



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Patologia

TERESA DÉBORA GONÇALVES MEIO DIA

**TUMOR DE CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG:
RELATO DE CASO**

Rio de Janeiro

2024

TERESA DÉBORA GONÇALVES MEIO DIA

**TUMOR DE CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Patologia.

Orientadora: Dra. Fabiane Carvalho de Macedo
Coorientador: Dr. Fabio Carvalho de Barros Moreira
Revisora: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro
2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

G635t Dia, Teresa Débora Gonçalves Meio.

Tumor de células de Sertoli-Leydig: relato de caso. / Teresa Débora Gonçalves Meio Dia. – Rio de Janeiro, 2024.
29 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes de Fellow em Patologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Dr^a. Fabiane Carvalho de Macedo.

Coorientador: Dr. Fabio Carvalho de Barros Moreira.

Revisora: Dr^a Shirley Burburan.

1. tumores do estroma gonadal e dos cordões sexuais. 2. tumor de células de Sertoli-Leydig. 3. ovário. I. Macedo, Fabiane Carvalho de. (Orient.). II. Moreira, Fabio Carvalho de Barros. (Coorient.). III. Burburan, Shirley. (Rev.). IV. Instituto Nacional de Câncer. V. Título.

CDD 616.994 65 07

TERESA DÉBORA GONÇALVES MEIO DIA

Tumor de células de Sertoli Leydig: relato de caso

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Patologia.

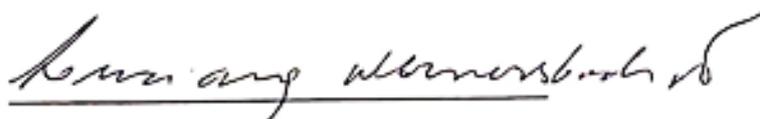
Aprovado em: 4 de julho de 2024.



Nome do Orientador



Nome do Avaliador



Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2024

*A Deus, que foi minha grande
fortaleza nessa jornada, pois entendi que
desistir não era uma opção, apesar das
circunstâncias, determinação esta que foi
essencial para a conclusão do curso e
elaboração do presente trabalho.*

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Aos meus filhos que são a força para minha persistência.

Aos meus orientadores, Dra. Fabiane Carvalho de Macedo e Dr. Fabio Carvalho de Barros Moreira pelos ensinamentos e orientações para realização deste trabalho.

Aos meus colegas de especialidade, Marcos, Felipe, Dyego, Victor e outros com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências.

As Dras. Ana Lúcia do Amaral Eisenberg e Luciana Wernersbach Pinto pela oportunidade e pelos ensinamentos.

Ao meu companheiro Carlos Caponzo que sempre me apoiou na decisão de iniciar esta jornada longe de casa, mesmo longe sempre esteve presente nos bons e maus momentos.

A dedicação e a persistência são duas chaves
que abrem as portas do sucesso...

Vitor Keven

RESUMO

DIA, Teresa Débora Gonçalves Meio. **Tumor de células de Sertoli-Leydig**: relato de caso. Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento nos moldes Fellow em Patologia.) – Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O tumor de células de Sertoli-Leydig (TCSL) é uma neoplasia ovariana rara, também conhecida como androblastoma, são classificados no grupo de tumores do cordão sexual, composto por proporções variáveis de células de Sertoli e Leydig, ocorrendo principalmente em mulheres relativamente jovens (idade média de 25 anos). Representam menos de 0,5% das neoplasias em estudos clinicopatológicos. Caracterizam-se por apresentar manifestações hormonais androgênicas e ocasionalmente estrogênicas, associados a presença de uma massa ovariana unilateral. A classificação atual da Organização Mundial da Saúde inclui três tipos histológicos de TCSLs (bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados); elementos heterólogos e padrões retiformes podem estar presentes em neoplasias moderadamente e pouco diferenciadas. Existem três subtipos moleculares de TCSLs: DICER1 - mutante; FOXL2 - mutante e DICER1 / FOXL2 -tipo selvagem. Embora estes tumores sejam raros, podem surgir no diagnóstico diferencial de tumores do ovário, devido aos vários padrões histológicos de apresentação que muitas vezes se sobrepõem aos outros tumores do ovário, ressaltando a importância de considerar a possibilidade de diagnóstico de TCSL em pacientes jovens, com apresentações androgênicas.

Palavras-chave: cordão sexual; tumores de células de Sertoly-Leydig; ovário.

ABSTRACT

DIA, Teresa Débora Gonçalves Meio. **Sertoli-Leydig cell tumor: case report.** Final paper (Fellowship in Pathology) – Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Sertoli-Leydig cell tumor is a rare ovarian neoplasm, also known as androblastoma, classified in the group of sex cord-stromal tumors, composed of variable proportions of Sertoli and Leydig cells, occurring mainly in relatively young women (age average of 25 years). They represent less than 0.5% of neoplasms in clinicopathological studies. They are characterized by presenting androgenic or estrogenic hormonal manifestations, associated an unilateral ovarian mass. The current World Health Organization classification includes three histological types of SLCTs (well differentiated, moderately differentiated and poorly differentiated); Heterologous elements and retiform patterns may be present in moderately and poorly differentiated neoplasms. There are three molecular subtypes of TCSLs: DICER1 - mutant; FOXL2 - mutant and DICER1 / FOXL2 - wild type. Although these tumors are rare, they may appear in the differential diagnosis of ovarian tumors, due to the various histological patterns of presentation that often overlap with other ovarian tumors, highlighting the importance of considering the possibility of diagnosing TCSL in young patients, with androgenic presentations.

