

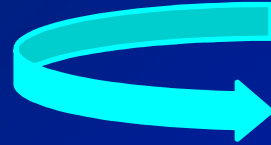


Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

TUMORE OVARICO A CELLULE DI SERTOLI-LEYDIG: Presentazione di un caso clinico

Viene inviata alla nostra attenzione, dagli ambulatori della Clinica Medica
3° , una ragazza di 15 anni

Peso 49 kg
Altezza 155 cm



**sospetto tecoma
ovarico sinistro**

Anamnesi familiare:

- Paziente adottata

Anamnesi fisiologica:

- Nega allergie note a farmaci, iodio e lattice.
- Nega fumo. Mai assunto E/P.
- Alvo e diuresi regolari
- Nega terapia continuativa in atto

Anamnesi patologica:

- Nega interventi chirurgici o patologie di rilievo
- Riferisce ricoveri ripetuti durante l'infanzia per infezioni delle vie respiratorie

Menarca il 06/12/2006

Ultima mestruazione il 06/12/2006



**amenorrea secondaria da più
di 2 anni**

Paziente Virgo
PARA 0000

ESAME OBIETTIVO:

La paziente presenta marcati segni di iperandrogenismo:

- irsutismo
- abbassamento del tono della voce
- acne e seborrea
- riduzione del volume mammario
- alla visita ginecologica si reperta ipertrofia del clitoride

**Postura, atteggiamento e
abbigliamento
tipicamente maschili !**

Esami ematochimici e strumentali eseguiti c/o altra sede:

- in data 30/09/2008: - dosaggio ormonale di

✓ progesterone	→ 1.25 ng/ml	fase follicolare	0.2-1.4
		fase luteinica	3.3-26
✓ estradiolo	→ 51 pg/ml	fase follicolare	11- 165
		fase luteinica	33-196
✓ FSH	→ 4.3 UI/L	fase follicolare	2-11
		picco ovulatorio	5-21
		fase luteinica	1-8
✓ LH	→ 7.2 UI/L	fase follicolare	1-25
		picco ovulatorio	25-127
		fase luteinica	1-30
✓ DHEAS	→ 120 µg/dl	v.n.	72.3-456.4



✓ testosterone libero →

29.2 pg/ml

v.n. 0.5-3.5

- In data 30/09/2008: - dosaggio markers tumorali

✓ Ca 19.9 → 24.6 U/ml
✓ Ca 125 → 14.9 U/ml
✓ α fetoproteina → 3,6 ng/ml

} **Valori normali**

- In data 10/10/2008: - Ecografia surreni

✓ reni in sede, di dimensioni, contorni ed ecostruttura regolari con conservato spessore del parenchima. Non dilatazioni delle cavità calico-pieliche. Non evidenziate immagini patologiche nei distretti surrenalici.



negativa

Approfondimenti eseguiti c/o gli ambulatori della Clinica Medica 3°

In data 10/12/2008:

- **test di stimolo** per valutazione dell'asse ipotalamo - ipofisi
 - ✓ GNRH test per LH e FSH



Test x valutare la risposta dell'ipofisi allo stimolo con GNRH in termini di produzione di gonadotropine (FSH e LH)

Test negativo

(l'ipofisi risponde allo stimolo aumentando la produzione di FSH e LH)



Il valore di LH basale è leggermente elevato considerando l'amenorrea

LH	0'(basale)	13,1 U/L	v.n. f. foll 1.8-11
			v.n. f. ovul 15,6-79
			v.n. f. lut 0.7-20
	15'	36,1 U/L	
	30'	40,9 U/L	
	60'	36,1 U/L	
	120'	33,1 U/L	
FSH	0' (basale)	6.7 U/L	v.n. f. foll 3-12
			v.n. f. ovul 8-22
			v.n. f. lut 2-12
	15'	8.7 U/L	
	30'	10.1 U/L	
	60'	10.3 U/L	
	90'	11.1 U/L	

