

Primary functional tumors of the ovary

Tumores primários funcionantes do ovário

Mariana Rei¹, Margarida Fernandes², Raquel Mota³, Vera Paiva³, Antónia Costa¹
Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE Porto

Abstract

Functional ovarian tumors present a distinct biology and oncological behavior in comparison to epithelial malignancies, and its knowledge will majorly impact the diagnostic, therapeutic and prognostic approach. Hyperandrogenism, hyperestrogenism, hyperthyroidism, hypercalcemia, HCG production, carcinoid and Cushing syndrome are some of the most relevant clinical profiles. A brief discussion on the main endocrine manifestations, histological entities and differential diagnosis will be provided.

Keywords: Ovarian neoplasms; Endocrine gland neoplasms; Endocrine syndromes; Hyperandrogenism; Estrogens.

INTRODUÇÃO

Os tumores funcionantes ou produtores hormonais do ovário são raros, correspondendo a 5% das neoplasias do ovário. Traduzem-se por manifestações endócrinas resultantes da produção de hormonas/substâncias metabolicamente ativas, sendo as mais frequentes os estrogénios, androgénios, hormonas tiroideias, polipeptídeos e aminas biogénicas, proteína relacionada com a paratormona (PTHrP) e gonadotrofina coriônica humana (HCG)¹.

Os autores realizaram uma revisão da literatura através de uma pesquisa eletrónica no motor de busca *PubMed* com os termos MESH *ovarian neoplasms, endocrine gland neoplasms, endocrine syndromes, hyperandrogenism, estrogens, hypercalcemia e cushing syndrome*. Foram incluídas todas as publicações entre os anos 2000 e 2018, em inglês e com todos os níveis de evidência.

De salientar que o conhecimento relativo a este tipo de tumores baseia-se em publicações de fraca evidên-

cia, sobretudo em relatos de casos clínicos ou série de casos, encontrando-se limitadas revisões sobre esta temática na literatura. Constata-se uma completa ausência de evidência agrupada por produção hormonal ou substâncias ativas.

TUMORES FUNCIONANTES DO OVÁRIO

As manifestações clínicas dos tumores funcionantes dependem de fatores tumor-dependentes e hormono-dependentes. A sintomatologia causada diretamente pela dimensão tumoral, velocidade de crescimento tumoral, sua relação com estruturas adjacentes e disseminação à distância são os fatores tumor-dependentes. Estes são responsáveis pela distensão abdominal, dor, compressão e invasão de órgãos adjacentes com sintomas órgão-específico. O tipo de substância produzida, respetivos níveis séricos e ação metabólica atribuem-se aos fatores hormono-dependentes e irão condicionar a restante clínica associada.

Este tipo de tumores incluem toda a diversidade histológica das neoplasias ováricas, embora os mais frequentemente descritos sejam os tumores de células dos cordões sexuais/estroma (TCSEs) e de células germinativas. Os tumores epiteliais raramente são responsáveis pela produção de hormonas ou metabolitos ativos. De salientar que nem sempre existe correlação direta entre a morfologia das células e o tipo de hormona ou

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto. Departamento da Mulher e da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

2. Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto

3. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto

substância produzida.

Na maioria das vezes, os tumores funcionantes apresentam uma clínica inatípica relacionada com um quadro de hiperprodução de substâncias metabolicamente ativas. A abordagem diagnóstica compreende as seguintes etapas:

1. Confirmação analítica/bioquímica de hipersecreção específica hormonal (determinação sérica, urinária, testes endócrinos de estimulação/frenagem);
2. Determinação da fonte produtora através de exames imagiológicos, de medicina nuclear funcional, estudos endoscópicos e/ou de testes endocrinológicos específicos. A ecografia endovaginal é o exame de eleição para a abordagem inicial de neoformações ováricas, embora nem sempre exista correlação direta entre a ecomorfologia tumoral e o perfil hormonal.
3. Estadiamento imagiológico dos tumores ováricos. O sistema de estadiamento para os tumores não epiteliais do ovário segue as mesmas orientações definidas pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) para os tumores epiteliais, sendo o estadiamento oncológico e a rotura capsular tumoral os fatores de prognóstico determinantes².

A elevada suspeição clínica com consequente diagnóstico de hipersecreção hormonal pré-abordagem cirúrgica possibilita uma otimização da terapêutica. O controlo metabólico permite minimizar a descompensação grave aquando da indução anestésica e/ou manipulação cirúrgica, diminuindo assim a morbimortalidade associada ao tratamento cirúrgico.