Keywords: sex cord; Sertoli-Leydig cell tumors; ovary.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ressonância magnética de abdome e pelve.....	11
Figura 2 – Cortes histológicos.....	12
Figura 3 – Imuno-histoquímica	13

LISTA DE ABREVIATURAS

AFP	alfafetoproteína
BHCG	gonadotrofina coriônica humana
DNA	ácido desoxirribonucleico
HE	hematoxilina-eosina
LDH	desidrogenase láctica
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNA	ácido ribonucleico
TCSLs	tumores de células de Sertoli-Leydig
TECSs	tumores do cordão sexual – estroma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS	2
3	REVISÃO DA LITERATURA	3
4	RELATO DE CASO	10
4.1	<i>Apresentação do Caso.....</i>	10
4.2	<i>Achados Histopatológicos.....</i>	12
5	DISCUSSÃO.....	14
6	CONCLUSÃO.....	15
	REFERÊNCIAS	16

1 INTRODUÇÃO

Tumor de células Sertoli-Leydig (TCSL) do ovário é um tipo raro de tumor do cordão sexual - estroma do ovário. Os tumores do cordão sexual - estroma (TECSs) formam uma categoria rara de tumores não epiteliais, representando menos de 8% de todos os tumores malignos do ovário (Colombo *et al.*, 2007; Cabrera-Cantú *et al.*, 2014; Schultz *et al.*, 2016). Esses tumores representam <0,5% das neoplasias ovarianas em estudos clinicopatológicos. As pacientes apresentam idades entre 1 e 84 anos apresentam-se com média aos 25 anos. Mulheres com TCSL comumente apresentam massa anexial e sintomas de virilização ou excesso de andrógenos (Litta *et al.*, 2013; WHO, 2020) A apresentação clínica pode ser na forma de amenorreia, aumento rápido do perímetro abdominal, dor abdominal, ascite ou ruptura tumoral. Foi observada uma elevação da alfa-fetoproteína em alguns tumores de células de Sertoli-Leydig do ovário. (Borer *et al.*, 2000; WHO, 2020) A maioria dos TCSLs são bem diferenciados e apresentam um comportamento benigno, enquanto o comportamento maligno se correlaciona fortemente com o pior grau de diferenciação tumoral

Os tumores ovarianos de células de Sertoli-Leydig foram classificados pela Organização Mundial da Saúde em quatro subtipos histológicos: (1) bem diferenciados, (2) moderadamente diferenciados, (3) pouco diferenciados, (4) retiformes (WHO, 2020).

Nos últimos 10 anos no Instituto Nacional de Câncer (INCA) foram encontrados 9 casos de TCSLs com idades compreendidas entre 17 e 66 anos; sendo 4 operados inicialmente no INCA e 5 casos externos recebidos como revisão de lâminas. Macroscopicamente, os tumores possuíam tamanhos que variaram de 2 cm a 36 cm de diâmetro, o maior pesou 10 kg. À microscopia, 3 casos foram classificados como bem diferenciados, 5 moderadamente diferenciados e 1 pouco diferenciado. Todos com capsula íntegra. A imuno-histoquímica foi realizada em todos casos, os quais apresentaram positividade para calretinina e α -inibina, entre outros.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo relato de caso, onde foram obtidas informações por meio de análise do prontuário da paciente, como história clínica, anamnese, exames laboratoriais e de imagem, anatomopatológico e revisão bibliográfica de literatura em biblioteca virtual como PubMed, SciELO, Medline e livros impressos.

Este trabalho foi aprovado pelo CEP/INCA em 04/07/2024, tendo como pesquisadora principal Dra. Teresa Débora Gonçalves Meio Dia com CAAE: 81302524.1.0000.5274.

3 REVISÃO DA LITERATURA

O tumor ovariano de células de Sertoli-Leydig (TCSL) pertence ao grupo dos tumores estromais do cordão sexual, que é relativamente raro na clínica, representando cerca de 0,2% dos tumores ovarianos primários. O tumor ovariano de células de Sertoli-Leydig tem baixa incidência e sua histologia é complexa e diversa, sendo facilmente diagnosticado de forma errônea. Os tumores ovarianos mais comuns são os tumores estromais/epiteliais de superfície que representam 60% dos tumores ovarianos, seguidos pelos tumores de células germinativas que constituem 30% dos tumores ovarianos primários e, finalmente, os tumores do cordão sexual - estroma, representando cerca de 8 % de neoplasias ovarianas (Cabrera-Cantú *et al.*, 2014).

As evidências sugerem que as células de Sertoli são derivadas do epitélio celômico ou mesonéfrico, que são contribuintes potenciais de elementos do cordão sexual no ovário. Porém, existem algumas semelhanças com as células testiculares de Sertoli, como a presença do hormônio antimülleriano e da inibina. As células de Sertoli do testículo possuem três subunidades de inibina, uma subunidade A e duas subunidades B, enquanto os TCSLs expressam apenas duas subunidades: bA e bB.

A origem das células de Leydig no TCSL se deve à formação de células neoplásicas a partir de células de Leydig encontradas no ovário normal, que possuem origem mesonéfrica. As células intersticiais de Leydig na região hilar do ovário são análogas às células de Leydig do testículo. Ambos os tipos de células produzem andrógenos, a família do fator de crescimento da insulina chamada fator semelhante à relaxina e também uma proteína de ligação ao cálcio chamada calretinina (Cabrera-Cantú *et al.*, 2014).

As principais teorias sobre a histogênese dos tumores de células de Sertoli-Leydig propõem que eles surjam do mesênquima gonadal do ovário ou de remanescentes no hilo (Cabrera-Cantú *et al.*, 2014).

