










Página del residente

Tumor de células de Leydig del ovario como causa de hiperandrogenismo en mujer posmenopáusica: caso clínico y breve revisión de la literatura

Paula A. Chacón Jaramillo ^{1,2}, Daniel Osorio ³, Sofía Arias-Correal ^{1,2}, Mauricio Álvarez ⁴,
Manuel Cabrera ⁵, María C. Luna España ^{1,2}, Oswaldo Rincón ⁴, Isaac Guzmán ⁴

¹Hospital Militar Central (HOMIL), Bogotá, Colombia

²Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

³Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

⁴Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Central (HOMIL), Bogotá, Colombia

⁵Servicio de Patología, Hospital Militar Central (HOMIL), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Chacón Jaramillo PA, Osorio D, Arias-Correal S, Álvarez M, Cabrera M, Luna España MC, Rincón O, et al. Tumor de células de Leydig del ovario como causa de hiperandrogenismo en mujer posmenopáusica: caso clínico y breve revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e850. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.850>

Recibido: 16/Septiembre/2023

Aceptado: 01/Febrero/2024

Publicado: 27/Febrero/2024

Resumen

Introducción: los tumores de ovario productores de andrógenos corresponden al 0,1-0,8% de las causas de hiperandrogenismo clínico en mujeres. Los tumores de células de Leydig representan entre el 5% y el 8% de los tumores de ovario, que generalmente son benignos y unilaterales; entre el 7% y el 18% presentan como síntoma principal hirsutismo y son causa de hiperandrogenismo y virilización en mujeres posmenopáusicas.


Objetivo: presentar un caso de virilización femenina secundario a tumor de células de Leydig del ovario; guiar al lector a través de la discusión de las deferentes etiologías de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas y resumir en un algoritmo el abordaje diagnóstico de pacientes con hiperandrogenismo.

Presentación del caso: se presenta el caso de una mujer posmenopáusica con cuadro de hirsutismo y alopecia androgénica de un año de evolución, niveles de testosterona marcadamente elevados y resonancia nuclear magnética (RNM) pélvica que reporta una masa en la región anexial derecha. Es llevada a salpingooforectomía bilateral con reporte de tumor maligno de células de Leydig, estadio IA. Posterior a la resección se resuelve el hiperandrogenismo bioquímico y mejoran el hirsutismo y la alopecia.

Discusión: se discute la manera de abordar a las pacientes posmenopáusicas con evidencia de hiperandrogenismo según el algoritmo creado.

Destacados

- Se propone un algoritmo de diagnóstico de mujeres con hiperandrogenismo que puede ayudar a los especialistas de Endocrinología, así como a los especialistas de dermatología.
- Los tumores ováricos productores de andrógenos, a pesar de ser poco frecuentes, deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo. El grupo etario, el tiempo de evolución, el tipo del andrógeno predominante y el nivel de elevación de andrógenos son elementos que direccionan el estudio hacia una probable etiología benigna o tumoral, lo cual discutimos en la revisión de la literatura que se realizó en el artículo.

 **Correspondencia:** Paula A. Chacón Jaramillo, transversal 3c #49-02, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.
Correo-e: pchaconjaramillo@gmail.com

Conclusión: es importante realizar una investigación meticulosa de los posibles diagnósticos diferenciales, al tener en cuenta que los signos de hiperandrogenismo de rápida instauración deben alertar sobre la posibilidad de una neoplasia productora de andrógenos.

Palabras claves: hiperandrogenismo, posmenopausia, tumor de células de Leydig, ovario, virilismo, hirsutismo, alopecia.

- Se recalca la importancia de realizar una investigación meticulosa de los posibles diagnósticos diferenciales en el hiperandrogenismo y hacer hincapié en que los signos de hiperandrogenismo de rápida instauración deben alertar sobre la posibilidad de una neoplasia productora de andrógenos.

Leydig cell ovarian tumor as a cause of hyperandrogenism in a postmenopausal woman: Case report and brief literature review

Abstract

Background: Androgen-producing ovarian tumors correspond to 0.1 – 0.8% of the causes of clinical hyperandrogenism in women. Leydig cell tumors represent 5 – 8% of ovarian tumors, they are usually benign and unilateral, 7 – 18% of the patients present hirsutism as the main symptom and are a cause of hyperandrogenism and virilization in postmenopausal women.

Purpose: To present a case of female virilization secondary to ovarian Leydig cell tumor, to guide the reader through a discussion of the different etiologies of hyperandrogenism in postmenopausal women, and to summarize in an algorithm the diagnostic approach in patients with hyperandrogenism.

Case presentation: We present the case of a postmenopausal woman with with a one-year history of hirsutism and androgenic alopecia, associated to significantly elevated levels of testosterone and a pelvic magnetic resonance imaging (MRI) reporting a mass in the right adnexal region. A bilateral salpingo-oophorectomy was performed, and the pathology exam reported a malignant Leydig cell tumor stage IA. After surgical resection, the biochemical hyperandrogenism resolved and the hirsutism and alopecia improved.

Discussion: We discuss the approach of a post-menopausal woman with hyperandrogenism following the diagnostic algorithm we created.

Conclusion: In rapidly developing hyperandrogenism it is important to investigate the different possibilities of diagnosis, keeping in mind that signs of rapidly developing hyperandrogenism should alert of an androgen-producing neoplasm.