O estadiamento cirúrgico pode ser realizado por via aberta ou minimamente invasiva, garantindo a ausência de rotura tumoral intraperitoneal, com realização de lavado peritoneal e cistectomia ovárica ou anexectomia seguida de exame extemporâneo. Em caso de malignidade, procedimentos de estadiamento cirúrgico deverão ser realizados de acordo com os protocolos oncoginecológicos em vigor³. Dado que a maioria destes tumores se apresenta em mulheres jovens, a cirurgia conservadora com preservação da fertilidade deverá ser considerada.

De seguida apresentam-se os tumores funcionantes primários do ovário segundo as manifestações clínicas apresentadas (Quadro I).

Hiperandrogenismo

Os tumores virilizantes do ovário são uma causa rara de hiperandrogenismo (5% de todas as neoplasias do ovário)^{4,6}. A prevalência de tumores ováricos produto-

res de androgénios em doentes com hiperandrogenismo é de 0,2%⁷.

A produção de androgénios encontra-se associada fundamentalmente aos TCSEs, em particular o tumor de células de *Sertoli-Leydig*, luteoma, tumor de células de *Leydig* e tumor de células esteroides não especificado (NOS) (79%)⁸. Outros tumores produtores incluem tumores de células da granulosa (TCG), tumores de células germinativas (disgerminoma) e tumores epiteliais do tipo mucinoso^{9,10}.

Os tumores de células de *Sertoli-Leydig* caracterizam-se pela presença de estruturas testiculares com produção de androgénios com virilização em 70 a 85% dos doentes¹¹. Embora geralmente descritos na segunda e terceira décadas de vida, poderão ocorrer em mulheres pós-menopáusicas¹². Os tumores de *Sertoli-Leydig* pouco diferenciados ou retiformes são tipicamente FOXL2 negativos mas expressam α -inibina ou calretinina. Mutações do gene DICER-1 também parecem estar envolvidas¹³.

As manifestações clínicas variam de acordo com a idade. Na criança manifesta-se por pseudopuberdade precoce heterossexual. Na idade reprodutora e menopausa, primariamente ocorre desfeminização (oligomenorreia, involução mamária, atrofia genital) seguida de virilização (hirsutismo, acne, alopecia androgénica, clitoromegalia, aumento da libido, alterações da voz e hipertrofia muscular)¹².

O diagnóstico diferencial deve incluir outras entidades hiperandrogénicas: síndrome do ovário poliquístico, hipertecose ovárica, hiperplasia ou neoplasia da suprarrenal.

Recomenda-se o doseamento sérico de testosterona total, testosterona livre, androstenediona e deidroepiandrosterona (DHEA). Níveis elevados de testosterona confirmam a presença de uma neoplasia virilizante, enquanto concentrações normais de DHEA excluem origem supra-renal. Níveis de estradiol elevados devem-se ao processo de aromatização da testosterona, pelo que manifestações estrogénicas também se encontram reportadas.

A venopunção ovárica e supra-renal seletiva para determinação da fonte produtora de androgénios poderá ser útil no diagnóstico perante uma avaliação imagiológica inconclusiva¹⁴. Apesar de altamente eficaz na localização tumoral, trata-se de um método invasivo e não disponível em todos os centros. Em alternativa, a administração de análogos da GnRh pode funcionar como prova diagnóstica e/ou terapêutica sobretudo em doentes com contra-indicação cirúrgica¹⁵.