**AMENORREA
IPERANDROGENISMO**



TESTOSTERONE LIBERO 29,2 pg/ml

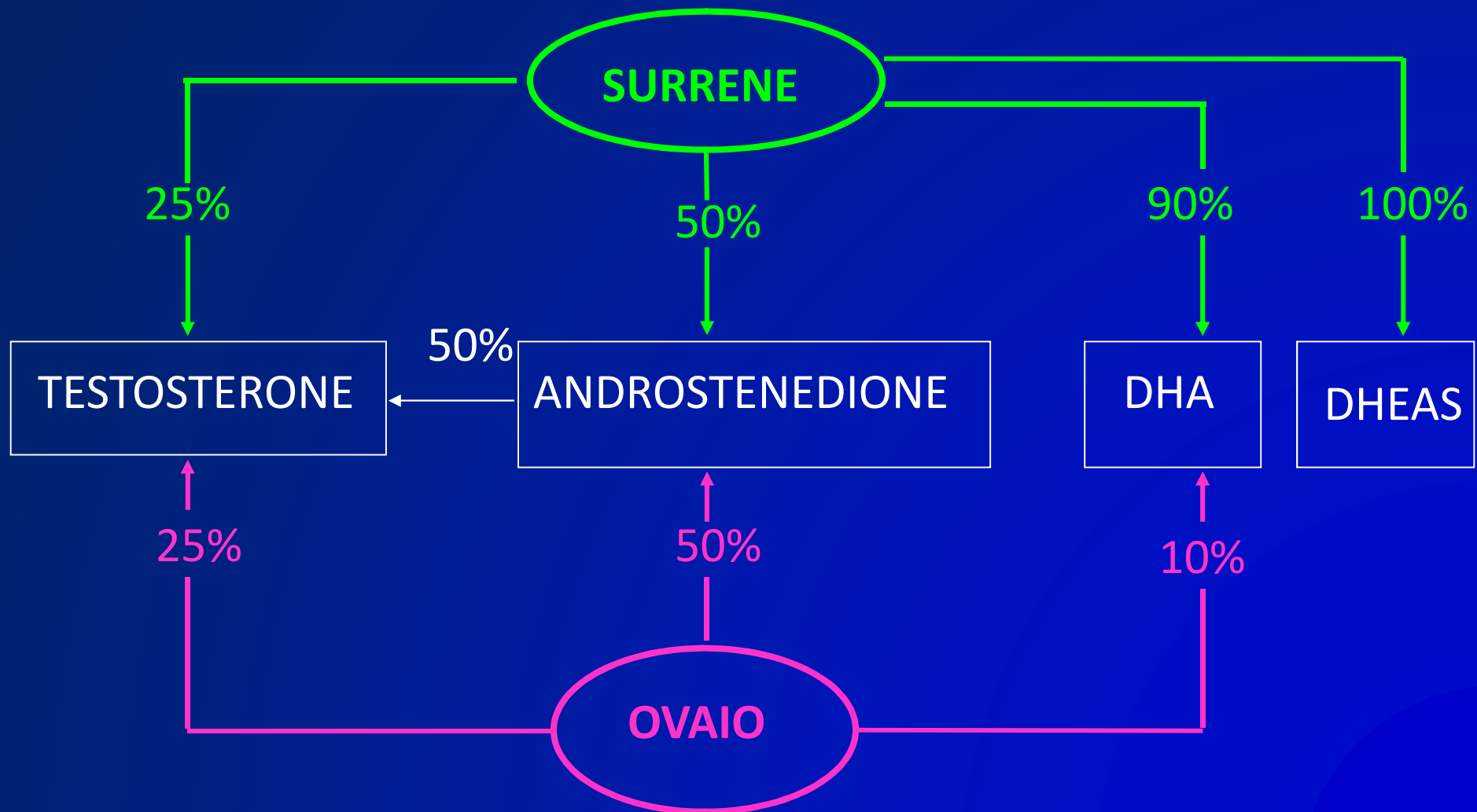
**ORIGINE
OVARICA**

oppure

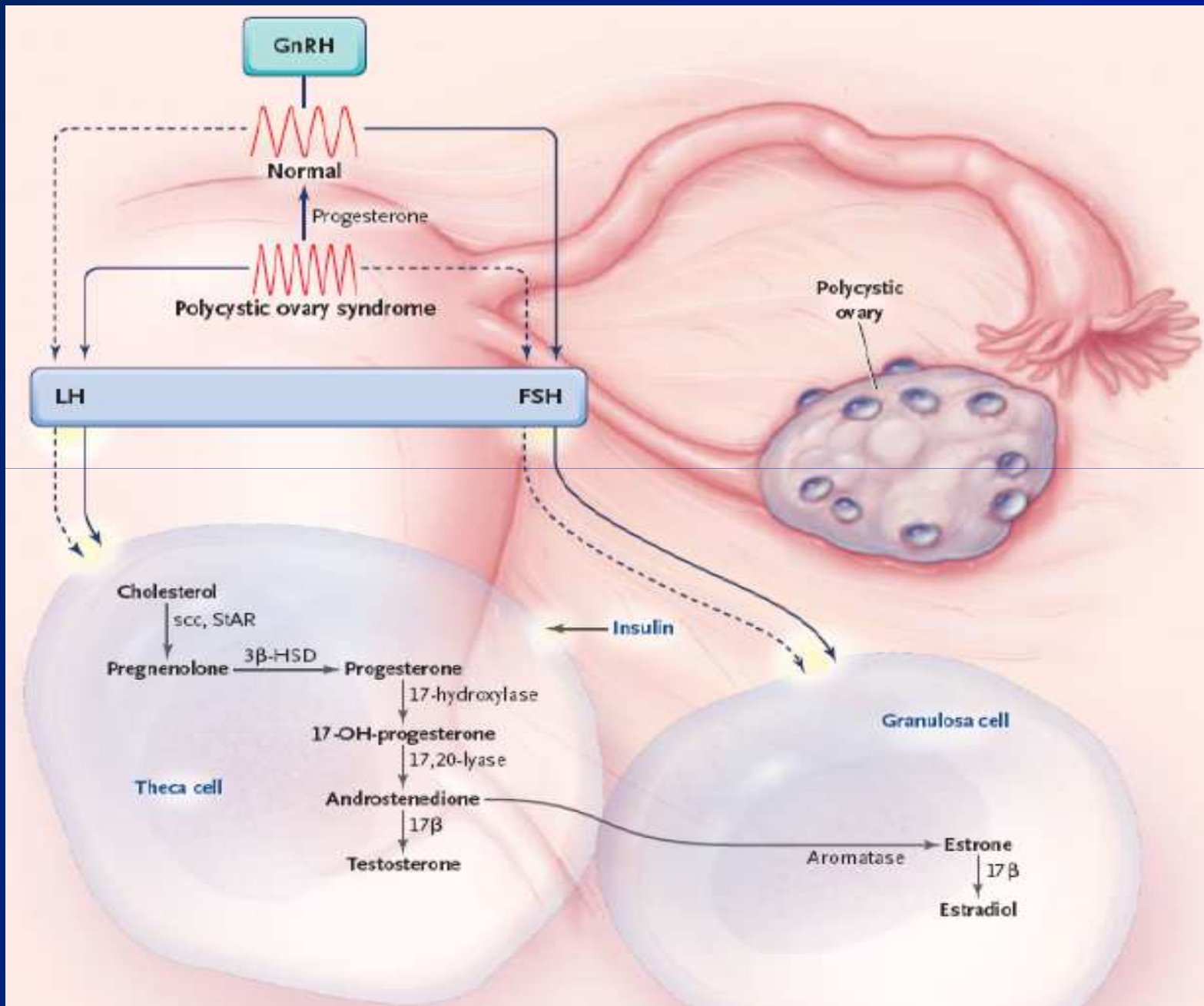
