotta-Nuñez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. ²Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(2): 95-101

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de tumor esclerosante estromal de ovario productor de andrógenos.

Caso clínico: Paciente femenina de 15 años, estadounidense con ascendentes de origen chino, nuligesta, quien consultó en centro de salud privado de Estados Unidos por presentar hirsutismo progresivo y signos de virilización acompañado de dismenorrea y periodos irregulares. Al examen físico presentaba vello púbico - axilar grueso, vello en el labio superior, acné facial y clítoris aumentado de tamaño. Durante la exploración abdominal se encontró tumoración dura, fija, de superficie lisa, en la región iliaca derecha. Los valores de testosterona total, testosterona libre y androstenediona estaban elevados. La ecografía y la resonancia magnética confirmaron tumor ovárico derecho mixto, sólido-quístico, de contorno irregular. La ecografía Doppler color mostró aumento de la vascularización e índice de resistencia bajo. Durante la intervención quirúrgica se observó lesión sólida mixta de aproximadamente 6 cm en el ovario derecho. Los hallazgos anatomopatológicos confirmaron el diagnóstico de tumor esclerosante estromal de ovario derecho. La paciente evolucionó satisfactoriamente con desaparición progresiva de los signos de hiperandrogenismo y normalización de los valores de testosterona.

Conclusión: El tumor estromal esclerosante es una neoplasia benigna que aparece en mujeres jóvenes en la segunda y tercera décadas de vida. Las pacientes suelen presentar dolor pélvico, masa pélvica palpable o irregularidad menstrual. Generalmente son hormonalmente inactivos y solo existen pocos casos asociados a hiperandrogenismo. Los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos confirman el diagnóstico. Estos tumores son benignos y pueden tratarse con éxito mediante ooforectomía unilateral.

Palabras clave: Tumor estromal esclerosante; andrógenos; neoplasias ováricas, tumores del estroma del cordón sexual gonadal.

ANDROGEN-PRODUCING OVARIAN SCLEROSING STROMAL TUMOR.

ABSTRACT

Objective: To present a case of androgen-producing ovarian sclerosing stromal tumor.

Clinical case: A 15-year-old female patient, American with ancestry of Chinese origin, consulted a private health center in the United States for progressive hirsutism and signs of virilization, accompanied by dysmenorrhea and irregular periods. Physical examination revealed thick pubic-axillary hair, hair on the upper lip, facial acne, and an enlarged clitoris. During the abdominal examination, a hard, fixed, smooth-surfaced tumor was found in the right

Artículo recibido en: septiembre 2022. Aceptado para publicación en: junio 2023.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

iliac region. Total testosterone, free testosterone, and androstenedione values were elevated. Ultrasonography and magnetic resonance imaging confirmed an irregularly contoured, solid-cystic, mixed right ovarian tumor. Color Doppler ultrasound showed increased vascularity and a low resistance index. During surgery, a mixed solid lesion of approximately 6 cm in right ovary was observed. The anatomopathological findings confirmed the diagnosis of right ovarian stromal sclerosing tumor. The patient evolved satisfactorily, with progressive disappearance of the signs of hyperandrogenism and normalization of testosterone values.

Conclusion: Ovarian sex cord tumors are rare neoplasms that represent approximately 8% of primary ovarian neoplasms. A sclerosing stromal tumor is a benign neoplasm that occurs in young women in their second and third decades of life. Patients usually present with pelvic pain, a palpable pelvic mass, or menstrual irregularity. They are usually hormonally inactive, and there are only a few cases associated with hyperandrogenism. Histopathological and immunohistochemical findings confirm the diagnosis. These tumors are benign and can be successfully treated by unilateral oophorectomy.