QUADRO I. PRINCIPAIS SÍNDROMES CLÍNICAS ASSOCIADAS A TUMORES FUNCIONANTES DO OVÁRIO

Substância	Sintomatologia	Alterações analíticas	Tipo de tumores ováricos	Dados epidemiológicos e clínicos de relevo	Diagnóstico diferencial
Androgénios	Pseudopuberdade precoce heterossexual 1º Desfeminização Oligomenorreia Involução mamária 2º Virilização Hirsutismo Acne Alopécia androgénica Clitoromegalia Alterações da voz Hipertrofia muscular	Testosterona (livre e total) Androstenediona DHEA normal	Tumores dos cordões sexuais-estroma Estromais puros Tumor de células de Leydig Luteoma Tumor esteroide NOS Cordões sexuais puros Tumor de células de Sertoli Mistos Tumor de células de Sertoli-Leydig Tumor de células germinativas Disgerminoma	Tumores virilizantes correspondem a 5% das neoplasias ováricas Descritos desde a infância à pós-menopausa (idade média 25 anos) 97% unilaterais Mutações DICER-1 frequentes se idade jovem	Síndrome ovário policístico Hirsutismo idiopático Hipertecose ovária Síndrome de Cushing Hiperplasia da suprarenal Tumor da suprarenal
Estrogénios	Pseudopuberdade precoce isossexual HUA Hiperplasia endometrial (até 80%) Adenocarcinoma do endométrio (22%)	Estradiol Inibina FSH LH	Tumores dos cordões sexuais-estroma Tumor de células da granulosa (TCG) do adulto/juvenil Tecomas Tumores de células germinativas Disgerminoma Carcinoma embrionário	Descritos desde a infância à pós-menopausa TCG adulto (idade média 53 anos) TCG juvenil (idade média 15 anos)	Outros tumores do ovário Gravidez ectópica
Hormonas tiroídeias	Assintomático (maioria) Sintomáticos HUA Infertilidade Dismenorreia Síndrome de Meigs (17%) Hipertiroidismo (8%) <i>Strumosis</i> Tempestade tiroídeia	TSH T3 livre T4 livre Tireoglobulina	Teratoma monodérmico <i>Struma ovarii</i>	2,7% dos teratomas Maioria benignos e unilaterais Pico incidência entre os 40 e 60 anos	Doença de Graves Bócio multinodular Hipertiroidismo Tiroidite linfocítica Tumor da tiroíde metastático Administração exógena de hormona tiroídeia

Continua na página seguinte

QUADRO I. CONTINUAÇÃO

Substância	Sintomatologia	Alterações analíticas	Tipo de tumores ováricos	Dados epidemiológicos e clínicos de relevo	Diagnóstico diferencial
Síndrome carcinóide (serotonina)	Diarreia Cólicas Malabsorção intestinal Fibrose cardíaca Alterações vasomotoras paroxísticas Broncoespasmo <i>Flushing</i> Pelagra Telangiectasias	Excreção urinária 5-HIAA Serotonina sérica	Tumores de células germinativas Tumor carcinóide primário do ovário (TCO) Tumor neuroendócrino bem-diferenciado	Síndrome carcinóide: tumores do sistema gastrointestinal (68%), broncopulmonar (25%), ovário (<2%) Correspondem a <0,1% das neoplasias ováricas, maioria incidental Ampla faixa etária	Menopausa Anafilaxia Mastocitose sistêmica Leucemia Vipoma Feocromocitoma Carcinoma da tireóide Carcinoma renal Epilepsia diencefálica
PTHrP	Náuseas e vômitos Obstipação Distúrbios neuropsiquiátricos Alterações neuromusculares Desidratação Insuficiência renal	Cálcio sérico	Carcinoma de células claras Carcinoma de pequenas células do tipo hipercalemico (TH)	Hipercalemia ocorre em 5% dos tumores ginecológicos Carcinoma de pequenas células TH em mulheres jovens < 40 anos	Tumores ginecológicos Útero, colo, vagina, vulva Outros tumores: Pulmão Mama Esôfago, Pâncreas Rins e bexiga Mieloma múltiplo Metástases ósseas
HCG	Pseudopuberdade precoce isosssexual Hiperestrogenismo Hipertiroidismo Sintomas de gravidez	HCG	Tumores de células germinativas Carcinoma embrionário Coriocarcinoma Poliembrioma Tumor misto de células germinativas	Carcinoma embrionário quase exclusivo na infância e idades jovens Coriocarcinoma não gestacional geralmente < 20 anos	Gravidez Doença gestacional do trofoblasto
Síndrome de Cushing	Amenorreia Diabetes de novo Estigmas cutâneos	ACTH, CRH e cortisol	Tumores de células esteróides (TCE) Luteoma estromal Tumor de Leydig Tumor esteróide NOS	TCE correspondem a 0,1% dos tumores ováricos Idade média 43 anos Síndrome de <i>Cushing</i> em 6 a 10% Geralmente sólidos, unilaterais e benignos	Carcinoma adrenocortical

DHEA: Deidroepiandrosterona; HUA: Hemorragia uterina anormal; FSH: hormona foliculo-estimulante; LH: hormona luteinizante; TCG: tumor de células da granulosa; TSH: hormona estimulante da tireóide; 5-HIAA: ácido 5-hidroindoleacético; TCO: Tumor carcinóide primário do ovário; PTHrP: proteína relacionada com a paratormona; TH: tipo hipercalemico; HCG: gonadotrofina coriônica humana; NOS: Not otherwise specified; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; CRH: hormona libertadora de corticotropina; TCE: tumores de células esteróides

Hiperestrogenismo

Os tumores do ovário mais frequentemente associados à produção de estrogénios são os tumores de células da granulosa (TCG) e os tecomas, pertencentes ao grupo dos TCSEs, e menos frequentemente, tumores de células germinativas (disgerminomas e carcinomas embrionários).

