

Tumor Masculinizante de Ovario con Calcificaciones

M. B. Me Kinney, M.D. (*)

Osear Barrientos, M.D.(**)

R. A. Durón M., M. D (***)

Haremos mención de un caso de tumor ovárico en una paciente de 25 años de edad, al cual se atribuyen los síntomas masculinizantes que dicha paciente presentó, ya que los síntomas desaparecieron después de haber extirpado el tumor. El diagnóstico histológico más probable en este caso es el de Arrenoblastoma, variedad indiferenciada. Pasamos a continuación a describir el caso clínico:

Se trataba de una paciente de 25 años de edad, de sexo femenino, procedente de Gualaco, departamento de Olancho, soltera, de oficios domésticos. El síntoma principal era amenorrea de 5 años de evolución, asociada a dolor en región abdominal baja, palpitations y sensación de llamaradas de calor. Un año después de haberse instalado la amenorrea, principió a notar crecimiento de bigote y cambios en la voz. La paciente había presentado su menarquía a los 16 años de edad y la menstruación había sido normal durante 4 años, hasta que apareció la amenorrea mencionada. Un año antes de ingresar al hospital, había sido tratada su amenorrea por un facultativo, habiendo solamente menstruado una vez a resultas de dicho tratamiento. No habían antecedentes de importancia, fuera de amigdalitis frecuentes. No habían antecedentes familiares con sintomatología similar a la presentada por esta paciente. Al examen físico se notaban glándulas mamarias de tipo atrófico, presencia de acné en la cara y bigote (Figs. 1 y 2) Se observaba vello pubiano en vértice superior. El clítoris estaba agrandado. No se logró visualizar el cervix. La pared abdominal era blanda, depresible, provocándose dolor en la fosa ilíaca derecha. Al examen ginecológico se palpaba una masa dura en el anexo derecho, de aproximadamente 5 cm. de diámetro. La voz era ronca, casi de tipo masculino. Los exámenes de laboratorio rutinarios, estaban dentro de los límites normales. Debido a deficiencias del laboratorio, no se logró determinar cromatina sexual, ni se efectuaron dosificaciones hormonales. Con los datos clínicos y de examen físico, se hizo el diagnóstico de Arrenoblastoma, siendo intervenida quirúrgicamente. Durante la intervención, se notaron ambas masas anexiales. El ovario y trompa izquierda de características normales. El ovario derecho estaba agrandado y fue extirpado junto con la trompa uterina. Dicho ovario estaba transformado en una tumoración de consistencia dura que medía 8x5 cm. La superficie externa era lisa, sin nódulos (Fig. 3) La superficie de corte mostraba tejido blanquecino de aspecto fibrótico, duro, con múltiples áreas de calcificaciones que hacían difícil la sección del tumor (Figs. 4-5) No se observaron áreas quísticas o de reblandecimiento. El aspecto de este tejido era homogéneo, estando totalmente encapsulado por la corteza ovárica comprimida. La

(*) Director Hospital Evangélico. Siguatepeque, Honduras, C. A. (**) Médico Interno Hospital Evangélico. Siguatepeque, Honduras, C. A. (***) Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Felipe. Tegucigalpa, Honduras, C. A.

trompa uterina era de características normales. Al estudio histológico el tumor estaba formado por múltiples células de aspecto fusiforme en diferentes áreas estudiadas. El protoplasma claro, con membrana celular mal definida. Los núcleos eran redondos, algunos ovoideos, con ligeras diferencias de tamaño, pero sin mostrar hipercromatismo, grumos cromáticos, nucléolos o características de anaplasia. Las figuras mitóticas eran escasas. Estas células no mostraban tendencia a agruparse en masas, cordones, columnas, ni mucho menos a formar estructuras glandulares. En diferentes áreas se observaban calcificaciones. Se observaron en algunas áreas bandas de tejido colágeno alrededor de las células neoplásicas. No pudieron observarse células semejantes a las hiliares (Leydig) en múltiples cortes estudiados (Figs. 6-7-8) Se incluyeron cortes transversales de la trompa uterina derecha, los cuales no mostraron anomalías microscópicas.

En resumen, se trataba de un tumor de aspecto fibromatoso con múltiples áreas de calcificaciones.

Al momento de hacer este informe han transcurrido nueve meses después de la intervención quirúrgica, habiendo desaparecido la mayor parte de los síntomas de defeminización y masculinización que la paciente presentaba. Las reglas se han vuelto a instalar en forma cíclica normal y la voz ha tornado a ser de tipo femenino.