Keywords: Hyperandrogenism, Postmenopause, Leydig Cell Tumor, Ovary, Virilism, Hirsutism, alopecia.

Highlights

- We propose a diagnostic algorithm for women with hyperandrogenism that can be helpful for endocrinology specialists as well as dermatology specialists.
- We would like to emphasize that androgen-producing ovarian tumors, despite being rare, should be considered in the differential diagnosis of hyperandrogenism. The age group, the time of evolution, the type of predominant androgen and the increase level of androgens are elements that guide the study towards a probable benign or tumoral etiology, which we discuss in a brief review of the literature that was carried out in the article.
- We emphasize the importance of a careful investigation of the possible differential diagnoses in hyperandrogenism and highlight that signs of rapid onset hyperandrogenism should alert about the possibility of an androgen-producing neoplasm.

Introducción

Se presenta el caso de una mujer posmenopáusica con cuadro de hirsutismo y alopecia androgénica de un año de evolución, con niveles de testosterona marcadamente elevados y ocasionados por una neoplasia ovárica maligna de células de Leydig. Se sabe que los tumores de ovario productores de andrógenos corresponden

al 0,1–0,8% de las causas de hiperandrogenismo clínico en mujeres y que los tumores de células de Leydig representan entre el 5% y el 8% de los tumores de ovario, los cuales son generalmente benignos y unilaterales, de estos entre el 7% y el 18% presentan como síntoma principal hirsutismo y son causa de hiperandrogenismo y virilización en mujeres posmenopáusicas (1, 2).

La presencia de signos de hiperandrogenismo y virilización en la mujer posmenopáusica deben alertar sobre la posibilidad de una neoplasia con producción de andrógenos y se deben considerar diversos diagnósticos diferenciales a evaluar, siguiendo un algoritmo diagnóstico basado en la historia clínica, el grupo etario, el nivel de andrógenos y los hallazgos paraclínicos e imagenológicos (2).

Además, dado que existen varios diagnósticos diferenciales de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas, es importante tener una guía para abordar a estas pacientes, por lo que en este

artículo se hace una discusión al respecto y se propone un algoritmo para el abordaje diagnóstico de pacientes con hiperandrogenismo.

Presentación del caso

Paciente femenina de 67 años, ama de casa, remitida a la consulta de Endocrinología por cuadro clínico de aproximadamente 12 meses de evolución consistente en hirsutismo con aparición de vello en mentón, espalda y abdomen (Ferriman-Gallwey 18 puntos), asociado a alopecia (figura 1) y sensación subjetiva de aumento de la temperatura corporal.



A.

B.

Figuras 1. **1A.** se observa miniaturización del pelo en la región frontal y retroceso de línea de implantación capilar. **1B.** En la región cervical se observan varios pelos negros solitarios, algunas pápulas eritematosas escoriadas y comedones cerrados.

Fuente: elaboración propia.

Como antecedentes patológicos, la paciente presenta hipertensión arterial desde los 50 años en manejo con losartán de 100 mg al día y taquiarritmia cardiaca en manejo con metoprolol de 50 mg al día. Tiene antecedente quirúrgico de histerectomía sin ooforectomía a los 37 años y resección de meningioma en ángulo pontocerebeloso a los 63 años. Adicionalmente,

tiene antecedente familiar de un tumor testicular en el hermano, del cual no se tienen datos adicionales. No hubo antecedentes adicionales de importancia.

Se encontraron niveles de testosterona total y libre marcadamente elevados y androstenediona elevada con DHEA-S normal (tabla 1).

Tabla 1. Valores de hormonas en el tiempo

	01/21	11/21	01/22	Cirugía en julio del 2022	10/22	
Testosterona total ng/ml (0,66–0,82 ng/ml)			2,21			0,41
Testosterona libre pg/ml (0,5–3,9 pg/ml)	9,8	5,1				1,2
Androstenediona ng/ml (0–3 ng/ml)			13,4			1,3
DHEA-S ng/ml (1,3–10,2 ng/ml)			2,8			
FSH mUI/ml (25,8–134,8 mUI/ml)		55				
LH mUI/ml (7,7–58,5 mUI/ml)		33				
TSH uUI/ml (0,27–4,2 uUI/ml)		1,9				

Notas aclaratorias: en fecha: mes y año. Se registran los valores en el tiempo y la fecha de la cirugía. DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato, FSH: hormona foliculoestimulante, LH: hormona luteinizante y TSH: hormona estimulante del tiroides.

Fuente: elaboración propia.

Ante la sospecha de una neoplasia ovárica productora de andrógenos se realizó una ecografía pélvica transvaginal donde no se evidencia lesión, y una resonancia magnética de abdomen y pelvis donde se evidencia una masa en la región anexial derecha, sospechosa de neoplasia de 25 × 25 mm O-RADS 4.

Se realizan estudios de extensión, donde en la resonancia de cerebro se observan cambios asociados a la resección de meningioma, TAC de tórax con nódulos pulmonares inespecíficos y marcadores tumorales negativos (antígeno carcinoembrionario, CA 125 y CA 19–9). La paciente es llevada a salpingooforectomía bilateral, con hallazgos intraoperatorios de un ovario derecho hipervascularizado y aumentado de tamaño en 4 cm. La patología reportó un tumor maligno de ovario derecho tipo células de Leydig puro estadio IA (figura 2), donde el anexo izquierdo con parénquima ovárico fue reportado sin hallazgos de malignidad.