Os TCG correspondem a aproximadamente 70% dos TCSEs (3 a 5% de todas as neoplasias ováricas)¹⁶. Ocorrem numa ampla faixa etária desde a infância até à idade pós-menopáusicas e assumem características clinicopatológicas distintas, pelo que se consideram os TCG tipo juvenil e do adulto, correspondendo este último a 95% dos casos¹⁷.

As manifestações clínicas do hiperestrogenismo são variáveis e relacionam-se com a idade e *status* hormonal da doente. Na pré-puberdade manifesta-se por pseudopuberdade precoce isossexual (telarca prematura, hemorragia genital, desenvolvimento de pelo púbico e axilar, aumento do crescimento somático e da idade óssea)¹⁸. Apenas 15% dos casos de pseudopuberdade precoce são causados por tumores do ovário, sendo que a maioria está associada a TCG¹⁹.

Na idade reprodutora ou pós-menopausa, o excesso de estrogénios pode manifestar-se por tensão mamária²⁰ e hemorragia uterina anormal (HUA) em dois terços dos casos. O padrão endometrial típico dos TCGs é a hiperplasia endometrial, com atipia em 24 a 80% dos casos, embora o adenocarcinoma esteja documentado até 22%²¹. São tumores hemorrágicos, que ocasionalmente sofrem rotura, resultando em dor abdominal, hemoperitoneu e choque hemorrágico²⁰.

O hiperestrogenismo traduz-se no aumento dos níveis plasmáticos de estradiol e inibina e na diminuição da concentração de hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH). Contudo, apesar do doseamento do estradiol ser útil na monitorização destas doentes, não apresenta sensibilidade suficiente para ser considerada um marcador tumoral nesta patologia²⁰. A hormona anti-mulleriana (HAM), marcador da reserva ovárica tipicamente ausente em mulheres pós-menopáusicas ou submetidas a ooforectomia bilateral, apresenta níveis elevados em 75 e 78% dos TCGs tipo juvenil e do adulto, respetivamente. A sua determinação pós-operatória é útil para identificar resecção tumoral completa e eventual recidiva, com a potencial vantagem de não ser produzida por outros tumores gonadais ou extragonadais^{22,23}. Em casos de ambiguidade morfológica, o painel imunohistoquímico de α -inibina, calretinina e FOXL2, associado à pes-

quisa da mutação FOXL2 (402C-G) é útil para confirmar o diagnóstico de TCG do adulto.

Do ponto de vista imagiológico, os TCG apresentam um amplo espectro de alterações, desde neoplasias sólidas com áreas císticas ou hemorrágicas, a lesões císticas uni ou multiloculares²⁴. O estudo endometrial pré-operatório é mandatório para exclusão de neoplasias endometriais concomitantes, aquando da existência de hiperestrogenismo sobretudo em doentes com suspeita de TCG (nível IV, B)²⁵.

À semelhança de outros tumores do ovário, o tratamento é cirúrgico com regressão das manifestações endócrinas associadas. O papel do tratamento conservador em mulheres em idade reprodutiva com TCSEs encontra-se menos estabelecido do que para os tumores das células germinativas. A preservação de útero e ovário contralateral parece uma opção segura em doentes jovens com desejo de preservação de fertilidade no estádio I (nível IV, B), mas permanece controversa para doença em estádio IC dos TCG tipo juvenil (nível V, C) e nas variantes pouco diferenciadas dos tumores de *Sertoli-Leydig*. Estudos recentes enfatizam que a linfadenectomia pélvica e paraaórtica não é mandatória nos TCSEs dada a baixa incidência de metastização ganglionar em estádios iniciais e o limitado impacto na instituição de terapêuticas adjuvantes e sobrevida (nível III, A)^{26,27}.

Em 78 a 91% dos casos, os TCSEs encontram-se no estádio I aquando do diagnóstico com prognóstico favorável a longo prazo²⁸. Embora exista um racional biológico plausível para o uso de hormoterapia, a evidência clínica permanece limitada, com taxas de resposta completa e parcial de respetivamente 26 e 45%^{25,29}. Contudo, dada a boa tolerância e ausência de efeitos secundários significativos, pode constituir uma alternativa em casos de doença avançada ou recidiva (nível IV, B)²⁵.

Hipertiroidismo

A produção de hormonas tiroideias associa-se fundamentalmente ao *Struma ovarii*, um teratoma monodérmico composto predominantemente por tecido tiroideu. O *Struma ovarii* é extremamente raro (2,7% de todos os teratomas)³⁰ e associa-se a hipertiroidismo em 8% dos casos³¹. Estes tumores são mais comuns na idade reprodutiva com um pico de incidência entre os 40 e 60 anos³², sendo a maioria benignos e unilaterais. Os tumores malignos representam cerca de 5-37% dos casos, embora os critérios de diagnóstico de malignidade permaneçam controversos³³.