COMENTARIOS

Los síndromes de virilización dependientes de lesiones ováricas se pueden clasificar de la siguiente manera (14):

Las no neoplásicas, que corresponden a los ovarios poliquísticos del síndrome de Stein-Leventhal, la hipertecosis dependiente de luteinización del estroma ovárico y tecomatosis, y la hiperplasia de células hiliares. Luego está el grupo de las enfermedades neoplásicas de ovario que comprenden en primer lugar, los tumores de tipo celular masculino, como son el Arrenoblastoma, el Tumor de células hiliares y los Tumores de células lipoideas, de tipo suprarrenal (masculinoblastoma). En segundo lugar, algunos tumores de tipo celular femenino, como los tumores de teca granulosa y el tcoma. En tercer lugar, encontramos tumores mesenquimales de tipo celular mixto (Ginandroblastomas). Sigue luego el gonadoblastoma y en quinto lugar, diferentes tipos de tumores benignos y malignos de ovario que poseen estroma funcional en algunos casos, como tumores de Brenner, Cistadenomas Pseudomucinosos y otros tumores primarios o metastásicos.

Como puede deducirse de la lista anterior, se ha modificado mucho en los tiempos actuales el concepto de correlación entre virilismo y las lesiones de tipo histológico en tumores ováricos que lo producen, ya que existen casos de tumores que clásicamente se consideran como feminizantes, tales como los tumores de la granulosa, los cuales en algunos casos pueden producir virilización. Del mismo modo, tumores que clásicamente se consideraban no funcionales como el tumor de Brenner, pueden en alguna ocasión actuar como tales. A la inversa, en lo que respecta a los tumores de tipo celular masculino, en algunas ocasiones pueden ir acompañados de efecto estrogénico concomitante. Se desprende de esto que el patólogo general se encuentra muchas veces en la disyuntiva de dar un nombre adecuado a la lesión que está estudiando, dejándose influenciar

por el cuadro clínico del paciente. Aún los gineco-patólogos bien entrenados, no pueden muchas veces establecer un diagnóstico preciso. De ahí que Novak (12) proponga que de esta confusión se deba mejor emplear el término de tumor estrómic gonadal, indicando si es virilizante, feminizante o inerte, como un nombre genérico para todos estos tumores.

Con respecto a tumores no gonadales pero con estroma funcional, que ocasionalmente dan efecto androgénico, esto se explicaría por el carácter multipotencial de la célula del estroma ovárico, como un agente activo secretor endocrino. De todo esto puede resumirse que al momento presente, el patólogo debe saber que la morfología celular sola no es necesariamente un índice de sus propiedades metabólicas y que virilismo clínico no demanda necesariamente el diagnóstico de Arrenoblastoma en caso de encontrarse con un tumor ovárico.

Clásicamente los Arrenoblastomas, desde el punto de vista histopatológico *se* dividen en tres grupos:

En el grupo I, hay escasez de células intersticiales y la imagen es la de un adenoma tubular (Testicular). En estos casos hay rara asociación de virilismo.

En el grupo II (Intermediario), hay abundantes células de Leydig, encontrándose grupos de células epiteliales que tienden a formar glándulas, en arreglo columnar o trabecular. En este grupo hay frecuentemente síndrome de virilización.

El grupo III, al cual correspondería nuestro caso, es el tipo indiferenciado con estroma sarcomatoide. Buscando minuciosamente, pueden encontrarse en este grupo células de Leydig, pero en muchos casos con gran evidencia de virilismo, no han sido puestas en evidencia estas células androgénicas. Es en este grupo último donde aparecen con mayor frecuencia los síndromes de virilización. No hay que confundir estos tumores con los de células hiliares, formados exclusivamente por células semejantes a las de Leydig del testículo, bastante raros, generalmente pequeños, pero que en ocasiones pueden pesar 1000 gramos y hasta dar metástasis (16).

Algunos casos de arrenoblastoma, como ya indicamos, pueden presentar evidencia de hiperestrogenismo. Así, en una serie de 31 casos informados (13), tres presentaron esta evidencia. Generalmente se acepta que un 25% de casos* de arrenoblastoma se comportan como malignos. Sin embargo, algunos autores creen que estas altas cifras informadas dependen de haber incluido en el grupo de Arrenoblastomas, casos de adenocarcinoma ovárico, con estroma funcional, produciendo síndrome de virilización. Después de la extirpación de un arrenoblastoma, por la desaparición de los andrógenos- circulantes, es factible que la paciente pueda embarazarse, como el caso de una mujer de 22 años, quien tuvo dos embarazos llevados a feliz término, uno y cinco años respectivamente, después de extirpado el tumor (5). Los masculinoblastomas, son aún más raros y bastante semejantes a los tumores de células hiliares. La presencia de cristaloides de Reinke, ayudaría en esta diferenciación. Además los 17 ketosteroides, normales en pacientes con hirsutismo y tumor ovárico sugieren más bien, un tumor de células hiliares que un masculinoblastoma o un arrenoblastoma, en los cuales generalmente los 17 ketosteroides están elevados (2). Sin embargo, en algunos casos donde se ha encontra-