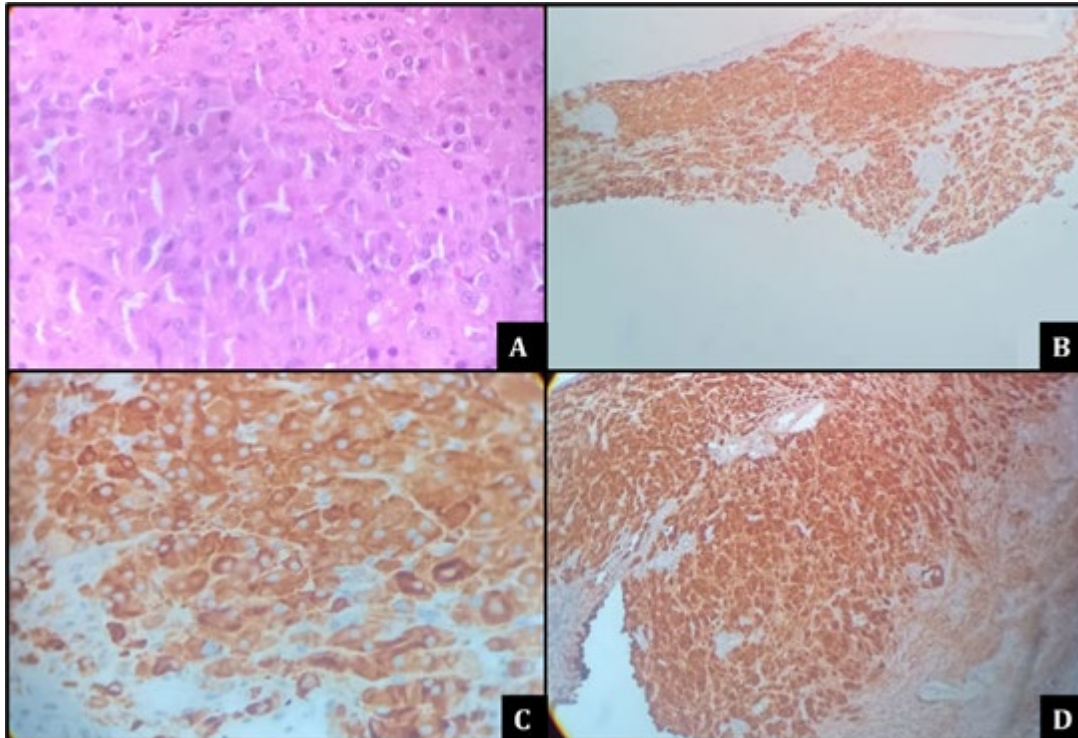
Después de la cirugía se documentó la disminución de los valores de testosterona, así

como una mejoría clínica del hirsutismo y la alopecia (tabla 1).

Discusión

El hiperandrogenismo se define como un estado de exceso de producción de andrógenos en mujeres, originado en las glándulas suprarrenales u ovarios.

En la posmenopausia este puede estar asociado a múltiples condiciones, por lo que se debe considerar el empeoramiento de trastornos hiperandrogénicos previamente no diagnosticados como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la hiperplasia suprarrenal congénita o la hipertecosis ovárica, además, se deben tener en cuenta las endocrinopatías por exceso de otras hormonas como síndrome de Cushing, hiperprolactinemia y acromegalia, así como también las causas iatrogénicas por administración de glucocorticoides, andrógenos, antiepilépticos y otros trastornos como la anovulación hiperandrogénica inducida por



Figuras 2: 2A. Tumor de células de Leydig hematoxilina y eosina, 2B. Técnica de inmunohistoquímica para inhibina 10X, 2C. Técnica de inmunohistoquímica para inhibina 40X y 2D. Técnica de inmunohistoquímica para calretinina 10X.

Fuente: elaboración propia.

obesidad y, de manera importante, se debe considerar la presencia de tumores adrenales u ováricos productores de andrógenos, siendo la hipertecosis ovárica (HO) y los tumores de ovario virilizantes (TOV) las dos causas más importantes de exceso de andrógenos ováricos en mujeres posmenopáusicas (1-3).

El hiperandrogenismo se puede manifestar con alopecia androgénica, hirsutismo, acné, clitoromegalia, aumento de la masa muscular, cambios de la voz y disminución del tamaño de los senos (1). La historia del paciente sobre el inicio y el desarrollo de los síntomas siempre debe ser una guía para una investigación adicional (2). El inicio tardío (> 35 años) y el desarrollo rápido de síntomas virilizantes sugieren un tumor productor de hormonas (4), mientras que la aparición lenta de síntomas virilizantes en una mujer perimenopáusica o posmenopáusica es típico de hipertecosis ovárica; diferente a si aparecen de forma temprana, progresan

lentamente y son de leves a moderados, ya que nos sugerirían un síndrome de ovario poliquístico (SOP) no diagnosticado en la premenopausia u otro trastorno endocrino (1, 2, 5, 6).

La paciente descrita presentó una historia de 12 meses de aparición de hirsutismo, con un puntaje de escala de Ferriman-Gallwey de 18 puntos, valor que se considera elevado en población colombiana (7), y alopecia androgénica de patrón masculino, por lo que las causas tumorales fueron la primera sospecha diagnóstica.