A maioria destes tumores são assintomáticos. Cerca de 17% dos tumores benignos cursam com ascite, podendo associar-se ao Síndrome de Meigs³³. A *Strumosis* é uma entidade histologicamente benigna, mas de comportamento biologicamente agressivo, caracterizada pela presença de implantes peritoneais de tecido tiroideu diferenciado.

Do ponto de vista analítico, verifica-se diminuição da hormona estimulante da tiróide (TSH) com aumento da T3 livre, T4 livre e tireoglobulina. O diagnóstico diferencial inclui outras causas de hipertiroidismo: doença de Graves, bócio multinodular, tireoidite linfocítica e administração exógena de hormona tiroideia.

Ecograficamente, o *Struma ovarii* é similar aos cistos dermóides, embora geralmente mais vascularizados. Não existem padrões ecográficos específicos diferenciadores de tumor benigno ou maligno³², sendo que a presença de ascite não exclui benignidade. A cintigrafia com iodo poderá ser útil no diagnóstico pré-operatório, evidenciando geralmente tecido tiroideu ativo na região pélvica.

O tratamento definitivo é cirúrgico pelo potencial de malignização. Nos casos de malignidade, a tireoidectomia total facilita o tratamento subsequente ablativo com iodo radioativo³¹. O tratamento médico com bloqueadores β -adrenérgicos ou antitiroideus poderá ser necessário previamente à cirurgia para estabelecer o eutiroidismo³⁴.

Dado o elevado risco de complicações intraoperatórias graves, nomeadamente de tempestade tiroideia, a suspeição diagnóstica pré-operatória permitirá assegurar os cuidados perioperatórios adequados, reduzindo a morbimortalidade associada.

Síndrome carcinóide

A síndrome carcinóide (SC) associa-se aos tumores carcinóides produtores de polipeptídeos, aminas biogénicas e prostaglandinas, através de células neuroendócrinas. As manifestações clínicas variam de acordo com o perfil de produção endócrina e localização tumoral. Os principais órgãos/sistemas afetados são a pele, o sistema digestivo e cardiorrespiratório, com as consequentes manifestações de prurido, *flushing* cutâneo, telangiectasias e pelagra, diarreia e dor abdominal, alterações vasomotoras paroxísticas, fibrose valvular e broncoespasmo. Estes tumores são mais comuns a nível do trato gastrointestinal (68%) e sistema broncopulmonar (25%)³⁵.

Os tumores carcinóides primários do ovário (TCO)

correspondem a menos de 2% dos tumores carcinóides e a menos de 0,1% dos carcinomas ováricos, ocorrendo numa ampla faixa etária³⁶. São classificados como tumores de células germinativas, sendo constituídos por células neuroendócrinas bem diferenciadas com características anatomopatológicas similares aos mesmos tipos histológicos noutras localizações³⁷. Podem ocorrer isoladamente, derivados de teratomas ováricos, ou em associação com outros tumores ováricos como tumores mucinosos, de *Brenner* ou de células de *Sertoli-Leydig*.

A maioria dos TCO apresentam-se incidentalmente³⁸. Um terço das doentes desenvolvem um quadro de *flushing* e diarreia, mais frequentemente associado ao tipo insular. A obstipação correlaciona-se com a inibição da motilidade intestinal pela produção tumoral de péptido YY³⁹.

Entidades clínicas como a mastocitose sistémica, viçoma, feocromocitoma, epilepsia diencefálica, síndrome de taquicardia ortostática postural ou tumores carcinóides extra-ováricos deverão ser consideradas no diagnóstico diferencial.

O diagnóstico inclui a confirmação de níveis urinários elevados de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), produto final de metabolismo da serotonina. A TC (tomografia computadorizada), RM (ressonância magnética), *octreoscan*, endoscopia digestiva ou broncoscopia poderão ser úteis perante a suspeita de um tumor neuroendócrino. Embora as características imagiológicas deste tipo de tumor não se encontrem bem estabelecidas⁵, alguns autores sugerem que os TCO se apresentem como neofomações sólidas⁴⁰.

No que respeita aos TCO, o tratamento baseia-se na exérese cirúrgica. Porém, perante comprovação analítica da hipersecreção carcinóide sem localização tumoral, não parece existir benefício na investigação exaustiva da referida localização, uma vez que o tratamento médico é altamente eficaz, exceto no caso de suspeita de localização digestiva sob risco de ocorrência de fibrose e outras complicações abdominais³⁸.