Key words: Sclerosing stromal tumor; androgen; ovarian neoplasms; gonadal sex cord stromal tumors.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma de los cordones sexuales del ovario representan aproximadamente 8% de todas las neoplasias ováricas primarias, solo se manifiestan en 0,1% de los casos y pueden ser considerados funcionantes o no de acuerdo a sus manifestaciones clínicas¹. Entre estas neoplasias están los tumores esclerosantes estromales que son neoplasias benignas raras. Aproximadamente 80% de los casos ocurren entre la segunda y tercera década de vida². El dolor pélvico y las alteraciones menstruales son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Estos tumores son generalmente inactivos desde el punto de vista hormonal, pero existen algunos informes de casos de hiperandrogenismo y virilización³. Se presenta un caso de tumor esclerosante estromal de ovario productor de andrógenos.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente de 15 años, estadounidense con ascendentes de origen chino, nuligesta, quien consultó en centro de salud privado de Estados Unidos por presentar signos de hirsutismo progresivo y virilización de aproximadamente 10 meses de evolución, junto con dismenorrea y periodos irregulares (35-45 días de duración) desde hacía aproximadamente seis meses. Negaba vómitos, náuseas, anorexia, fiebre y cualquier otra sintomatología. Refería menarquía a los 14

años, acompañado de dismenorrea leve. También negaba uso de tratamiento hormonal, consumo de alcohol, tabaco y drogas ilícitas, además de antecedentes personales y/o familiares de importancia.

Al examen físico la paciente estaba en buenas condiciones generales con evidencia de vello púbico - axilar grueso y aparición de vello en el labio superior y acné facial. El estadio de Tanner era III para las mamas y desarrollo del vello púbico. Durante la exploración abdominal se encontró tumoración dura, fija, de superficie lisa y de bordes mal definidos, de aproximadamente 5 centímetros de diámetro en la región iliaca derecha, sin signos de irritación peritoneal. La exploración ginecológica mostró clítoris aumentado de tamaño (3 x 1,5 centímetros).

La ecografía pélvica reveló tumor ovárico derecho mixto, sólido-quístico, de contorno irregular y aproximadamente 6 centímetros de diámetro, con moderada cantidad de líquido libre en el fondo de saco de Douglas. El útero y el anexo izquierdo tenían apariencia normal (figura 1). La ecografía Doppler color mostró presencia de múltiples vasos en la periferia del tumor con aumento de la vascularización e índice de resistencia bajo. Las imágenes de resonancia magnética demostraron tumor anexial derecho heterogéneo con componentes sólidos isointensos a hipointensos y algunas áreas quísticas hiperintensas, sin signos de adenopatías ni alteraciones en otras estructuras

pélvicas (figura 2). Los valores de gonadotropina coriónica, antígeno carcinoembrionario, CA-125, deshidrogenasa láctica y alfafetoproteína estaban dentro de límites normales.



Fig. 1. Imagen ecográfica del tumor mixto, sólido-quístico en el anexo derecho.



Fig. 2. Imagen axial de resonancia magnética. La flecha señala el tumor anexial derecho de tipo heterogéneo.

Los resultados de las pruebas de laboratorio mostraron los siguientes valores: testosterona total 8 ng/mL (valor normal [VN]: 0,14 - 0,76 ng/mL), testosterona libre 20 pg/mL (VN 0,45 - 2,19 pg/mL), androstenediona 5,3 ng/mL (VN 0,3 - 3,3 ng/mL) y hormona foliculoestimulante 1,2 UI/L (VN 1,7 - 12,5 UI/L). Las concentraciones de prolactina, 17 β -estradiol, tiotropina, corticotropina, cortisol libre, androstenediona, 17OH-

progesterona y dehidroepiandrosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona estaban dentro de límites normales. Las pruebas de hematología, función hepática y renal, perfil de coagulación, electrolitos y examen de orina estaban dentro de límites normales. El diagnóstico presuntivo fue tumor del estroma de los cordones sexuales del ovario derecho. En vista de los hallazgos se decidió programar a la paciente para cirugía.