En cuanto el hiperandrogenismo no tumoral en mujeres posmenopáusicas, hablamos primero de hipertecosis ovárica, ya que probablemente sea la segunda causa más frecuente de hiperandrogenismo en este grupo de edad (6). La afección se describe a menudo como una forma extrema de SOP, sin embargo, no existe evidencia clara de un vínculo entre ellos (6). En la hipertecosis se sospecha que las gonadotropinas elevadas contribuyen con la producción

aumentada de estrógenos y andrógenos por inducción de hiperplasia estromal ovárica (8), por lo que estas mujeres, a menudo, corren el riesgo de sufrir hiperplasia y carcinoma endometrial y complicaciones metabólicas de la diabetes tipo 2 e hiperlipidemia. Asimismo, en la mayoría de los pacientes se produce resistencia grave a la insulina e hiperinsulinemia, los cuales aumentarán la producción de andrógenos ováricos y provocarán marcas en la piel, obesidad central y acantosis nigricans (3), además, progresará hacia síntomas virilizantes que incluyen hirsutismo severo, alopecia androgénica, voz más grave, atrofia mamaria y clitoromegalia, donde los ovarios están claramente agrandados bilateralmente con un volumen de hasta 10 cm³ (3, 6).

Dado que actualmente no se dispone de criterios definidos para el SOP en mujeres posmenopáusicas, el diagnóstico de SOP en este grupo no está definido (9) y al no tener criterios específicos para diagnosticar el SOP después de la menopausia, la guía de práctica clínica de la Endocrine Society ha sugerido que el diagnóstico de SOP en una mujer posmenopáusica puede basarse en antecedentes de oligo/amenorrea, hiperandrogenismo durante los años reproductivos, aumento de peso o síndrome metabólico y dificultad para concebir un hijo, y sugerir un SOP premenopáusico no diagnosticado (10).

Por otro lado, los casos de hiperandrogenismo inducido por la obesidad se caracterizan por tener ciclos menstruales normales durante toda la vida, pero tienen antecedentes de peso progresivo, a menudo con embarazos sucesivos sin retorno al peso inicial. A partir de un determinado umbral de peso (diferente para cada individuo), el ciclo menstrual se vuelve irregular con el desarrollo de signos hiperandrogénicos (4), pero no existe una relación elevada de LH/hormona estimulante del folículo (FSH) que se observa con frecuencia en el SOP, además, los ovarios suelen ser quísticos (3).

Tanto la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) clásica (rara) como la no clásica (más común) deben considerarse diferenciales del hiperandrogenismo posmenopáusico, especialmente en personas con antecedentes familiares de pubarquia temprana, baja estatura y ciertos orígenes étnicos (3).

Las mujeres con CAH no clásica generalmente son diagnosticadas más tarde en la vida debido a síntomas leves de exceso de andrógenos, como hirsutismo, trastornos menstruales e infertilidad. Al igual que el SOP, la CAH no se asocia con síntomas virilizantes y también puede tener hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, pero se diferencian en que la gravedad del hiperandrogenismo aumenta en mujeres posmenopáusicas a diferencia del SOP, en el que el hiperandrogenismo mejora con la edad (6).

Asimismo, algunos fármacos pueden provocar hiperandrogenismo iatrogénico, entre ellos, la suplementación con testosterona o DHEA-S para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, y la deficiencia de andrógenos puede causar hiperandrogenismo. De la misma manera, se describe con ácido valproico, el cual estimula directamente la biosíntesis de andrógenos ováricos (3, 4).

Las principales endocrinopatías por considerar en mujeres posmenopáusicas que pueden provocar exceso de andrógenos son el síndrome de Cushing, la hiperprolactinemia y la acromegalia. La mitad de los pacientes con síndrome de Cushing pueden tener hirsutismo por exceso de andrógenos suprarrenales; el hipercortisolismo también se correlaciona con un aumento de andrógenos libres, probablemente debido a una disminución de la SHBG (6).

En cuanto al hiperandrogenismo tumoral en mujeres posmenopáusicas, este puede ser de origen suprarrenal u ovárico. Es importante recalcar que puede haber una superposición considerable en los síntomas hiperandrogénicos y virilizantes entre la hipertecosis y las causas tumorales, pero el hiperandrogenismo posmenopáusico grave que tiene un inicio rápido generalmente apunta hacia un proceso neoplásico (4), donde estas mujeres tienen evidencia de virilización debido a los altos niveles de andrógenos circulantes. Así:

- Los tumores que producen andrógenos en las glándulas suprarrenales son menos frecuentes que los tumores en los ovarios y suelen afectar principalmente a mujeres en la etapa de perimenopausia o posmenopausia (3, 6). Además, la tasa de aparición de estos tumores es de 1 a 2

casos por cada millón de habitantes al año (3). Por su parte, los adenomas benignos de las glándulas suprarrenales suelen ser pequeños (2 a 2,5 cm) y comprenden tanto los no secretorios, también conocidos como incidentalomas, como los secretores, de los cuales los últimos pueden causar hiperandrogenismo (6). En contraste, los carcinomas adrenocorticales generalmente son grandes (4 a 21 cm) y tienden a ser tumores altamente malignos, cerca del 25% de los casos presentan síntomas graves de hiperandrogenismo e hipercortisolismo que conducen a la virilización (3, 6). En general, los tumores suprarrenales se visualizan fácilmente mediante tomografía computarizada o resonancia magnética (3, 6).