**ORIGINE
SURRENALICA**



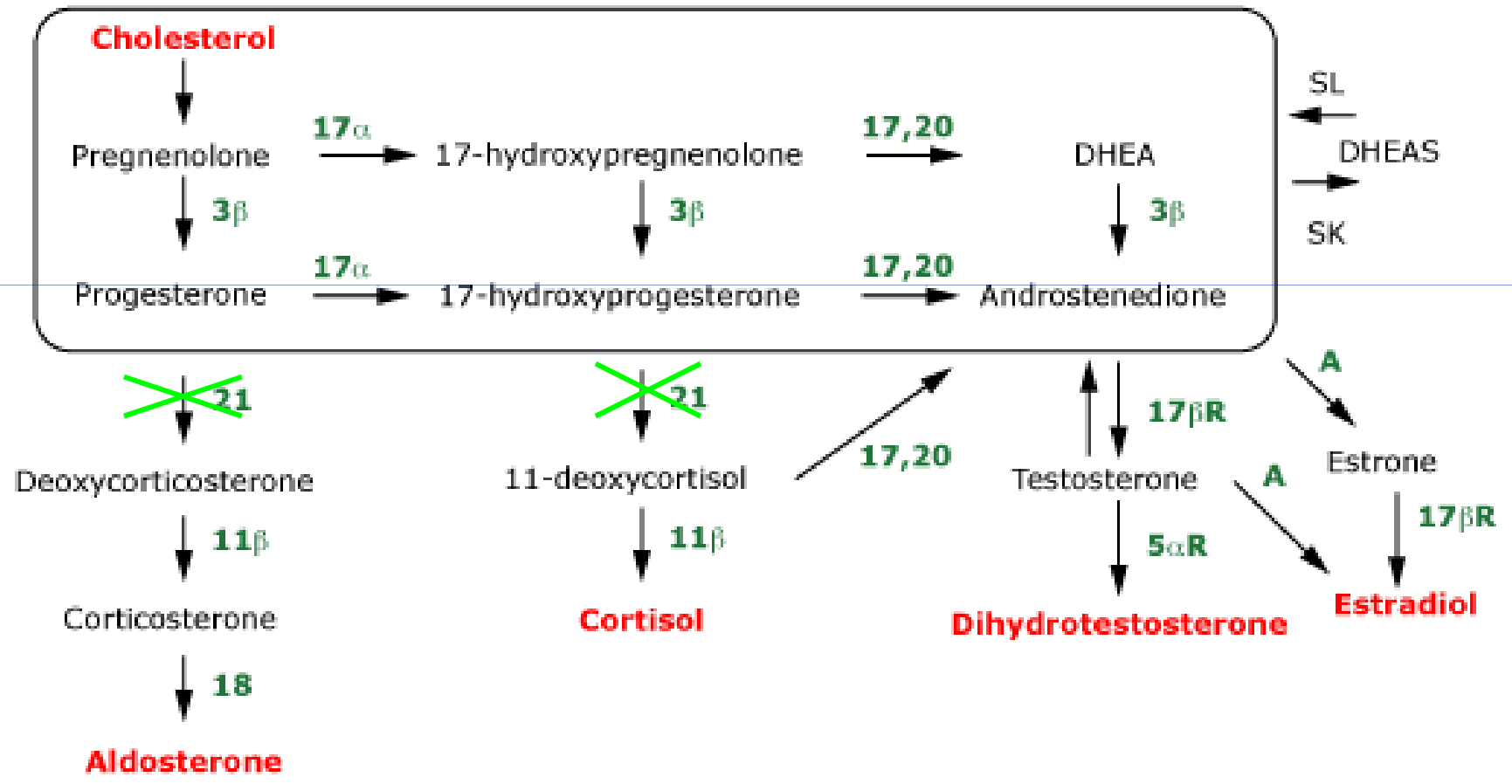
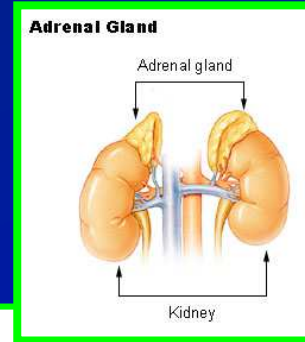
PRODUZIONE DI ANDROGENI NELLA DONNA