Durante la intervención quirúrgica se observó una lesión sólida mixta de aproximadamente 6 centímetros en el ovario derecho libre, sin adherencias, acompañada de aproximadamente 200 mL de líquido claro de color amarillo pálido en la cavidad abdomino-pélvica. No se observaron otras alteraciones macroscópicas en el útero, anexo contralateral y cavidad abdomino-pélvica. No se encontraron evidencias de nódulos o ganglios linfáticos en la cavidad peritoneal. La sección congelada informó que la lesión tenía características benignas, sugestiva de tumor del estroma del cordón sexual del ovario derecho. Se realizó ooforosalingectomía derecha. La cirugía concluyó sin complicaciones.

El examen anatomopatológico encontró tumoración del ovario derecho, encapsulada, lisa, brillante, de color blanco-grisácea y firme, que medía 5,5 centímetros de diámetro (figura 3). Al corte, la tumoración tenía áreas sólidas-quísticas de consistencia elástica, sin evidencia de hemorragia o necrosis. La trompa de Falopio derecha estaba normal. La evaluación microscópica demostró un patrón pseudolobular con células que tenían citoplasma vacuolado y núcleos pequeños y oscuros, alternando células fusiformes productoras de colágeno dispuestas en haces junto a acúmulos de células poligonales que contenían lípidos, con zonas de esclerosis, marcada vascularización y heterogeneidad celular que estaban separadas por áreas hipocelulares, formado por fibras colágenas laxas y edematosas (figura 4). En las zonas celulares también se observaron muchos vasos sanguíneos de paredes finas, algunos con ramificaciones. No se observó ninguna atipia citológica y la actividad mitótica era escasa o nula. La tinción inmunohistoquímica mostró positividad

para desmina, CD99, inhibina α y actina muscular lisa y negatividad para citoqueratina, CD10 y AE1/AE3. El índice de Ki67 positivo era menor a 1%. Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico de tumor esclerosante estromal de ovario derecho.

La paciente evolucionó satisfactoriamente y fue dada de alta a los tres días. La evaluación al mes

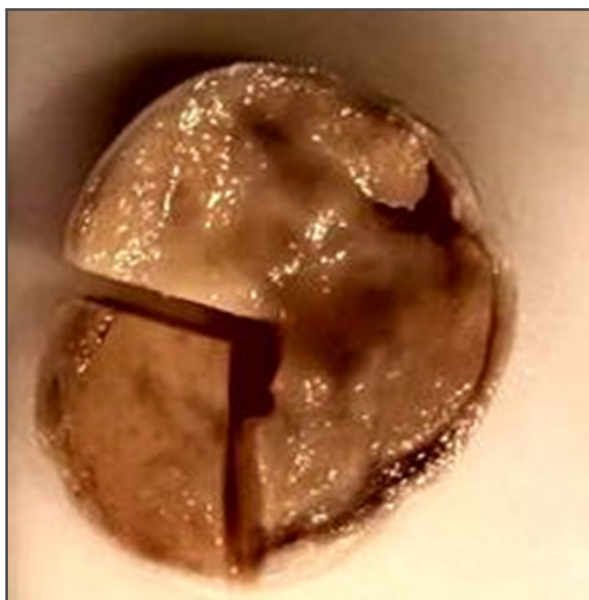


Fig. 3. Imagen macroscópica del tumor esclerosante estromal de ovario derecho.

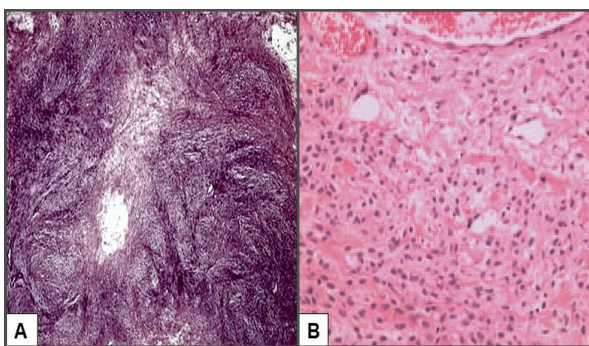


Fig. 4. Imagen microscópica del tumor esclerosante estromal del ovario. A) Áreas sólidas con un patrón de distribución celular pseudolobular rodeado de tejido fibroso edematizado (coloración hematoxilina-eosina, 40X). B) Áreas celulares separadas por colágeno, tejido edematoso y regiones hipocelulares (coloración hematoxilina-eosina, 100X).