A suspeita pré-operatória do diagnóstico permite a administração de octreótido para prevenção de complicações raras como a crise carcinóide, condição potencialmente grave caracterizada por alterações significativas do perfil tensional, broncoconstrição, arritmias ou alterações da consciência³⁸.

Hipercalcémia

A hipercalcemia está descrita em 20 a 30% de todos os tumores malignos⁴¹, dividindo-se em dois subtipos: hi-

percalcemia osteolítica local; e hipercalcemia humoral, geralmente associada à produção de proteína relacionada com a PTHrP⁴².

A hipercalcemia ocorre em cerca de 5% dos tumores ginecológicos⁴³. No ovário, esta entidade encontra-se maioritariamente associada a tumores de células claras⁴³ e a tumores de pequenas células do ovário do tipo hipercalcémico (TH).

O carcinoma de células pequenas TH é a forma mais comum de carcinoma indiferenciado em mulheres com menos de 40 anos. É frequentemente encontrado na juventude e em 70% dos casos associa-se a hipercalcemia paraneoplásica, relacionada com a hipersecreção de PTHrP²⁸. Trata-se de um tumor de comportamento oncológico agressivo e de prognóstico reservado com elevado risco de recorrência a curto prazo²⁵. Estádios iniciais, idade superior a 30 anos, níveis pré-operatórios normais de cálcio sérico, dimensões inferiores a 10 cm, ausência de grandes células e citorredução completa parecem ter benefício prognóstico⁴⁴.

A sintomatologia de hipercalcemia pode ser inespecífica. Habitualmente predominam os sintomas do sistema nervoso central, tais como deterioração cognitiva, alterações neuropsiquiátricas e neuromusculares. Podem ainda cursar com distúrbios renais, cardiovasculares e do trato gastrointestinal. Laboratorialmente, os tumores produtores de PTHrP cursam com aumento do cálcio sérico total e diminuição da paratormona sérica⁴¹.

O tratamento é cirúrgico, sendo crucial o controlo médico da hipercalcemia devido à possibilidade de insuficiência renal pós-operatória e exacerbação das manifestações sistémicas⁴³, que poderá incluir fluidoterapia, administração de diuréticos, preparações de calcitonina, bifosfonatos e corticóides. A hemodiálise poderá ser considerada em casos graves.

Relativamente ao carcinoma de células pequenas hipercalcémico não existe consenso internacional relativo ao tratamento óptimo *standard*. Uma abordagem multimodal incluindo quimioterapia (QT) (nível III, B), cirurgia radical com estadiamento peritoneal e ganglionar, mesmo para estádios iniciais (nível IV, A) e possivelmente radioterapia (RT) (nível IV, C) é geralmente considerada⁴⁵. Os regimes de QT são frequentemente extrapolados de séries de casos de carcinoma de pequenas células de pulmão, sendo os regimes de cisplatina e etoposido os mais apropriados.

Tumores produtores de HCG

Hiperestrogenismo, hipertiroidismo e sintomas de gra-

videz são manifestações endócrinas de tumores produtores de HCG. A produção de HCG está associada aos tumores de células germinativas, destacando-se o carcinoma embrionário, o coriocarcinoma e o poliembrioma^{2,46,47}.

Os carcinomas embrionários são tumores raros do ovário, que ocorrem quase exclusivamente na infância e idade jovem⁴⁸. Estes tumores distinguem-se dos coriocarcinomas pela ausência de células de citotrofoblasto².

O coriocarcinoma não gestacional é extremamente raro, correspondendo a menos de 1% dos tumores de células germinativas, tanto na sua forma pura ou como tumor misto. A maioria das doentes apresentam idade inferior a 20 anos². À semelhança dos carcinomas embrionários, apresentam manifestações endócrinas secundárias aos níveis elevados de HCG, que variam de centenas a mais de 2.000.000 mUI/mL². A maioria das doentes apresentam pseudopuberdade precoce isossexual e HUA, apresentando por vezes quadros mimetizando gestações ectópicas.

O diagnóstico diferencial deve considerar outras entidades com elevação da HCG, nomeadamente gravidez e doença gestacional do trofoblasto. O tratamento primário é cirúrgico com particular ênfase para a necessidade de preservação da fertilidade, dada a elevada prevalência na infância e idade fértil.