TCSLs têm 3 subtipos moleculares: DICER1 - mutante mais frequente em paciente mais jovens, tumor moderadamente/pouco diferenciado, elementos retiformes ou heterólogos; FOXL2 c.402C>G (p.Cys134Trp)-mutante, ocorre em pacientes na pós-menopausa, tumor moderadamente/pouco diferenciado, sem elementos retiformes ou heterólogos; e DICER1 / FOXL2 -tipo selvagem, ocorre em idade intermediária, sem elementos retiformes ou heterólogos, incluindo todos os tumores bem diferenciados. Atualmente, não está claro se todos os TCSLs

pediátricos são classificados como um subtipo molecular mutante do DICER1 (Yang *et al*, 2024).

DICER1 é um gene que codifica a proteína DICER1/DICER, que é uma enzima citoplasmática RNase III essencial para a produção de micro-RNA e formação de complexo silenciador induzido por RNA, que silencia a expressão do RNA mensageiro. Na faixa etária pediátrica, a maioria dos TCSLs ocorre em pacientes com síndrome DICER1, os quais abrigam uma mutação germinativa em DICER1, e a segunda mutação somática atingida é uma mutação missense *hotspot* que afeta o domínio RNase IIIb de DICER1. No entanto, os SLCTs pediátricos também podem ser esporádicos sem mutações germinativas detectáveis de DICER1. As mutações do *hotspot* somático DICER1 estão presentes em aproximadamente metade de todos os TCSLs (variação: 15% a 97%) e em quase todos os SLCTs pediátricos (Yang *et al*, 2024).

Macroscopicamente os tumores de células de Sertoli-Leydig variam tanto em tamanho (de 2 a 35 cm), como em sua aparência. Essas neoplasias não podem ser distinguidas apenas no exame macroscópico. Eles podem ser sólidos, sólidos-císticos ou raramente císticos. Contêm cistos cheios de sangue com menos frequência do que os tumores de células da granulosa (Kurman *et al.*, 2019).

As áreas sólidas são carnosas e amarelo pálido, rosa ou cinza, hemorragia e necrose podem estar presentes (Kurman *et al.*, 2019; WHO, 2020). Os tumores pouco diferenciados, incluindo aqueles com elementos heterólogos mesenquimais, tendem a ser maiores do que aqueles bem diferenciados. Tumores com componentes heterólogos ou retiformes são císticos com mais frequência (Kurman *et al.*, 2019). Geralmente são bem circunscritos e possuem superfícies externas bosseladas. Os cistos de paredes lisas, em geral estão mais frequentemente presentes em neoplasias maiores e naqueles com padrão retiforme. Massas polipoides podem projetar-se nos espaços císticos (Robboy *et al.*, 2008).

Histologicamente, esses tumores apresentam células uniformes e arredondadas, dispostas em ninhos, cordões e trabéculas. (Cabrera-Cantú *et al.*, 2014).

Os tumores de células de Sertoli-Leydig (TCSLs) bem diferenciados são compostos por células de Sertoli em túbulos abertos ou fechados, sem atipia nuclear significativa ou atividade mitótica. O estroma fibroso delicado contém células de Leydig em aglomerados, em cordões ou isoladas. Estas células podem ser vacuolizadas, conter lipofuscina e cristais de Reinke que podem ser observados em aproximadamente 20% dos casos (Kurman *et al.*, 2019; WHO, 2020). Uma arquitetura nodular geralmente é evidente, com faixas fibrosas separando lóbulos compostos de cavidades ou, menos frequentemente, túbulos de ambos os tipos. Os túbulos ocos geralmente são redondos a ovais, e pequenos, mas podem estar dilatados cisticamente, e alguns deles se assemelham às glândulas tubulares de um adenocarcinoma endometriode bem diferenciado. Os lúmens geralmente são desprovidos de secreção conspícua, mas em alguns casos está presente líquido eosinofílico. Os túbulos sólidos normalmente são alongados, mas podem ser redondos ou ovais, e ocasionalmente se assemelham a túbulos testiculares pré-púberes ou atróficos. Os túbulos contêm células epiteliais cuboides a colunares com núcleos redondos ou alongados, sem nucléolos proeminentes. A atipia nuclear geralmente está ausente ou é mínima, e as figuras mitóticas são raras. As células que revestem os túbulos ocos e preenchem os túbulos sólidos normalmente contêm quantidades moderadas de citoplasma denso, mas em alguns casos, um número variável delas possui citoplasma pálido abundante e rico em lipídios (Kurman *et al.*, 2019).

TCSLs moderadamente diferenciados apresentam padrão lobular e contêm células de Sertoli crescendo como ninhos; túbulos ocos ou sólidos; ou cordões com atipia citológica degenerativa leve, moderada ou (raramente) bizarra, e atividade mitótica modesta. As células de Leydig podem estar presentes em aglomerados na periferia dos lóbulos (WHO, 2020). Exibem nódulos de células epiteliais separadas por zonas de estroma mesenquimal fibroso ou fibromixoide. Células imaturas do tipo sertoli, com núcleos pequenos ovais ou angulares, e citoplasma escasso ou pálido, são dispostos em cordões curtos e finos. Mitoses são pouco frequentes. O mesênquima fibroso indiferenciado, relativamente abundante, consiste em células fusiformes compactas associadas a uma quantidade muito variável de colágeno, que

pode ser hialinizado. Células maduras de Leydig são geralmente aparentes neste estroma. Em alguns casos o componente estromal (células de Leydig) também pode parecer densamente celular. Os elementos das células de Sertoli-Leydig podem conter lipídeos na forma de vacuolização citoplasmática e em raras ocasiões mostram focos com núcleos bizarros (Robboy *et al.*, 2008).

TCSLs pouco diferenciados consistem em estroma sarcomatoide semelhante ao estroma gonadal primitivo, tipicamente com um componente menor de TCSL moderadamente diferenciado. As figuras mitóticas são visíveis. As células de Leydig são tipicamente esparsas (WHO, 2020). Pode conter áreas semelhantes ao sarcoma, numerosas mitoses, áreas cribiformes, trabeculares, simulando tumores da granulosa. Nos tumores de células Sertoli-Leydig moderadamente diferenciados, são mais facilmente encontradas no mesênquima frouxo adjacente, e podem ter citoplasma eosinofílico ou espumoso anfofílico (Robboy *et al.*, 2008).