STEROIDOGENESI OVARICA



STEROIDOGENESI SURRENALICA

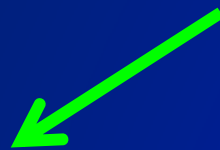


ACTH TEST



Si somministra **ACTH** che agisce direttamente sul **surrene** andando a stimolare la **steroidogenesi surrenalica**

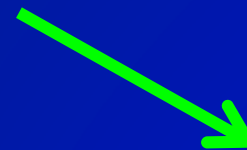
Viene eseguito per valutare la **funzionalità surrenalica**



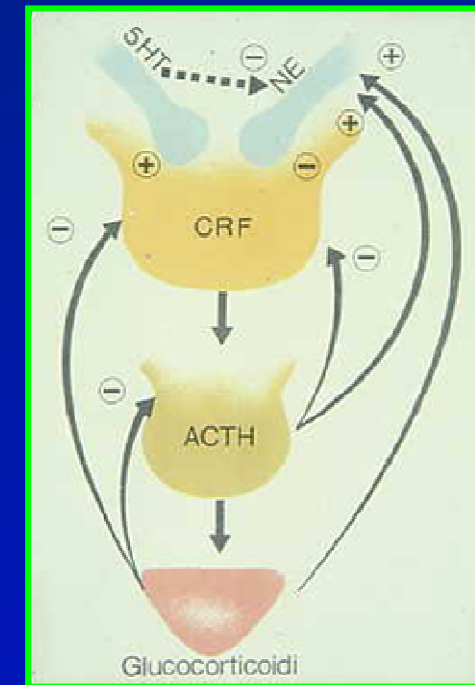
Presenza di deficit
enzimi surrenalici



**Sindrome adeno genitale
ad insorgenza tardiva**



Presenza di iperlasia
surrenalica



In data 11/12/2008: - **ACTH test completo**

ORMONI	tempo	valori	Valori di riferimento
Testosterone	0	14.65 nmol/l	v.n. 0.35-3.12
	60'	15.66 nmol/l	
Androstenedione	0	32.0 nmol/L	v.n. 1.0-11.5
	60'	27.0 nmol/L	
17 OH progesterone	0	8.0 nmol/L	Fase foll 0.3-2.4
			Fase lut 1.8- 7.0
			Fase ovul 0.9-4.2
Cortisolo	0	13,6 nmol/L	
	60'	353 nmol/L	v.n. 198-695
Androstenedione glucuronide	0	4.70 µg/l	v.n. 0.50-5.40
	60'	4.00 µg/L	
DHT (diidrotosterone)	0	4.90 nmol/L	v.n. 0.30-1.40
	60'	5.00 nmol/L	



I livelli **basali** di

- **TESTOSTERONE**
- **ANDROSTENEDIONE**
- **17-OH PROGESTERONE**

sono **patologicamente aumentati**

I livelli di Cortisolo sono normali

Al tempo zero Dopo stimolo

La risposta del surrene allo stimolo con ACTH è sostanzialmente nella norma

~~CAUSE SURRENALICHE~~

• In data 19/01/2009: - prove funzionali

✓ **BUSERELIN test per LH e FSH**

✓ **BUSERELIN TEST PER STEROIDI**

**FUNZIONALITA'
OVARICA**



Per i 2 giorni precedenti il test viene somministrato **desametasone** allo scopo di **sopprimere il surrene**