siguiente de la cirugía demostró desaparición progresiva de los signos de hiperandrogenismo y normalización de los valores de testosterona. Ha permanecido asintomática luego de 10 meses de seguimiento, sin signos de recidiva.

DISCUSIÓN

Los tumores ováricos son clasificados en epiteliales, de células germinales, del cordón sexual y metastásico según el tipo histológico. Los tumores del estroma del cordón sexual incluyen fibrotecomas, tumores de células de la granulosa, de células de Sertoli-Leydig, de células esteroideas, y esclerosantes estromales⁴. Estos últimos representan sólo 6% de los tumores del cordón sexual y 0,8% de todos los tumores ováricos⁵.

Los tumores esclerosantes estromales son tumoraciones ováricas benignas poco frecuentes, que afectan en forma predominante a mujeres jóvenes (89% de los casos han sido descritos en la segunda y tercera década de vida), en contraste con otros tumores estromales que aparecen más comúnmente durante la quinta y sexta décadas de vida⁶. La etiología es aún desconocida, aunque algunos autores han propuesto que pueden surgir de las células estromales inmaduras pluripotentes en la corteza ovárica⁷. Sin embargo, también pueden derivar de elementos específicos de las células del estroma mioide perifolicular⁸.

La presentación clínica de los tumores esclerosantes estromales de ovario es variable y va desde la ausencia de sintomatología, pasando por alteraciones menstruales y dolor pélvico hasta signos y síntomas secundarios a la compresión de órganos vecinos, como ascitis y dolor abdominal intenso, hasta pubertad precoz e infertilidad². Inicialmente fueron considerados inactivos desde el punto de vista hormonal, pero luego se ha confirmado que pueden producir hormonas esteroideas. Aquellos tumores productores de estrógenos pueden causar alteraciones menstruales, amenorrea e infertilidad^{9,10}. En los casos de amenorrea secundaria sin signos clínicos de hiperandrogenismo es necesario determinar los

valores de hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante, prolactina, hormona estimulante de la tiroides, pues la amenorrea puede ser causada por hiperprolactinemia o patología tiroidea. Si las concentraciones de estas hormonas son normales, es necesario realizar la prueba de progesterona. En caso de que no exista sangrado, el paso siguiente debe ser realizar una estimulación con estrógenos y progesterona para confirmar la normalidad de la función endometrial¹¹.

Existen informes de casos que presentan aumento de la producción de andrógenos séricos que causan virilización, especialmente durante el embarazo, pero en forma más rara en niñas, adolescentes y menopáusicas^{8,12}. Estos efectos androgénicos son extremadamente raros, y hasta la fecha solo han sido notificados 4 casos de tumores de este tipo en India y China^{3,13}. Algunas pacientes pueden complicarse con el síndrome de Gorlin-Goltz o síndrome de Meigs^{8,14}. Al conocimiento de los investigadores, este es uno de los pocos casos de este tumor en una paciente joven con signos de hiperandrogenismo y aumento de las concentraciones de testosterona, sin antecedentes de uso de tratamiento hormonal y sin asociación con el embarazo.

La ecografía convencional es poco útil para el diagnóstico, ya que la tumoración puede tener características similares a los tumores malignos, dando lugar a errores diagnósticos, llevando a cirugías extensas e innecesarias. Sin embargo, la ecografía Doppler color muestra numerosos vasos, con predominio periférico y vascularización prominente de los espacios interquísticos centrales³. La resonancia magnética es más útil para diferenciarlos de tumores ováricos malignos, ya que su principal característica es una lesión con componentes quísticos hiperintensos o sólida, heterogénea, de intensidad de señal intermedia a alta en las imágenes ponderadas en T2¹⁵.