TCSLs retiformes são compostos de espaços anastomosados em forma de fenda, ou papilas revestidas por epitélio cuboidal ou colunar, ou podem ter um padrão multicístico com espaços semelhantes a peneiras, revestidos por células achatadas. Pequenas áreas retiformes também podem ser observadas em TCSL moderadamente e pouco diferenciados, típicos (WHO, 2020). 14% dos tumores de células de Sertoli-Leydig ovarianos moderadamente e 30% dos pouco diferenciados exibem focos retiformes, assim chamados devido a semelhança com *rete testis* (Robboy *et al.*, 2008).

As papilas podem ser curtas, arredondadas, com núcleos hialinizados grandes e bulbosos, com nucléolos edematosos ou complexos e ramificados, ocasionalmente simulando tumor seroso do tipo *borderline/invasivo*, ou tumores endometriais. Um achado comum no tumor retiforme de células de Sertoli-Leydig é a presença de células Sertoli imaturas. (Robboy *et al.*, 2008; Kurman *et al.*, 2019).

Tumores moderadamente e pouco diferenciados podem conter elementos heterólogos, misturados com as áreas do cordão sexual, ou presentes como áreas focais. Os elementos heterólogos podem ser epiteliais ou menos comumente mesenquimais. O epitélio mucinoso entérico benigno é o mais comum; no entanto, podem ser observadas alterações *borderline* e carcinoma. Raramente ocorrem tumores carcinoides. Elementos heterólogos, como epitélio mucinoso do tipo intestinal, gordura, cartilagem, músculo esquelético, osso, são encontrados em mais

de 20% dos tumores de células de Sertoli-Leydig moderadamente diferenciados (Robboy *et al.*, 2008; WHO, 2020).

O componente Sertoli dos tumores de células de Sertoli-Leydig no exame imuno-histoquímico cora de forma semelhante a outros tumores epiteliais do cordão sexual, ou seja, são geralmente positivos para inibina, fator esteroidogênico 1 (SF1) e CD56. A calretinina é positiva na maioria dos casos e FOXL2 em cerca da metade. O componente de células de Leydig cora de forma semelhante aos tumores de células esteroides, isto é, positivo para melan-A, mas negativo para WT1 e FOXL2. O componente retiforme também parece ser negativo para FOXL2. A imuno-histoquímica para DICER1 foi relatada em 2 casos com mutação DICER1 (Kurman *et al.*, 2019).

Um estudo de 127 casos de tumores do cordão sexual - estroma, nos quais 18 eram TCSL, concluiu que os marcadores α -inibina, calretinina, Melan-A, CD-99, SF1 e WT1 têm sensibilidade suficiente para tumores da linhagem do cordão sexual - estroma, liderados pelo SF-1. No entanto, cada tipo de tumor tem uma afinidade diferente para cada marcador. Foi sugerido incluir FOXL2 no painel imuno-histoquímico, o qual é específico para tumores estromais do cordão sexual, entretanto este marcador é tipicamente negativo nos TCSLs retiformes ou pouco diferenciados (Cabrera-Cantú, 2014). As células de Sertoli são tipicamente positivas para vimentina e pancitoqueratina, bem como em graus variados para os marcadores do cordão sexual α -inibina, calretinina, SF1, WT1 e FOXL2. Tumores retiformes e pouco diferenciados têm maior probabilidade de serem negativos. As células de Leydig normalmente mostram nenhuma ou apenas coloração mínima para FOXL2 e WT1, mas geralmente expressam α -inibina e melan-A. Os elementos heterólogos exibem o perfil imuno-histoquímico dos seus tecidos constituintes (WHO, 2020; Al-Agha *et al.*, 2011).

A α -inibina foi recomendada como o melhor marcador para ajudar a distinguir entre tumores do cordão sexual – estroma do ovário e seus mimetizadores (Cathro *et al.*, 2005).

TCSLs têm muitos padrões e, portanto, o diagnóstico diferencial é bastante amplo. O diagnóstico diferencial para todos os TCSLs deve incluir teratoma cístico maduro, cistadenoma mucinoso, além do tumor de células da granulosa, carcinoma endometriode e tumor anexial feminino de provável origem Wolffiana (FATWAO).

Nos casos de TCSLs moderadamente diferenciados com elemento heterólogo de epitélio intestinal do tipo mucinoso, o diagnóstico diferencial deve ser ampliado para incluir teratoma cístico maduro e cistadenoma mucinoso (Chen *et al.*, 2014). Os teratomas císticos maduros geralmente têm menos de 15 cm de diâmetro, a cavidade do cisto é tipicamente unilocular e preenchida com material gorduroso e pelos, circundada por uma cápsula firme e de espessura variável. Uma protuberância pode ser encontrada originando-se da parede do cisto, que é composta por uma variedade de tecidos diferentes. Esses tecidos surgem das três camadas germinativas e são organizados de maneira ordenada. Em contraste, os TCSLs podem ter elementos heterogêneos semelhantes aos observados em um teratoma, mas normalmente em menor quantidade (Hinshaw *et al.*, 2012).