Viene meno la quota surrenalica degli ormoni steroidei



Valutazione solo della **quota ovarica degli ormoni steroidei**



Il giorno del test la funzionalità ovarica viene stimolata con **GNRH analoghi**

BUSERELIN TEST PER LH E FSH

	tempo	valore	riferimenti
LH	0' (basale)	6.7 U/L	v.n. f.foll 1.8-11
			v.n. f. ovul 15.6-79
			v.n. f. lut 0.7-20
	60'		
	120'	73.9 U/L	
	180'		
	4 ore	94.5 U/L	
	12 ore	95.6 U/L	
	16 ore		
	20 ore	57.9 U/L	
	24 ore	44.6 U/L	

	tempo	Valore	riferimenti
FSH	0' (basale)	5.6 U/L	v.n. f.foll 3-12
			v.n. f.ovul 8-22
			v.n. f lut 2-12
	60'		
	120'	14.4 U/L	
	180'		
	4 ore	19.1 U/L	
	12 ore	19.8 U/L	
	16 ore		
	20 ore	15.2 U/L	
	24 ore	12.5 U/L	

Come già osservato con il test al GNRH



BUONA RISPOSTA DELL'IPOFISI ALLO STIMOLO
CON ANALOGHI DEL GNRH

BUSERELIN TEST PER STEROIDI

ANDROSTENEDIONE

- 0' (basale) **17.5** nmol/L (v.n. 1.0-11.5)
- Punto I **21.7** nmol/L
- Punto II
- Punto III **32.4** nmol/L
- Punto IV **30.6** nmol/L



- **Androstenedione basale molto elevato**
- **Origine ovarica**
- **Risposta ovarica allo stimolo esagerata**

17 OH PROGESTERONE

- 0' (basale) **7.50** nmol/L v.n. f. foll 0.3-2.4
v.n. f. ovul 0.9-4.2
v.n. f. lut 1.8-7.0
- Punto I **60.00** nmol/L
- Punto II
- Punto III **85.30** nmol/L
- Punto IV **75.30** nmol/L

- Valore basale elevato
- **Esagerata risposta ovarica allo stimolo**

TESTOSTERONE

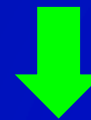
- 0' (basale) **16,05** nmol/L v.n. 0.35-3.12
- Punto I **18.77** nmol/L
- Punto II
- Punto III **28.26** nmol/L
- Punto IV **29.74** nmol/L

**VALORI MOLTO
ELEVATI DI ORIGINE
OVARICA !!**

DHEA S

- 0' (basale) 3.0 $\mu\text{mol/L}$ v.n. 0.4-10.5
- Punto I 3.0 $\mu\text{mol/L}$
- Punto II
- Punto III 3.0 $\mu\text{mol/L}$
- Punto IV 2.7 $\mu\text{mol/L}$

VALORI NORMALI-BASSI



**IL DHEAS E' AL 100% DI ORIGINE
SURRENALICA**

- In data 19/01/2009: ECOGRAFIA PELVICA (transrettale)



Ovaio sx di 37.4 x 20.6 mm si presenta quasi interamente occupato da **formazione iperecogena con margini a tratti definiti che raggiunge il diametro massimo di 21.8 x 21.6 mm e che al color Doppler presenta qualche spots intraparenchimale (massa? Altro?)** utile confronto con RMN pelvica. Il rimanente stroma appare ipoecogeno.



- In data 22/01/2009: - RM DELL'ADDOME INFERIORE CON MDC



Ovaio di sinistra di dimensioni un po' superiori al controlaterale, a profili conservati e con areole ad elevata intensità di segnale T2, tipo follicoli, disposte prevalentemente in periferia; **la componente centrale è più rappresentata, relativamente ipointensa nelle sequenze T1 e T2 e con discreto enhancement dopo mdc (fibroma?)**

Areole liquide di tipo follicolae anche all'ovaio destro.

Minima quantità di liquido nel Douglas.

Non linfadenomegalie

La paziente viene inviata c/o il reparto di Ginecologia per la programmazione di intervento chirurgico adeguato.

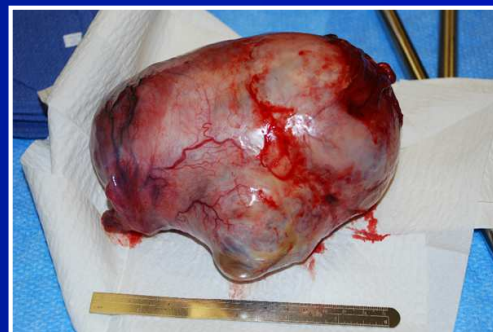
La diagnosi di ingresso è **sospetto tecoma ovarico sinistro**



Il giorno **16/02/2009**, in regime di Day surgery, la paziente viene sottoposta a **laparoscopia operativa**



ASPORTAZIONE DI NEOFORMAZIONE OVARICA SINISTRA E VISCEROLISI



Il giorno successivo all'intervento si esegue dosaggio plasmatico del **testosterone**

Testosterone del 17/02/2009



1.01 nmol/L
(v.n. 0.35-3.12)