El diagnóstico final del tumor esclerosante estromal de ovario es realizado con el examen anatomopatológico postoperatorio. La lesión aparece como tumoración única, unilateral (71% de los casos afectan el ovario derecho), sólida, quística o mixta, de tamaño variable, con cápsula

lisa e intacta. En la evaluación microscópica, los hallazgos característicos son pseudolobulación con áreas de células fusiformes productoras de colágeno y células redondas u ovoides que contienen lípidos y mitosis ocasionales, fibrosis interlobular prominente y una red vascular prominente³. Los cambios escleróticos, vasculares y edematosos del estroma son específicos de estos tumores, debido a la producción local de factores de permeabilidad y crecimiento vascular¹⁶. La tinción inmunohistoquímica es positiva en forma predominante para actina del músculo liso, inhibina y vimentina, lo que sugiere el origen estromal. También se ha informado la positividad a calcitonina, CD34 y α -glutación S-transferasa, lo cual permite diferenciarlos de otros tumores. El CD34 tiñe el endotelio de la arquitectura vascular, a menudo dilatada y ramificada, diferenciándolo del tecoma y fibroma. La positividad α -glutación S-transferasa de las células dispersas es útil para diferenciarlos de tecomas (tinción difusa) y fibromas (sin tinción). Además, las áreas celulares y edematosas son positivas para el factor de crecimiento endotelial vascular¹⁵. En este caso, la distribución pseudolobular, las células con lípidos en el citoplasma y la inmunotinción positiva para desmina, CD99, inhibina α y actina muscular lisa, permitieron confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial incluye tumor de Krukenberg, fibroma, tecoma y tumores de células de la granulosa ovárica. El tumor de Krukenberg está caracterizado por células similares en anillo de sello y figuras mitóticas patológicas. La mayoría son bilaterales y, en algunos casos, producen síntomas gastrointestinales. Además, carecen de la estructura pseudolobular con células mucinosas con mayor atipia nuclear y actividad mitótica. Los fibromas y tecomas poseen algunas características similares al tumor esclerosante estromal, pero carecen de estructuras pseudolobulares. Los tumores de células de la granulosa aparecen comúnmente en mujeres perimenopáusicas o menopáusicas. La morfología microscópica es diversa, con surcos nucleares comunes y cuerpos de Call-Exner³.

La resección quirúrgica del tumor es el único tratamiento y suele tener excelente pronóstico con marcada reversión de las concentraciones

hormonales y sus efectos^{3,15}. En este caso luego de la cirugía las concentraciones de testosterona regresaron a valores normales luego de un mes de la cirugía, lo que indicaba la actividad androgénica del tumor. Es necesario considerar la posibilidad de los tumores estromales esclerosantes en mujeres jóvenes con masa ovárica, ya que todos los informes indican que son tumores benignos y pueden ser tratados con enucleación u ooforectomía unilateral. No obstante, existen pocos estudios sobre seguimiento a largo plazo y los efectos sobre la fertilidad después de la cirugía. Cuando existen manifestaciones de hiperandrogenismo o virilización, debe considerarse esta posibilidad diagnóstica, por lo que es necesario prestar atención a la salud física y mental de las pacientes¹⁵. En este caso se decidió realizar solo ooforosalingectomía derecha para extirpar el tumor, llevando a normalización de los valores de testosterona y regreso progresivo de las manifestaciones de hiperandrogenismo.

Algunos autores han propuesto que los análogos de hormona liberadora de gonadotropina podrían utilizarse en algunos casos. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que apoye este tratamiento¹³.