A maioria dos casos de TCSL apresentam apenas áreas focais de epitélio intestinal. No entanto, casos raros podem ter grandes quantidades de epitélio do tipo intestinal que escondem o componente da célula de Sertoli-Leydig, levando a um diagnóstico incorreto de cistadenoma mucinoso do ovário (Young *et al.*, 2001). De forma diferente dos TCSLs, os cistadenomas mucinosos são tipicamente grandes tumores císticos, multiloculados, e os cistos simples são extremamente raros. Além disso, os cistos nos cistadenomas mucinosos contêm material gelatinoso espesso que pode variar em cor do amarelo claro ao marrom. Histologicamente, o estroma dos cistadenomas mucinosos é fibrocolágeno com celularidade variável, enquanto o estroma dos TCSLs é frequentemente celular, com um componente fibromatoso mínimo (Staats *et al.*, 2010).

A diferenciação entre tumores de células da granulosa e TCSLs é baseada na presença de células mais maduras com núcleos pálidos e sulcados, um componente fibromatoso ou tecomatoso proeminente, ausência de células do tipo esteroide, de elementos retiformes, elementos heterólogos e além disso, os TCSLs não possuem corpúsculos de Call-Exner (Vang *et al.*, 2004).

A diferenciação entre carcinoma endometriode e TCSL é apoiada pela idade típica da paciente, pela ausência de virilização, pelas glândulas maiores que os túbulos no TCSL, e por um epitélio menos diferenciado que o do TCSL. Além disso, os carcinomas endometriodes podem exibir secreção de mucina, bem como áreas de diferenciação escamosa. Para casos difíceis, estudos imuno-histoquímicos com antígeno de membrana epitelial (EMA), CK7, α -inibina e calretinina podem ser úteis. EMA e CK7 em geral são difusamente positivos no carcinoma endometriode, e as

glândulas neoplásicas são negativas para α -inibina e calretinina (McCluggage *et al.*, 2001; Baker *et al.*, 2005).

Finalmente, a diferenciação entre os tumores anexiais femininos de provável origem Wolffiana (FATWAO) e os TCSLs pode ser difícil porque os túbulos podem ser morfológicamente semelhantes nos dois tumores. A imuno-histoquímica geralmente não é útil, uma vez que tanto os FATWAO quanto os TCSLs expressam alfa-inibina. No entanto, a morfologia típica de um FATWAO consiste em uma mistura de padrões que é útil para distingui-los. Esses padrões incluem um padrão tubular com túbulos compactados ou cordões sólidos mimetizando um padrão de crescimento sólido ou difuso; ou um padrão semelhante a uma peneira produzido por cistos de tamanhos variados revestidos por células achatadas, e um crescimento difuso composto por células fusiformes ou poligonais (Tiltman *et al.*, 2001).

4 RELATO DE CASO

4.1 APRESENTAÇÃO DO CASO

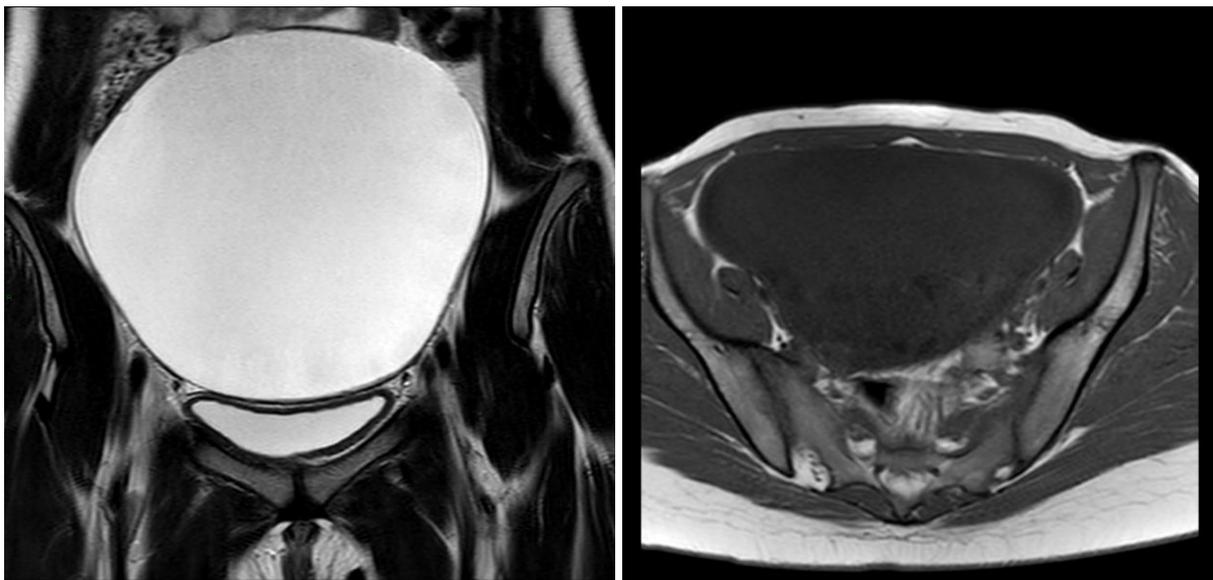
Paciente de 14 anos de idade, com história de cisto abdominal há mais ou menos 1 ano, com quadro de dor tipo pontada, esporádica. Há mais ou menos 1 mês relata aumento de tumoração abdominal e quadro de aumento da dor há aproximadamente 15 dias. Menarca há 6 meses, 2 ciclos irregulares, o último de 12 dias. Sem outras queixas. Nos exames laboratoriais apresentou, alfafetoproteína (AFP) 7,02; hemoglobina (Hb) 10,7/ Leucócitos 3970 dos quais neutrófilos 2243, Beta gonadotrofina coriônica humana (BHCG) menor que 0,3000, desidrogenase láctica (DHL) 150.