ESAME ISTOLOGICO DEL 26/02/2009

Dissociati frammenti di corticale ovarici e di **tumore di Sertoli-Leydig moderatamente differenziato senza evidenza di necrosi e con I.M. di 3.5 mitosi/1 D HPF**

La frammentazione del campione **non** consente di valutare la radicalità dell'exeresi chirurgica

In considerazione del referto dell'esame istologico la paziente viene ricontattata per eseguire radicalizzazione chirurgica



Prima del nuovo intervento vengono eseguiti i seguenti accertamenti:

• dosaggi ormonali di:

- ✓ 17 OH progesterone → 2.80 nmol/L
- ✓ LH → 13.4 U/L
- ✓ FSH → 6.6 U/L
- ✓ testosterone → 1,10 nmol/L (v.n. 0.35-3.12)
- ✓ Androstenedione → 8.1 nmol/L (v.n. 1.0-11.5)

• marcatore tumorale:

- ✓ Ca 125 → 15.6 kU/L

• RM DELL'ADDOME COMPLETO, con e senza mdc



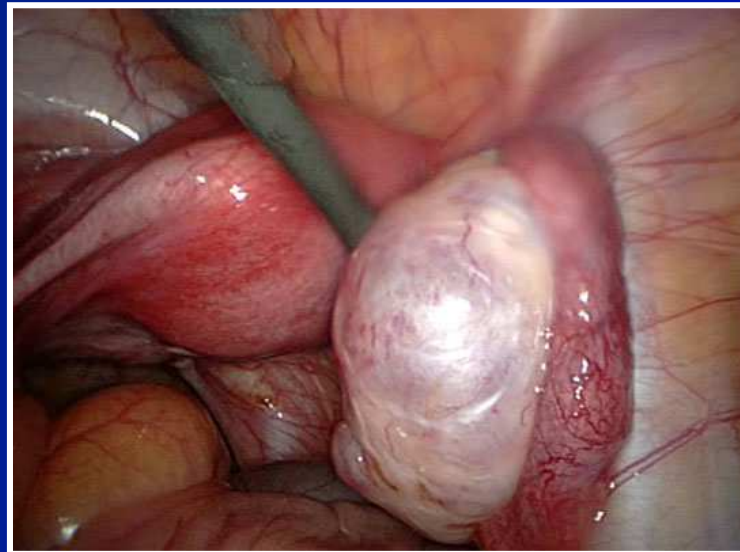
QUADRO NEI LIMITI DI NORMA
Non linfadenomegalie



In data 10/04/2009 si è proceduto ad ulteriore laparoscopia operativa



ANNESIECTOMIA SINISTRA e LINFOADENECTOMIA PELVICA SELETTIVA



ESAME ISTOLOGICO DEL 16.04.2009

MATERIALE INVIATO

1. annessiectomia sinistra
2. asportazione di linfonodo iliaco esterno

DIAGNOSI

Ovaio con cisti follicolari multiple, follicoli oofori e **presenza di focolaio residuo del tumore di Sertoli Leydig** precedentemente diagnosticato, in prossimità di area di flogosi granulomatosa epitelioidica, in corrispondenza della precedente exeresi.

Salpinge con cisti paramesonefrica.

Linfonodo con istiocitosi dei seni



L'ultimo dosaggio del **TESTOSTRONE** dopo la rimozione chirurgica della massa

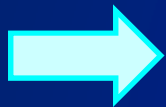


1.10 nmol/L

v.n. **0.35-3.12**

... ma dal punto di vista clinico ?

- ✓ mestruazioni ricompaiono in qualche mese
- ✓ irsutismo, acne e seborrea tendono a scomparire
- ✓ l'abbassamento del tono della voce e l'ipertrofia del clitoride
NON tendono a regredire



... e dal punto di vista psicologico ?



CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI OVARICI

Tumori epiteliali oltre **90%**

- sierosi
- mucinosi
- endometrioidi
- a cellule chiare
- indifferenziati
- di Brenner
- misti

Tumori a cellule germinali

- teratoma **98.5 %**
 - maturato (cisti dermoide)
 - immaturato
 - monodermico o specializzato
- disgerminoma
- tumore del seno endodermico
- carcinoma embrionale
- coriocarcinoma

Tumori stromali e dei cordoni sessuali

I TUMORI STROMALI DELL'OVAIO

8% neoplasie ovariche

- Gruppo eterogeneo di neoplasie ovariche composte da cellule della granulosa, cellule della teca, cellule di Sertoli, cellule di Leydig o fibroblasti originanti dallo stroma ovarico, presenti singolarmente o frammisti tra loro
- Classificazione (WHO 2002):
 - ✓ tumori a cellule della granulosa
 - ✓ tumori del gruppo tecoma - fibroma
 - ✓ tumori del gruppo a cellule stromali e cellule di Sertoli
 - tumori a cellule di Sertoli Leydig
 - tumori a cellule di Sertoli NOS
 - tumori a cellule stromali- Leydig
 - ✓ tumori a cellule stromali e dei cordoni sessuali di tipo misto o inclassificato
 - ✓ tumori a cellule secernenti steroidi