- Los tumores de ovario son una causa poco común de hiperandrogenismo y los tipos que se presentan con hiperandrogenismo incluyen tecomas de ovario, luteoma estromal, tumores de células de Sertoli, tumores de células de Leydig y tumores de células esteroides no especificados de otra manera (11).
- Los tumores de Sertoli-Leydig representan el 0,5% de todos los tumores de ovario y aproximadamente una cuarta parte se presentan después de la menopausia (2), donde los tumores de células puras de Leydig secretan andrógenos, mientras que las células puras de Sertoli secretan estrógenos (4) y tanto los tumores de células de Sertoli como los de Leydig suelen ser de tamaño relativamente grande, unilaterales y confinados al ovario al momento del diagnóstico (4) y rara vez son malignos, aunque esto depende del grado de diferenciación en el momento del diagnóstico, pero pueden presentar una recurrencia temprana después de la resección (12). El diagnóstico preciso de los tumores de ovario virilizantes suele ser un desafío porque pueden ser demasiado

pequeños para detectarlos mediante imágenes (12).

En la paciente descrita, dados sus síntomas de virilización de rápido desarrollo, se sospechó de una neoplasia ovárica productora de andrógenos, por lo que se realizó una ecografía pélvica transvaginal, sin embargo, no se evidencia lesión, por lo que se solicitó una resonancia magnética de abdomen y pelvis donde sí se evidencia una masa en la región anexial derecha, sospechosa de neoplasia de 25 × 25 mm O-RADS 4.

Dado lo anterior y al tener en cuenta que existen varios diagnósticos diferenciales de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas, el andrógeno predominante puede ser una guía en la etiología del hiperandrogenismo (figura 3). Así, la testosterona y la DHEA-S son las principales pruebas hormonales que se miden (13) y si el nivel de testosterona es inferior a 150 ng/dl, se deben comprobar las pruebas de función tiroidea, el nivel de prolactina, acromegalia, el nivel de 17-hidroxiprogesterona y se deben considerar pruebas para detectar el síndrome de Cushing, ya que estos niveles nos indican una etiología no tumoral (figura 3) (3, 4, 13-16).

Por el contrario, los niveles de testosterona total mayores a 150 ng/dl o de dos veces el límite superior normal son sugestivos de origen tumoral y deben alertar para la realización de estudios adicionales (figura 3) (2, 11). En estos casos se recomienda la medición de DHEA-S para descartar el origen adrenal del hiperandrogenismo (17), donde los valores menores de 700 mcg/dl sugieren una causa ovárica y los niveles por encima de 700 mcg/dl sugieren un origen neoplásico adrenal, por lo que se recomienda la realización de imágenes tanto en mujeres premenopáusicas y en mujeres posmenopáusicas, y al ser inferiores los valores normales de DHEA-S se debe sospechar con valores inferiores (figura 3) (2, 3), incluso algunos estudios consideran en mujeres posmenopáusicas valores desde 184 mcg/dl (11). En el caso descrito se encontró un predominio de producción de testosterona, en nivel sugestivo de neoplasia y no presentó elevación de DHEA-S.

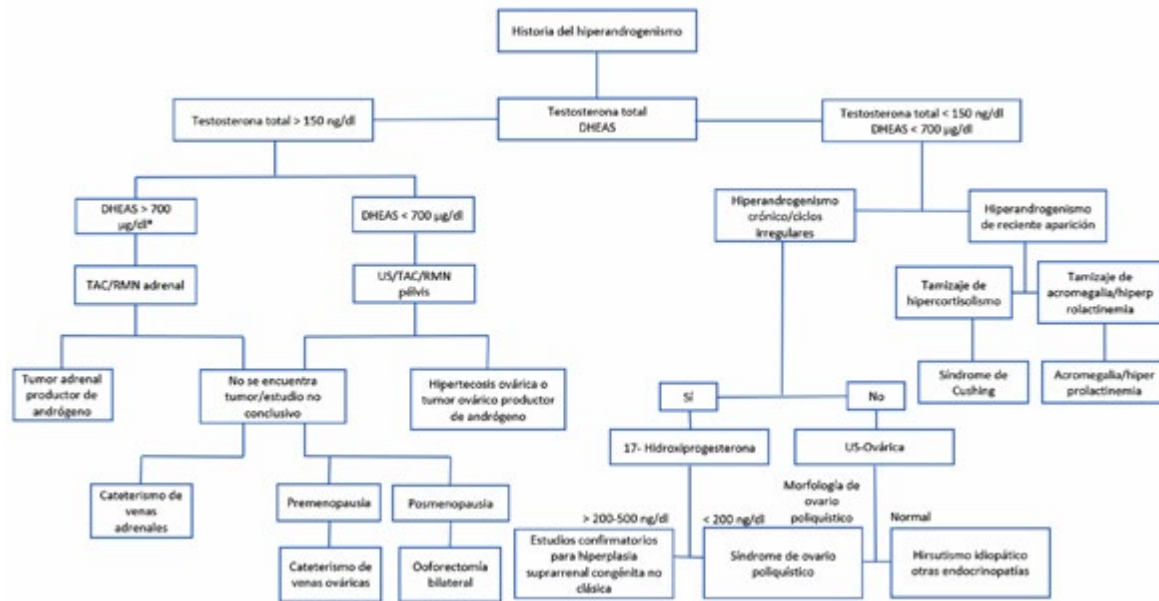


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de mujeres con hiperandrogenismo

Notas aclaratorias: *en mujeres posmenopáusicas, considerar imágenes si DHEA-S > a niveles normales en caso de que la clínica lo amerite.