Ultrassonografia de abdome e pelve realizada em 25/03/2023 revelou formação cística de contornos definidos e textura homogênea, estendendo-se desde a região epigástrica até a topografia pélvica, margeando a parede da bexiga, que mede 12,4 x 6,0 x 12,4 cm. A ressonância magnética de pelve e abdome de outubro do mesmo ano, revelou formação cística ocupando grande parte do eixo transversal e anteroposterior da pelve, centrada no ligamento vesicouterino e de provável origem ovariana esquerda, contendo focos de realce parietal e nodular em seu polo inferior e região posterolateral esquerda, medindo 15,6 x 8,9 x 15,6 cm nos eixos longitudinais, anteroposterior e transversal, com volume de 1,0026,3 cm³ (Figura 1). Submetida à cirurgia no dia 03/01/24, ooforectomia esquerda, ressecção parcial de grande epiplon e realizada biópsia do ovário direito. Observou-se ruptura do tumor na cirurgia com extravazamento do líquido do componente cístico, com coloração amarelo ocre, para dentro e fora da cavidade peritoneal. O laudo histopatológico durante congelação per-operatória foi “sugestivo de disgerminoma”.

Posteriormente, realizou quimioterapia com protocolo para tumor de células germinativas (TCG), esquema VIP (etoposide, ifosfamida e cisplatina), 1º ciclo feito em 08/02/2024; 2º ciclo em 08/03/24 e o 3º ciclo em 07/05/2024.

Os achados macroscópicos revelaram formação cística enviada róta, medindo 19,0 x 8,0 x 2,0 cm, exibindo superfície externa pardo-rosada e lisa. Internamente observa-se tecido avermelhado, vascularizado, com diversas e diminutas projeções nodulares, esbranquiçadas e irregulares. Acompanha tecido avermelhado e gelatinoso com área esbranquiçada e nodular.

Figura 1 – Ressonância magnética de abdome e pelve

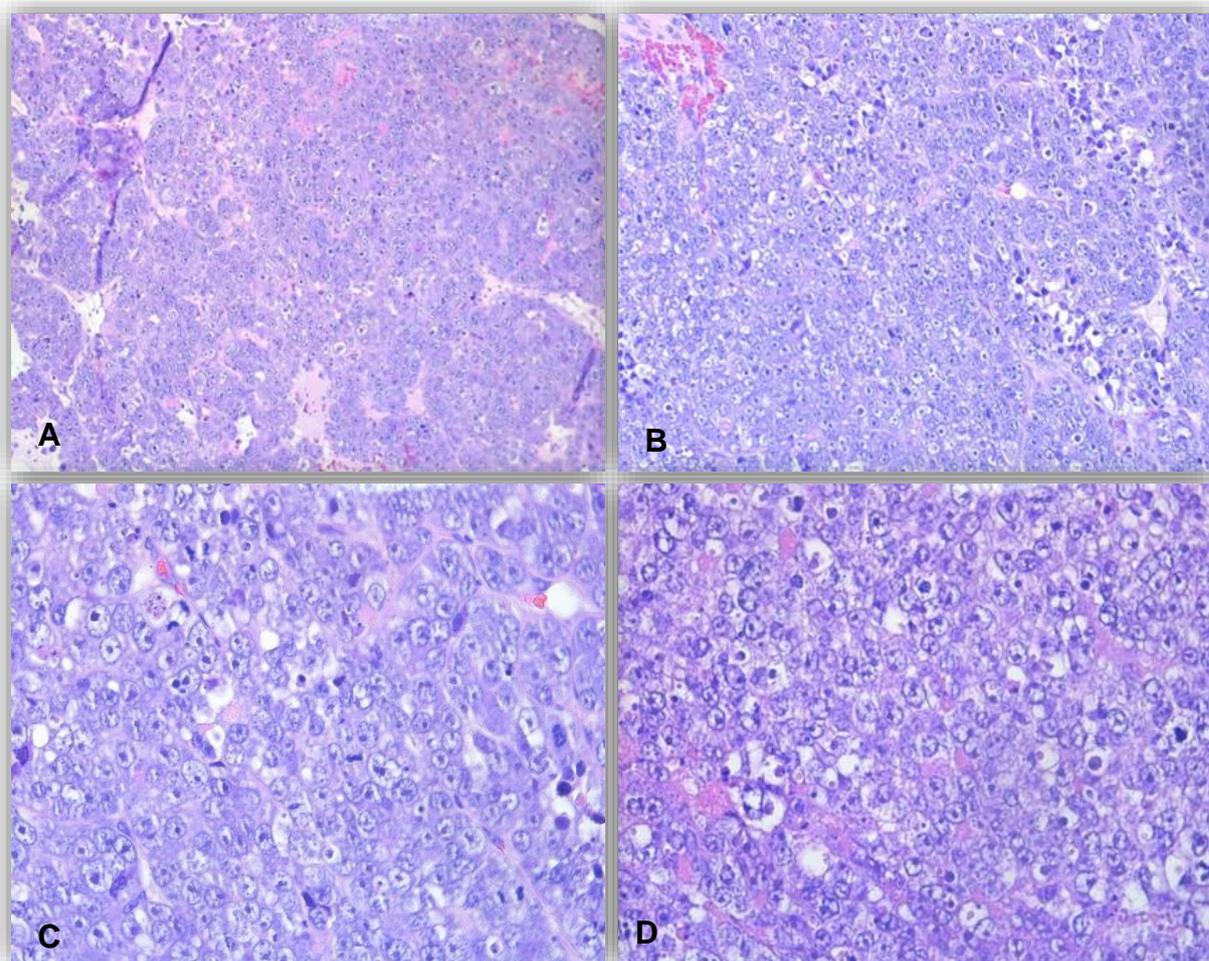


Ressonância magnética evidenciando formação cística

4.2 ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

A microscopia mostrou neoplasia pouco diferenciada, e após a realização do estudo imuno-histoquímico, compatível com tumor de células de Sertoli-Leydig pouco diferenciado (Figura 2).