TUMORI DEL GRUPPO TECOMA - FIBROMA

DEFINIZIONE: gruppo di tumori costituiti in varia proporzione da **fibroblasti** produttori collagene e da **cellule della teca**

ISTOTIPI

- **Tecoma**

- tecoma luteinizzato



- **Fibroma NOS**

- fibroma cellulare

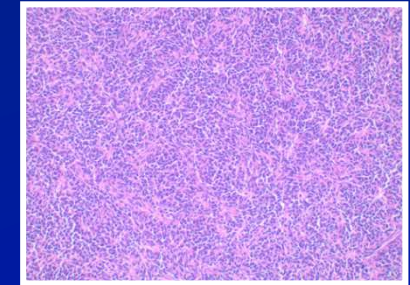


- Fibrosarcoma

- Tumore stromale con minoranza di elementi dei cordoni sessuali

- Tumore stromale sclerosante

TECOMA OVARICO



DEFINIZIONE:

Tumori stromali costituiti da cellule contenenti elementi lipidici, somiglianti alle cellule della teca interna, e con variabile componente fibroblastica

EPIDEMIOLOGIA:

Insorgono in post menopausa (età media 59 anni)

10% in età inferiore ai 30 anni



MANIFESTAZIONI CLINICHE:

- diagnosi incidentale
- segni e sintomi non specifici di massa pelvica
- sintomi correlati alla iperproduzione di ESTROGENI

20% → adenocarcinoma endometriale

60% → sanguinameti uterini anomali



- 10% dei casi → manifestazioni androgeniche

MACROSCOPICAMENTE

- Dimensioni medie tra 5-10 cm
- Unilaterali
- **Formazione solida e di colore giallastro**
(prevalente componente lipidica)

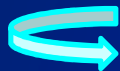


PROGNOSI E FATTORI PREDITTIVI

Tumori benigni

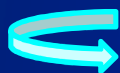
TRATTAMENTO

✓ Nelle donne in PERI-POST MENOPAUSA



annessiectomia bilaterale + isterectomia

✓ Nelle donne giovani



**asportazione neoformazione fino ad
annessiectomia monolaterale**

Isterectomia per la possibile
presenza di iperplasia o
carcinoma endometriale

TUMORE A CELLULE DI SERTOLI LEYDIG

DEFINIZIONE

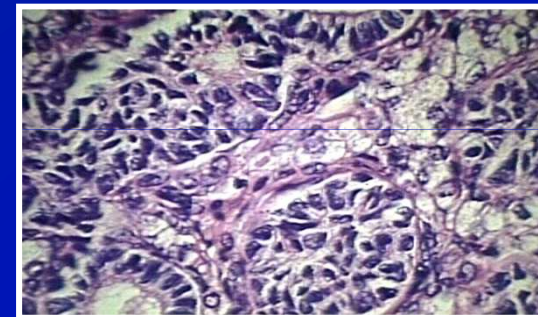
Tumori composti, in varie proporzioni, da **cellule di Sertoli e cellule di Leydig** ± cellule dello stroma gonadico e, a volte, anche elementi eterologhi.

ISTOTI

Tumori a cellule di Sertoli Leydig

- ben differenziati
- moderatamente differenziati
 - con elementi eterologhi
- scarsamente differenziati
 - con elementi eterologhi
- variante retiforme
 - con elementi eterologhi

Strutture e cellule tipiche del testicolo
producenti androgeni



EPIDEMIOLOGIA

RARI → < 0.5% delle neoplasie ovariche

Le forme più comuni sono quelli moderatamente e scarsamente differenziate

Possono colpire qualsiasi età → età media 23-25 anni

MANIFESTAZIONI CLINICHE

✓ 1/3 delle pazienti → segni di virilizzazione →
(più frequenti nelle forme scarsamente differenziate)

✓ 50 % forme **senza alcuna manifestazione ormonale**

Algie pelviche o aumento della
circonferenza addominale

~~asintomatiche~~

Manifestazioni cliniche

Amenorrea

Irsutismo

Atrofia mammaria

Acne e seborrea

Abbassamento del tono della voce

Ipertrofia del clitoride

Calvizia androgenica

✓ Possono esserci anche manifestazioni cliniche associate ad **iperestrogenismo**
quali:

- ✓ PSEUDOPUBERTA' PRECOCE ISOSESSUALE
- ✓ MENOMETRORRAGIE
- ✓ SANGUINAMENTI IN MENOPAUSA

MACROSCOPICAMENTE

Forme **monolaterali**

97%

Si presentano come neoformazioni: - **solide**

- **solido-cistiche**

- cistiche (più raramente)