Fuente: elaboración propia.

Al considerar lo anterior, el predominio de testosterona sugiere que es de origen ovárico y el predominio de DHEA-S sugiere origen adrenal. Ante la sospecha de tumores ováricos, la ecografía transvaginal es la imagen de elección, seguida por resonancia nuclear magnética y tomografía de pelvis cuando no se documenta lesión, aunque estas imágenes pueden no ser suficientes en lesiones de menor tamaño (12, 18). En pacientes con alta sospecha de neoplasia de ovario y que no se encuentra lesión por imágenes convencionales, se debe considerar la realización de cateterismo de venas ováricas en mujeres premenopáusicas y la ooforectomía bilateral en mujeres posmenopáusicas; aunque en la paciente descrita se encontró una masa en la región anexial derecha sospechosa de neoplasia en la resonancia magnética de abdomen y pelvis, por lo que fue llevada a salpingooforectomía bilateral confirmando la malignidad (5).

En pacientes con sospecha de origen adrenal por predominio de producción de DHEA-S, se debe realizar la tomografía con protocolo suprarrenal o resonancia nuclear magnética de

glándula suprarrenal en búsqueda de lesión a este nivel.

En la mujer promedio se produce alrededor del 0,1–0,4 mg al día de testosterona, siendo este producto del tejido ovárico, las glándulas suprarrenales y como resultado del metabolismo de prohormonas de forma periférica en un 25%, 25% y 50%, respectivamente (19). Por otro lado, la DHEA-S se produce principalmente en la glándula suprarrenal, siendo esta responsable del 50% de los niveles circulantes, dejando a la producción ovárica y al metabolismo periférico como culpables del restante 20% y 30%, respectivamente (20). El hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas debe interpretarse en el contexto de que tanto los andrógenos suprarrenales como los ováricos disminuyen con la edad en las mujeres y se debe tener en cuenta que otros laboratorios se encuentran disponibles para esclarecer el diagnóstico diferencial en varios escenarios clínicos.

Al tener en cuenta lo anterior y dado que el diagnóstico diferencial de hiperandrogenismo es un reto que implica evaluación de múltiples

variables como la edad de la paciente, el grupo etario, los hallazgos al examen físico, los niveles séricos de andrógenos y las imágenes indicadas, requiriendo incluso en algunos casos de cateterismo venoso adrenal u ovárico, hemos realizado un algoritmo diagnóstico para la toma de decisiones basado en la evidencia disponible. Este algoritmo diagnóstico y terapéutico es innovador porque da un paso a paso de los estudios que debe realizar el médico, así como la conducta quirúrgica o médica en caso de ser necesario, facilitando la toma de decisiones en la práctica clínica.

El tratamiento de los tumores de células de Leydig en ovario no es universal y no cuenta con recomendaciones específicas, sin embargo, en series de caso y revisiones de la literatura disponibles se considera el manejo quirúrgico como el abordaje principal en la mayoría de los casos (21, 22). En la literatura se encontraron cuatro casos reportados en población colombiana de mujeres con tumores de células de Leydig junto con 11 casos reportados fuera de Colombia, todos estos intervenidos quirúrgicamente y con pronóstico favorable de hasta 60 meses en un caso en particular (tabla 2) (23, 24).

Tabla 2. Características y tratamientos de pacientes reportados en la literatura con tumor de células de Leydig

Caso	Edad (años)	Manifestación clínica	Tamaño por imagen	Patología	Seguimiento
Caso actual	67	Hirsutismo, alopecia	RNM: ovario derecho con lesión sólida de 2,5 cm	Tumor de células de Leydig no hiliar	Libre de enfermedad a 3 meses
(23)	25	Polimenorrea	NA	Pequeños agregados de células de Leydig maduras. El diagnóstico fue: tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario, moderadamente diferenciado	Libre de enfermedad a 36 meses
(22)	44	Amenorrea, acné, hirsutismo, clitoromegalia	Ecografía transvaginal: lesión sólida en el ovario derecho de 2 cm	Tumor de células de Leydig	Libre de enfermedad a 60 meses
(22)	31	Oligomenorrea, hirsutismo, acné, agravamiento de la voz	TAC: lesión sólida en ovario derecho de 3 cm	Tumor de células de Sertoli-Leydig bien diferenciado, sin elementos heterólogos ni patrón retiforme	Libre de enfermedad a 2 meses
(24)	37	Oligomenorrea, hirsutismo, acné	Ecografía pélvica: masa en ovario izquierdo de 7,6 cm	Tumor de células esteroideas	No disponible
(21)	21	Oligomenorrea	RNM: ovario derecho con lesión sólida de 7,5 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 12 meses
(21)	28	Infertilidad	RNM: ovario izquierdo con lesión sólida de 3,1 cm	Tumor moderadamente diferenciado	Libre de enfermedad a 15 meses