Síndrome de Cushing

A doença de *Cushing* ocorre em 6 a 10% dos tumores de células esteróides (TCE) e deve-se à secreção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), hormona libertadora de corticotropina (CRH) ou cortisol⁵⁰. Um quadro de amenorreia, diabetes de novo e estigmas cutâneos deverão fazer suspeitar deste diagnóstico, confirmado na presença de hipercortisolismo não suprimível. A síndrome de *Cushing* rapidamente progressiva representa um desafio terapêutico, dado que os debilitantes efeitos de hipercortisolismo condicionam o prognóstico, aumentando a taxa de mortalidade em três a cinco vezes⁴⁹.

Os TCE constituem um subgrupo de TCSEs raro que integram três linhas celulares: luteoma estromal, tumor de *Leydig* e tumor de células esteróides NOS⁵⁰. Embora apresentem um potencial endócrino em 75% dos casos, os TCE de secreção hormonal múltipla e simultânea são raros, estando reportado na literatura um caso de hiperandrogenismo, hipercortisolismo, hiperestrogenismo e hiperprolactinemia^{51,52}.

Nos estudos de imagem estes tumores são geral-

mente sólidos e unilaterais com alterações císticas e necrose. Dadas as suas pequenas dimensões, frequentemente não são detetados em ecografia ou TC pélvica, sendo a RM o exame de eleição, demonstrando hipersinal de sequências ponderadas em T1 devido ao conteúdo lipídico e realce com gadolínio resultante da intensa vascularização. A investigação pré-operatória perante um quadro de hipercortisolismo deverá ainda incluir exames de imagem dirigidos para exclusão de carcinoma adrenocortical.

A maioria dos TCE NOS são benignos, estando reportadas taxas de malignidade de 25 a 43% dos casos. Dimensões tumorais superiores a 7cm, mais de 2 mitoses/10CGA, necrose, hemorragia e atipia nuclear significativa são indicadores de malignidade².

CONCLUSÃO

A baixa incidência destas neoplasias justifica o limitado conhecimento relativo a dados epidemiológicos, etiopatogenia, patofisiologia, curso clínico e fatores prognóstico.

A crescente publicação nesta área permitirá uma maior compreensão dos quadros clínicos associados aos tumores funcionantes do ovário, possibilitando um diagnóstico mais precoce, otimização terapêutica e prevenção de potenciais complicações médicas graves associadas à produção de substância metabolicamente ativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Olt G, Mortel R. Hormone-producing tumors of the ovary. *Endocrine-related cancer* 1997; 4:447-457.
- Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124: 1–5.
- Sociedade Portuguesa de Ginecologia – Secção de Ginecologia Oncológica. Consensos nacionais de Cancro Ginecológico 2016
- Stegner HE, Loning T. Endocrine-active tumors of the ovary. *Pathologie* 2003; 24:314-322.
- Souto S, Vieira-Baptista P, Barreto F, et al. Ovarian intratumoral 21-hydroxylase deficiency in a postmenopausal hirsute woman. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56-59
- Souto S, Vieira - Baptista P, Braga D, Carvalho D. Ovarian Leydig cell tumor in a post-menopausal patient with severe hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58-61
- Carmina E, Rosato A, Janni A. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91-92.
- Nishide K, Nishida M. Hormone producing ovarian tumors. In: Yakushiji M, editor. *Malignant tumors of the ovary and oviduct*. Tokyo: Nakayama-shoten; 1991. p. 153–164.
- Tanaka Y, Saida T, Minami R, et al. MR findings of ovarian tu-

mors with hormonal activity, with emphasis on tumors other than sex cord-stromal tumors. *Eur J Radiol* 2007; 62:317–327.

10. McGee J, Fleming N, Senterman M, Black A. Virilizing Luteinized Thecoma of the Ovary in a 15-Year-Old Female: A Case Report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22:107-110

11. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, et al. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:2944–2951.

12. Melero Cortés L, Maestre M, Pérez-Quintela M et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumours: How typical is their typical presentation?. *J Obstet Gynaecol*; 2017 Jul;37(5):655-659.

13. Durieux E, Descotes F, Mauduit C., et al. The co-occurrence of an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with a thyroid carcinoma is highly suggestive of a DICER1 syndrome. *Virchows Arch*. 2016 May;468(5):631-636.

14. Dunne C, Havelock J. Malignant Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumor Localized with Selective Ovarian Vein Sampling. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 789–793.

15. Stephens J, Katz J, Mcdermott N, et al. An unusual steroid-producing ovarian tumors. *Human Reproduction* 2002; 17:1468-1471

16. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: Prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 52: 50, 1994.

17. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 8: 575, 1984

18. Allmen D, Fallat M. Ovarian Tumors. In: *Pediatric Surgery* (7th Edition). Coran A (eds). Saunders; 2006: 529-548.

19. Wilkinson N, Osborn S, Young R. Sex cord-stromal tumours of the ovary: a review highlighting recent advances. *Diagnostic Histopathology* 2008; 14: 388-400.