CONCLUSIÓN

Los tumores esclerosantes estromales de ovario deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las masas ováricas heterogéneas unilaterales en pacientes jóvenes. Las características clínicas e histológicas particulares deben considerarse al momento del diagnóstico diferencial ante una tumoración sólida de ovario, con signos de hiperandrogenismo, para realizar un diagnóstico y manejo oportuno. El único tratamiento es la resección quirúrgica. Sin embargo, no existen pautas específicas para el manejo de estos tumores por su baja frecuencia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bairwa S, Satarkar RN, Kalhan S, Garg S, Sangwaiya A, Singh P. Sclerosing stromal tumor: A rare ovarian neoplasm. *Iran J Pathol* 2017;12:402-405.
2. Özdemir Ö, Atalay C, Şen E, Özhamam E. Sclerosing stromal tumour of the ovary in a postmenopausal woman presenting with virilization *J Exp Ther Oncol*. 2016;11:213-216.
3. Chen Q, Chen YH, Tang HY, Shen YM, Tan X. Sclerosing stromal tumor of the ovary with masculinization, Meig's syndrome and CA125 elevation in an adolescent girl: A case report. *World J Clin Cases* 2020;8:6364-6372. doi: 10.12998/wjcc.v8.i24.6364.
4. Della Corte L, Mercorio A, Serafino P, Viciglione F, Palumbo M, De Angelis MC, Borgo M, Buonfantino C, Tesorone M, Bifulco G, Giampaolino P. The challenging management of borderline ovarian tumors (BOTs) in women of childbearing age. *Front Surg* 2022;9:973034. doi: 10.3389/fsurg.2022.973034.
5. Al Harbi R, McNeish IA, El-Bahrawy M. Ovarian sex cord-stromal tumors: an update on clinical features, molecular changes, and management. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:161-168. doi: 10.1136/ijgc-2020-002018.
6. Kadiroğulları P, Seçkin KD. Sclerosing stromal tumor: a rare ovarian neoplasm. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2022;23:68-70. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2021.0097.
7. Goebel EA, McCluggage WG, Walsh JC. Mitotically active sclerosing stromal tumor of the ovary: Report of a case series with parallels to mitotically active cellular fibroma. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:549-553. doi: 10.1097/PGP.0000000000000292.
8. Grechi G, Clemente N, Tozzi A, Ciavattini A. Laparoscopic treatment of sclerosing stromal tumor of the ovary in a woman with Gorlin-Goltz syndrome: A case report and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:892-5. doi: 10.1016/j.jmig.2015.03.002.
9. Khan S, Singh V, Khan ID, Panda S. Sclerosing stromal cell tumor of ovary. *Med J Armed Forces India* 2018;74:386-389. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.09.007.
10. Duke DS, Yoo EY, Newton C, Schwartz MZ. A rare cause of vaginal bleeding in a 7-month-old female infant. *J Pediatr Surg* 2008;43:E1-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.05.
11. Momtahan M, Akbarzadeh-Jahromi M, Najib FS, Namazi N. Different presentations of five rare cases of sclerosing stromal tumor of the ovary. *Indian J Surg Oncol* 2018;9:581-584. doi: 10.1007/s13193-018-0776-0.
12. Yen E, Deen M, Marshall I. Youngest reported patient presenting with an androgen producing sclerosing stromal ovarian tumor. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:e121-4. doi: 10.1016/j.jpag.2013.09.007.
13. Nguyen M, Soumit N, Waheed A, Sees J, Azhar E. A rare case of sclerosing stromal tumor of the ovary presenting in pregnancy: A diagnostic dilemma on presentation. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019;2019:3927971. doi: 10.1155/2019/3927971.
14. Tian T, Zhu Q, Chen W, Wang S, Sui W, Wu J. CT findings of sclerosing stromal tumor of the ovary: A report of two

cases and review of the literature. *Oncol Lett* 2016;11:3817-3820. doi: 10.3892/ol.2016.4441.

15. Naidu A, Chung B, Simon M, Marshall I. Bilateral sclerosing stromal ovarian tumor in an adolescent. *Case Rep Radiol* 2015;2015:271394. doi: 10.1155/2015/271394.