Dimensioni variabili → maggiori per le forme poco differenziate

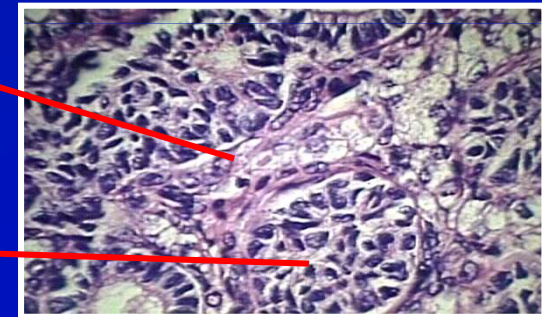


- Sottotipo ben differenziato → masse solide, lobulate e con superficie esterna liscia.
- Sottotipi scarsamente differenziati → frequenti aree di emorragia e necrosi

MICROSCOPICAMENTE

Cell di Leydig all'interno dello stroma

Cell di Sertoli a circondare i tubuli



Si differenziano 3 gradi:

- ben differenziati → formazioni tubulari solide o cave circondate da stroma fibroso;
 - moderatamente differenziati
 - scarsamente differenziati
- } Aree a ricca cellularità con elevato numero di mitosi

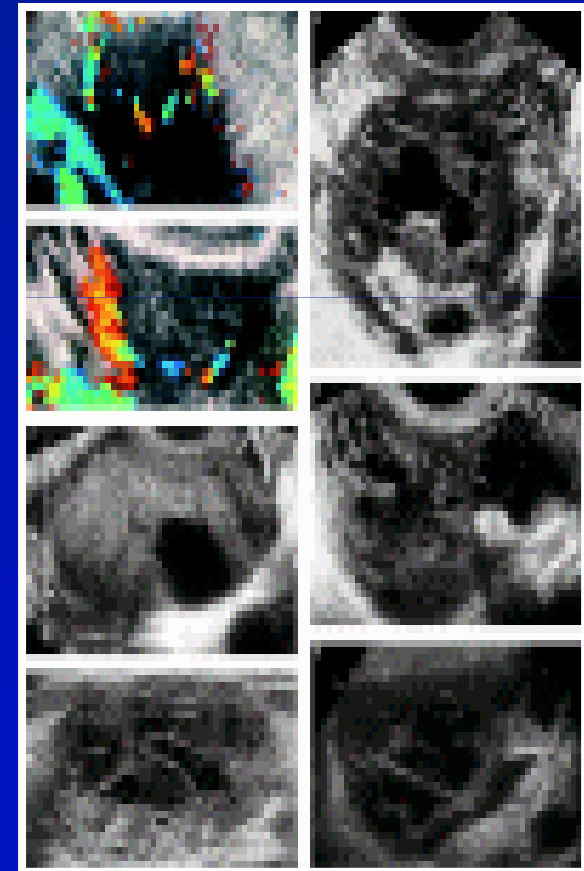
DIAGNOSI

Presenza di formazione solida, solido-cistica riscontrabile all'**ecografia**, alla **TAC** e alla **RMN**.

ECOGRAFICAMENTE:

I tumori a cellule di Sertoli Leydig hanno caratteristiche ecografiche **molto variabili**:

- dimensioni molto variabili
- nella maggioranza dei casi si presentano come tumori solidi moderatamente-abbondantemente vascolarizzati
- possono presentarsi anche come formazioni solide multiloculari per la presenza di numerose formazioni cistiche, strettamente addossate tra loro, all'interno di una massa solida



PROGNOSI E FATTORI PREDITTIVI

✓ 2-3% dei tumori, al momento della diagnosi, sono diffusi oltre l'ovaio

✓ **Meno del 20%** sviluppa un **comportamento maligno**

metastasi

ricidiva precoce
(entro 1 anno)

Fattori prognostici negativi:

- forme scarsamente differenziate
- rottura tumorale
- presenza di elementi eterologhi di natura mesenchimale

Sopravvivenza a 5 anni: 70-90%
(in relazione al grado di differenziazione)

TRATTAMENTO

- Donne in PERI-POST MENOPAUSA



ISTERECTOMIA + ANNESSIECTOMIA BILATERALE

- donne in età FERTILE



ANNESSIECTOMIA MONOLATERALE

La sola chirurgia **NON** è sufficiente in caso di:

- ✓ FORME METASTATICHE
- ✓ FORME SCARSAMENTE DIFFERENZIATE
- ✓ FORME CON ELEMENTI ETEROLOGHI



Chemioterapia combinata
a base di derivati del
platino

FOLLOW UP





ESAME OBIETTIVO e dosaggio del TESTOSTERONE:

- ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni
- ogni 6 mesi nei 3 anni seguenti



Eeguire **TC** in caso di aumento dei livelli di testosterone o ricomparsa della sintomatologia

Riassumendo...

TECOMA 	TUM DI SERTOLI LEYDIG 
POST MENOPAUSA (età media 59 anni)	2° -3° DECADE (età media 23-25 anni)
10% associato a manifestazioni androgeniche	33% associato a manifestazioni androgeniche
benigno	20% maligni
CHIRURGIA	CHIRURGIA ± CHEMIOTERAPIA