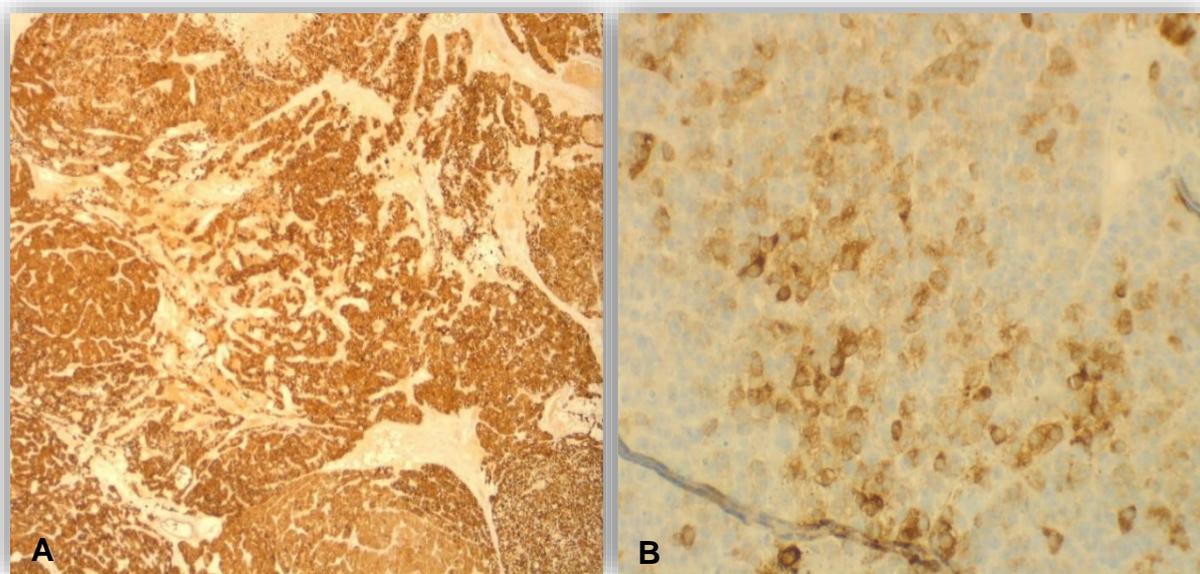
Figura 2 – Cortes histológicos



A e B: Cortes histológicos mostrando células com arranjo em lençol ou em cordões, em meio a estroma fibro-hialinizado (HE, A-40X e B-100X); C e D: Atipia nuclear acentuada e numerosas figuras de mitose (HE 400X).

A imuno-histoquímica revelou positividade para calretinina, α -inibina, CD56, vimentina, CD99, WT-1, AE1/AE3 e Glypican-3 (positivo focal); negatividade para SALL4, OCT-4, AFP, CD30, C-kit, EMA, PAX-8 e Heppar-1 (Figura 3).

Figura 3 – Imuno-histoquímica



A: Cortes histológicos mostrando imuno-histoquímica com positividade forte e difusa para calretinina (100X); B: α -inibina positiva (400X).

5 DISCUSSÃO

O tumor de células de Sertoli-Leydig é uma neoplasia rara que constitui 0,5% dos tumores ovarianos, representando até 4% dos tumores em mulheres com menos de 20 anos de idade. No caso apresentado, a paciente tinha apenas 14 anos de idade, faixa etária menor do que a média citada na literatura, que refere idade média de 25 anos (WHO, 2020). A paciente tinha apresentado seu primeiro ciclo menstrual há 6 meses e apresentou amenorreia. No caso relatado houve inicialmente suspeita de um teratoma *versus* digerminoma devido à idade. A paciente não apresentou manifestações tipicamente androgênicas. O exame analítico sérico de alfa-fetoproteína (7,02 ng/ml) apresentou valores normais de referência. Ela referiu apenas dores abdominais e esse foi o motivo para a realização dos exames de imagem, como ressonância magnética, que revelou a formação cística.

Mulheres com TCSL comumente apresentam massa anexial e sintomas de virilização, com excesso de andrógenos (WHO, 2020; Litta *et al*, 2013). A apresentação clínica pode ser na forma de amenorreia, aumento rápido do perímetro abdominal, dor abdominal, ascite ou ruptura tumoral. Na literatura há referência de elevação da alfa-fetoproteína em alguns tumores de células de Sertoli-Leydig do ovário (Borer *et al*, 2000; WHO, .2020).

O comprometimento exclusivo do ovário esquerdo observado no caso está de acordo com os dados da literatura, onde descreve-se que 97% dos casos de TCSL são unilaterais (Castro *et al*, 2019; WHO, 2020).

Macroscopicamente, os tumores de células de Sertoli-Leydig variam em tamanho de 2 a 35 cm (Kurman *et al.*, 2019; WHO, 2020) e o tumor aqui relatado mediu 19,0 cm no maior eixo.

As colorações de imuno-histoquímica mostraram α -inibina e calretinina positivas, assim como a maioria dos TCSLs, descartando a hipótese diagnóstica inicial de teratoma e digerminoma, em consonância com os achados microscópicos.

6 CONCLUSÃO

Os TCSLs representam uma condição rara em crianças. No entanto, podem ocorrer em qualquer idade, razão pela qual é importante conhecer as manifestações clínicas, a abordagem diagnóstica e as opções terapêuticas. Entretanto, existe uma sobreposição considerável entre as diversas categorias de TCSL que podem facilmente levar à subnotificação, ou até mesmo a um diagnóstico errôneo.

Por serem neoplasias clinicamente significativas, é necessário um estadiamento cuidadoso e uma avaliação do nível de diferenciação para que as pacientes possam se beneficiar de tratamento cirúrgico conservador.