(21)	63	Oligomenorrea	RNM: ovario derecho con lesión sólida de 2,3 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 12 meses
(21)	16	Dolor abdominal	TAC: ovario izquierdo con lesión heterogénea de 27 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 24 meses
(21)	59	Masa palpable	TAC: ovario izquierdo con lesión sólida de 4,4 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 4 meses
(21)	16	Oligomenorrea	TAC: ovario derecho lesión heterogénea de 24,5 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 24 meses
(21)	28	Oligomenorrea	RNM: ovario derecho con lesión sólida de 3,1 cm	Tumor moderadamente diferenciado	No disponible
(28)	17	Dolor pélvico crónico, oligomenorrea, hirsutismo	RNM: ovario derecho con lesión de 10,8 cm × 8,7 cm.	Tumor moderadamente diferenciado de células de Sertoli-Leydig	Libre de enfermedad a 3 años de seguimiento
(29)	11	Hirsutismo, masa palpable	Ecografía pélvica: ovario izquierdo con masa de 8,8 cm × 6,2 cm.	Tumor moderadamente diferenciado de células Sertoli-Leydig sin elementos heterólogos	Progresión a tumor pobremente diferenciado de células de Sertoli-Leydig a los 29 meses
(30)	24	Oligomenorrea, dolor abdominal, hirsutismo	TAC: masa pélvica quística de 24 cm × 12 cm	Tumor de células de Leydig con moderada atipia y aumento en actividad mitótica	Progresión a dos meses con metástasis retroperitoneal
(31)	65	Hirsutismo, alopecia	RNM: dos lesiones en ovarios bilaterales: masa izquierda de 1,9 cm × 1,9 cm y masa derecha de 2,1 cm × 2,6 cm.	Ovario izquierdo: tumor bien diferenciado de células de Leydig con trabéculas o patrón pseudotubular separado por septos de colágeno. Ovario derecho: no disponible.	No disponible

Fuente: elaboración propia.

En cuanto al tratamiento del hiperandrogenismo, como se expuso en el caso, se debe tratar la causa subyacente y respecto a los signos y síntomas generados, como en el caso de la paciente quien presentaba acné papulopustuloso leve, alopecia androgénica e hirsutismo, están descrito dos objetivos principales: identificar y tratar quirúrgicamente la virilización grave y disminuir cualquier síntoma/signo percibido de hiperandrogenismo (5).

El tratamiento farmacológico se enfoca en la producción y la acción de andrógenos y concomitantemente se podría considerar en pacientes con hirsutismo, métodos directos de depilación como la electrolisis o la fotodepilación, los cuales están indicados para aquellas con pelo blanco o rubio y pelo castaño rojizo, castaño o negro respectivamente (25).

Se debe alentar a las mujeres obesas a perder peso mediante ejercicio y dieta, ya que esto da lugar a una disminución de la testosterona libre, una reducción de la insulina sérica, un aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y una mejoría en la fertilidad (26).

De la misma manera, el tratamiento farmacológico recomendado en mujeres posmenopáusicas con hirsutismo incluye antiandrógenos como la espironolactona o la flutamida (4, 13) y aunque no está disponible en Estados Unidos, el acetato de ciproterona se receta comúnmente en Europa (4, 13), y la metformina como sensibilizador de la insulina podría considerarse en mujeres con niveles de $A1C > 5 \times 7$ (4, 13).

No se recomienda usar análogos de GnRH excepto en mujeres con formas graves de hiperandrogenemia (como hipertecosis ovárica o tumores ováricos si el paciente no es candidato a cirugía), sin embargo, los resultados disponibles con respecto a esta terapia han sido inconsistentes, variando de mejoras mínimas a importantes (25, 26).

Por último, se ha hablado de manejo tópico con eflornitina, un antiprotozoario aprobado por la FDA para el hirsutismo facial en mujeres adultas. La eflornitina, al inhibir irreversiblemente la ornitina descarboxilasa que cataliza el paso limitante de la tasa de síntesis de poliaminas

foliculares, genera adecuados resultados a las seis u ocho semanas de manejo, sin embargo, si se interrumpe el tratamiento se puede presentar recaída de la sintomatología (25, 26).

Conclusiones

Los tumores ováricos productores de andrógenos son poco frecuentes, pero se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo. El grupo etario, el tiempo de evolución, el tipo de andrógeno predominante y el nivel de elevación de andrógenos son elementos que direccionan el estudio hacia una probable etiología benigna o tumoral, y es importante realizar una investigación meticulosa de los posibles diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta que los signos de hiperandrogenismo de rápida instauración deben alertar sobre la posibilidad de una neoplasia productora de andrógenos.

Contribución de los autores

Paula Andrea Chacón Jaramillo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y escritura del borrador original; Sofía Arias-Correal: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y escritura del borrador original; Daniel Osorio: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y escritura del borrador original; Mauricio Álvarez: conceptualización, análisis formal, escritura, correcciones del arbitraje y de edición, supervisión, validación y visualización; Manuel Cabrera: conceptualización, validación y visualización; María C. Luna España: conceptualización, escritura y correcciones del arbitraje y de edición; Oswaldo Rincón: conceptualización, validación y visualización; Isaac Guzmán: conceptualización, validación y visualización.

Implicaciones éticas

Los autores manifiestan que no hay implicaciones éticas para considerar y cuentan con el consentimiento informado de la paciente y con el aval del comité de ética institucional para la publicación.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores confirman que no hay conflictos de interés.