20. Schumer S and Cannistra S. Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-1189

21. Gusberg SB, Kardon P. Proliferative endometrial response to theca-granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 111: 633.

22. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr., et al. Diagnostic utility of mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*. 1999; 73:51-55.

23. Ray-Coquard I, Colombo N., et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for ovarian Sex Cord Stromal Tumors. *Int J Gynecol Cancer*.2014;24:S42-S47.

24. Jung S. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. In: *Cancer Imaging*, Hayat M (eds). Elsevier; 2008: (32) 523-526.

25. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: 1-18.

26. Thrall MM, Paley P, Pizer E, et al. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2011; Aug;122(2):242-245.

27. Nasioudis D, Kanninen TT, Holcomb K et al. Prevalence of lymph node metastasis and prognostic significance of lymphadenectomy in apparent early-stage malignant ovarian sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 243–247.

28. Michele Peiretti, Stefano Angioni, Valentina Corda, Nicoletta Colombo. Sex cord-stromal tumors of the ovary. *Textbook of*

Gynecological Oncology. Chapter 87, pág. 754 - 759. ESGO 2016.

29. van Meurs HS, van Lonkhuijzen LR, Limpens J et al. Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 196–205.

30. Silva T, Guerra C. Tumores raros do ovário. In: Manual de Ginecologia. Oliveira C (eds). Pernamyer Portugal; 2009: 413-441

31. Seigel S, Hodak S. Thyrotoxicosis. *Med Clin N Am* 2012; 96:175–201

32. Benacerraf B, Goldstein, Groszmann Y. Struma ovarii. In: *Gynecologic Ultrasound: A Problem-Based Approach*. Saunders; 2014: 186-188

33. Costa A, Póvoa A, Pires M, et al. Struma ovarii: a rare form of presentation and clinical review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 819–820

34. Bahn R, Burch H, Cooper D, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011; 17(3): 456–520.

35. Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934–959.

36. Rouzbahman M, Clarke B. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: Select topics. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2013; 30: 224-233

37. Kefeli M, Usbutun A. An Update of Neuroendocrine Tumors of the Female Reproductive System. *Turk Patoloji Derg* 2015, 31:128-144.

38. Gardner G, Reidy-Lagunes D, Gehrig P. Review Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011; 122:190–198

39. Rouzbahman M, Clarke B. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: Select topics. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2013; 30: 224-233.

40. Pappa I, Peros G, Lappas C, et al. Management of ovarian carcinoid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Nov; 115(2):205-207.

41. Farias M. A Hipercalcemia nas Malignidades: Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49:816-824.

42. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(4):373-379.

43. Futagamia M, Yokoyama Y, Wakuia M, et al. A Case of Ovarian Clear Cell Carcinoma Simultaneously Producing Parathyroid Hormone-related Protein and Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *World J Oncol* 2010; 1(3):138-141

44. Reed NS, Pautier P, Avall-Lundqvist E et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian small cell cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (9 Suppl 3): S30–S34.

45. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1102–1116.

46. Alevizaki M, Huhtaniemi I. Structure-function relationships of glycoprotein hormones: lessons from mutations and polymorphisms of the thyrotrophin and gonadotrophin subunit genes. *Hormone* 2002; 1(4): 224-232.

47. Moch H, Humphrey A, Ulbright T. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 2016. Lyon: IARC Press.

48. Kurman RJ, Norris HJ. Embryonal carcinoma of the ovary: a clinic-pathologic entity from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis. *Cancer* 1976; 38: 2420-2433.

49. Sedhom R, Hu S, Ohri A, et al. Symptomatic Cushing's syndrome and hyperandrogenemia in a steroid cell ovarian neoplasm: a case report. *J Med Case Rep* (2016) 10:278.

50. Kefeli M, Usbutun A. An Update of Neuroendocrine Tumors of the Female Reproductive System. *Turk Patoloji Derg* 2015, 31(Suppl):128-144.

51. Zang L, Ye M, Yang G, et al. Accessory ovarian steroid cell tumor producing testosterone and cortisol: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep; 96(37): e7998.

52. Abebe S, Erkie M, Feleke Y. A case report of steroid cell tumour of the ovary—not otherwise specified variant with hyperandrogenism, hypercortisolism, hyperprolactinemia and hyperestrogenemia. *Ethiop Med J* 2010; 48:67–72.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Mariana Rei

E-mail: marianarei@hotmail.com

RECEBIDO EM: 13/07/2019

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 23/08/2019