REFERÊNCIAS

- AL-AGHA, O. M. *et al.* FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. **Am J Surg Pathol**, Philadelphia, PA, v. 35, n. 4, p. 484-94, 2011. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820a406c. PMID: 21378549.
- BAKER, P. M.; OLIVA, E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update. **Int J Gynecol Pathol**, New York, NY, v. 24, n. 1, p. 39-55, 2005. PMID: 15626916.
- BORER, J. G.; TAN, P. E.; DIAMOND, D. A. The spectrum of Sertoli cell tumors in children. **Urol Clin North Am**, Philadelphia, PA, v. 27, n. 3, p. 529-41, 2000. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70100-2. PMID: 10985152.
- CABRERA-CANTÚ, F. *et al.* Sertoli-Leydig cell tumor in a 12-year-old girl: a review article and case report. **Arch Gynecol Obstet**, Berlin, Germany, v. 290, n. 4, p. 791-6, 2014. doi: 10.1007/s00404-014-3293-6. Epub 2014 Jun 11. PMID: 25027813.
- CASTRO, B. G. R. *et al.* Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors: Epidemiological, Clinical and Prognostic Factors. **Rev Bras Ginecol Obstet**, São Paulo, v.41, n. 7, p. 440-448, 2019. doi: 10.1055/s-0039-1693056. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31344718; PMCID: PMC10309283.
- CATHRO, H. P.; STOLER, M. H. The utility of calretinin, inhibin, and WT1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of ovarian tumors. **Hum Pathol**, Philadelphia, PA, v. 36, n. 2, p. 195-201, 2005. doi: 10.1016/j.humpath.2004.11.011. PMID: 15754297.
- CHEN, L.; TUNNELL, C. D. ; DE PETRIS, G. Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous element: a case report and a review of the literature. **Int J Clin Exp Pathol**, Madison, WI, v. 7, n. 3, p. 1176-81, 2014. PMID: 24696734; PMCID: PMC3971324.
- COLOMBO, N. *et al.* Management of ovarian stromal cell tumors. **J Clin Oncol**, New York, NY, v. 25, n. 20, p. 2944-51, 2007. doi: 10.1200/JCO.2007.11.1005. PMID: 17617526.
- HINSHAW, H. D. *et al.* Malignant transformation of a mature cystic ovarian teratoma into thyroid carcinoma, mucinous adenocarcinoma, and strumal carcinoid: a case report and literature review. **Case Rep Obstet Gynecol**, New York, NY, v. 2012, p. 269489, 2012. doi: 10.1155/2012/269489. Epub 2012 Sep 19. PMID: 23029627; PMCID: PMC3458411.
- KURMAN, R. J.; ELLENSON, L.H.; RONNETT, B. M. **Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract**. 7. ed., Springer, 2019. 1025 p.
- LITTA, P. *et al.* Sertoli-Leydig cell tumors: current status of surgical management: literature review and proposal of treatment. **Gynecol Endocrinol**, London, England, v. 29, n. 5, p. 412-7, 2013. doi: 10.3109/09513590.2012.754878. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23379421.

MCCLUGGAGE, W. G.; MAXWELL, P. Immunohistochemical staining for calretinin is useful in the diagnosis of ovarian sex cord-stromal tumours. **Histopathology**, Oxford, England, v. 38, n. 5, p. 403-8, 2001. doi: 10.1046/j.1365-2559.2001.01147.x. PMID: 11422476.

ROBBOY, S. J. *et al.* **Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract**. 2. ed, Elsevier Health Sciences, UK, London, 2008.

STAATS, P. N.; COUTTS, M. A ; YOUNG, R. H. Primary ovarian mucinous cystic tumor with prominent theca cell proliferation and focal granulosa cell tumor in its stroma: case report, literature review, and comparison with Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous elements. **Int J Gynecol Pathol**, New York, NY, v. 29, . 3, p. 228-33, 2010. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181c04007. PMID: 20407320.

TILTMAN, A. J.; ALLARD, U. Female adnexal tumours of probable Wolffian origin: an immunohistochemical study comparing tumours, mesonephric remnants and paramesonephric derivatives. **Histopathology**, Oxford, England, v. 38, n. 3, p. 237-42, 2001. doi: 10.1046/j.1365-2559.2001.01086.x. PMID: 11260305.

VANG, R.; HERRMANN, M. E.; TAVASSOLI, F. A. Comparative immunohistochemical analysis of granulosa and sertoli components in ovarian sex cord-stromal tumors with mixed differentiation: potential implications for derivation of sertoli differentiation in ovarian tumors. **Int J Gynecol Pathol**, New York, NY, v. 23. n. 2, p. 151-61, 2004. doi: 10.1097/00004347-200404000-00010. PMID: 15084844.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet]. **International Agency for Research on Cancer**; 2020. (WHO classification of tumours series, 5. ed., Lyon (France), v. 4, 2020. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>.

YANG, B. *et al.* Pediatric Sertoli-Leydig Cell Tumors of the Ovary: An Integrated Study of Clinicopathological Features, Pan-cancer-Targeted Next-generation Sequencing and Chromosomal Microarray Analysis From a Single Institution. **Am J Surg Pathol**, Philadelphia, PA,. v. 48, n. 2, p. 194-203, 2024. doi: 10.1097/PAS.0000000000002149. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37946548.

YOUNG, R. H.; SCULLY, R. E. Differential diagnosis of ovarian tumors based primarily on their patterns and cell types. **Semin Diagn Pathol**, Philadelphia, PA, v.18, n.3, p. 161-235, 2001. PMID: 11554665.

YOUNG, R. H. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems, **Modern Pathology**, Baltimore, MD, v 18, n. Supplement 2, p. S81-S98, 2005. ISSN 0893-3952, [https://doi.org/10.1016/S0893-3952\(22\)04460-X](https://doi.org/10.1016/S0893-3952(22)04460-X).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089339522204460X>