Referencias

- [1] Schmidt TH, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol*. 2015 oct.;73(4):672–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.026>
- [2] Kostakis EK, Gkioni LN, Macut D, Mastorakos G. Androgens in Menopausal Women: Not Only Polycystic Ovary Syndrome. *Front Horm Res*. 2019;53:135–61. <https://doi.org/10.1159/000494909>
- [3] Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism. *Climacteric*. 2022;25(2):109–117. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1915273>
- [4] Zaman A, Rothman MS. Postmenopausal Hyperandrogenism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 mzo.;50(1):97–111. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.12.002>
- [5] Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am*. 2021 nov.;105(6):1099–116. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.008>
- [6] Hirschberg AL. Approach to Investigation of Hyperandrogenism in a Postmenopausal Woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 nov. 21;108(5):1243–53. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac673>
- [7] Ríos X, Vergara JI, Wandurraga EA, Rey JJ. Clinical assessment of body hair in Colombian women: determining the cutoff score that defines hirsutism. *Biomédica*. 2013 sept. 1;33(3):370–9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1428>
- [8] Krug E, Berga SL. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet Gynecol*. 2002 my.;99(5 parte 2):893–7. <https://doi.org/10.1097/00006250-200205001-00009>
- [9] Shah D, Bansal S. Polycystic ovaries – beyond menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2014 abr.;17(2):109–15. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.828687>
- [10] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 dic.;98(12):4565–92. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
- [11] Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 ag.;97(2):174–86. <https://doi.org/10.1111/cen.14710>
- [12] Mourinho Bala N, Aragüés JM, Guerra S, Brito D, Valadas C. Ovarian Leydig Cell Tumor: Cause of Virilization in a Postmenopausal Woman. *Am J Case Rep*. 2021 ag. 27;22:e933126. <https://doi.org/10.12659/AJCR.933126>
- [13] Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(2):160–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x>
- [14] Tirgar-Tabari S, Sharbatdaran M, Manafi-Afkham S, Montazeri M. Hyperprolactinemia and Hirsutism in Patients Without Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Trichology*. 2016;8(3):130–4. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.188998>
- [15] Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. [Hyperprolactinemia and hypophyseal hypothyroidism as cofactors in hirsutism and androgen-induced alopecia in women]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 1991 mzo.;42(3):168–72.

- [16] Jain R, Dutta D, Shivaprasad K, Maisnam I, Ghosh S, Mukhopadhyay S, et al. Acromegaly presenting as hirsutism: Uncommon sinister aetiology of a common clinical sign. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 dic.;16(supl. 2):S297-9. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104066>
- [17] Franks S. The investigation and management of hirsutism. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2012 jul. 1;38(3):182-6. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2011-100175>
- [18] Mendonça F, Souto S, Magalhães D, Portugal R, Coelho AR, Fernandes AS, et al. Hyperandrogenism, oligomenorrhea, and erythrocytosis caused by an ovarian Leydig cell tumor: A case report. *Clin Case Rep.* 2021 my.;9(5):e04001. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4001>
- [19] Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril.* 2002 abr.;77(supl. 4):S3-5. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02985-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02985-0)
- [20] Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol.* 1999 dic.;13(6):394-400. <https://doi.org/10.3109/09513599909167586>
- [21] Xu Q, Zou Y, Zhang XF. Sertoli-Leydig cell tumors of ovary: A case series. *Medicine (Baltimore).* 2018 oct.;97(42):e12865. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012865>
- [22] Madariaga LA, Araujo QM, Gil MM, Rendón PG, Pareja FR. Tumores virilizantes del ovario: presentación de dos casos manejados mediante cirugía por monopuerto. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015 abr.;80(2):156-60. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262015000200010>
- [23] Antón-Badiola I, Álvarez-Álvarez C, Ortiz-Rey JA, Miguel-Frayle P, Iglesias-Rodríguez B, Fernández-Pérez G, et al. Tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario con extenso componente heterólogo intestinal y elevación de alfa-fetoproteína. *Clín Investig Ginecol Obstet.* 2004 en. 1;31(7):259-62. [https://doi.org/10.1016/S0210-573X\(04\)77344-X](https://doi.org/10.1016/S0210-573X(04)77344-X)
- [24] Escobar C, Ceballos G, Correa LA. Virilización por un tumor de ovario de células esteroideas. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica.* 2012;20(3):274-7.
- [25] Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 abr. 1;103(4):1233-57. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241>
- [26] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 abr. 28;2015(4):CD010334. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010334.pub2>
- [27] Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, Isidori AM, Hanson JA, Dacie JE, et al. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 jul.;59(1):34-43. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01792.x>
- [28] Khalloufi C, Joudar I, Kanas A, Benhessou M, Ennachit M, El Kerroumi M. Ovarian Sertoli-Leydig tumor: A tricky tumor case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023 abr.;105:108043. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108043>
- [29] Gómez-Peñaloza C, Cañavera-Constantino A, Aristi-Urista G. Bilateral, metachronic ovarian Sertoli-Leydig cell tumour in an 11-year-old patient: A case report. *Rev Méd Hosp Gen México.* 2018 jul. 1;81(3):139-45. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2017.03.008>
- [30] Arafat H, Khaldy M, Abu Munshar A, Zughayer A. Hirsutism as the initial presentation of malignant ovarian Leydig cell tumor: A case report. *Clin Case Rep.* 2023 oct.;11(10):e7915. <https://doi.org/10.1002/ccr3.7915>

[31] Bužinskienė D, Marčiukaitytė R, Šidlovskā E, Rudaitis V. Ovarian Leydig Cell Tumor and Ovarian Hyperthecosis in a

Postmenopausal Woman: A Case Report and Literature Review. *Med Kaunas Lith.* 2023 jun. 6;59(6):1097.