do arrenoblastoma, esta elevación de 17 ketosteroides, prácticamente no existía. En estos casos quizás la dosificación fraccionada de los mismos, podría dar algún indicio sobre la naturaleza arrenoblastomatosa del tumor, aunque en un caso estudiado con este método (6) se llegó a la conclusión de que el examen de metabolitos urinarios de las hormonas excretadas por el arrenoblastoma no fueron de ayuda en el diagnóstico preoperatorio, deduciéndose que no hay un cuadro endocrino de laboratorio característico del mismo. Cuando se sospecha la presencia de un tumor de células hiliares, los 17 ketosteroides urinarios se elevan mediante estimulación con gonadotropina coriónica (3). Hasta 1960, habían sido informados cerca de 18 casos de tumores de células hiliares; en cambio los de arrenoblastoma informados, llegan a un total aproximado de 150 casos (11). En una revisión de 188 neoplasias ováricas en pacientes hasta de 19 años de edad, en un periodo de 40 años, 75 fueron catalogados como de origen no germinal. Sólo 14 de ellos & catalogaron como derivados de elementos gonadales especializados, 6 de tipo celular masculino (Arrenoblastomas) y ocho de tipo celular femenino (1).

Para enfatizar sobre la rareza del tumor, nótese que en África solamente se ha informado un caso hasta 1962, el cual pesaba 2500 gramos, siendo uno de los mayores informados en la literatura. Sin embargo, se ha informado un Arrenoblastoma que pesaba 4.600 gramos (4).

Para comprender mejor los eventos bioquímicos fundamentales asociados con biosíntesis de esteroides en ovarios normales y anormales, se están utilizando métodos de incubación y técnicas analíticas con diluciones de radioisótopos (8). En un caso de Arrenoblastoma de tipo indiferenciado, con estos métodos se lograron producir andrógenos en grandes cantidades y también pequeñas cantidades de estrógenos.

De la descripción histológica en nuestro caso, se desprende que el tumor presentaba áreas de calcificaciones. Es éste el único dato que podría hacer dudar que se trate de un arrenoblastoma. De los tumores ováricos que pueden presentar síndrome de virilización y que contienen calcio, solamente tenemos referencia del Gonadoblastoma de Scully (15), el cual básicamente consiste en una mezcla de disgerminoma y cordones de células sexuales de origen mesenquimal. Casos semejantes han sido descritos por Uzima (17), quien describe cuatro tipos de componentes histológicos en estos tumores:

- a) Abundancia de fibras colágenas, especialmente en la periferia del tumor.
- b) Componente de disgerminoma.
- c) Pequeñas estructuras alveolares en estroma edematoso, en el cual se encuentran calcificaciones. Estas zonas alveolares o foliculoides semejan al tumor de células de la granulosa; y
- d) Algunas células semejantes a las de Leydig.

Algunos autores proponen el término colectivo de "Gonadomas disgenéticos", a tumores semejantes a los de Scully y que se desarrollan en estructuras gonadales pobremente desarrolladas en casos de "intersexualismo". Aunque semejantes a los seminomas o disgerminomas que ocurren en gonadas de individuos normales, el cuadro histológico es algo diferente (9). Estos autores tienen la impresión de que muchos de los casos informados como "intersexuales" y crecieron considerados como del sexo femé-

niño, desarrollando posteriormente neoplasias gonadales diagnosticadas como disgerminomas masculinizantes, eran en realidad pseudo-hermafroditas masculinos. Por consiguiente, se trataba de seminomas en sitio habitual, es decir, en testículo.

En nuestro caso, debido a la ausencia de cuadro histológico de **disgerminoma** y de estructuras foliculares, a pesar de la abundancia de tejido conectivo colágeno y de calcificaciones, descartamos el diagnóstico de gonadoblastoma y lo ubicamos, por lo menos tentativamente, como un arrenoblastoma variedad **indiferenciada**, sarcomatoide o fibromatosa con una imagen histológica semejante a las que aparecen en el tratado de Ginecopatología de Novak (10).

Las calcificaciones podrían estar relacionadas con hemorragias antiguas y necrobiosis tumoral. Se han descrito también calcificaciones de intensidad variable en fibromas ovarios. No hay que confundir las calcificaciones con los "cuerpos de Psamona", asociados a tumores originados de epitelio germinativo como cistadenomas serosos benignos o malignos (7). Los primeros quedan descartados desde el punto de vista clínico y los segundos desde el punto de vista histológico.

RESUMEN

Se informa sobre un caso, el primero en literatura médica hondureña, de tumor masculinizante del ovario en una paciente de 25 años de edad, quién después de haber estado menstruando normalmente durante 4 años, presentó amenorrea de 5 años. Después de extirpado el tumor, volvieron a presentarse las reglas. Se hace hincapié en las dificultades diagnósticas, desde el punto de vista histológico, ya que en la actualidad se acepta que diferentes cuadros histológicos en lesiones neoplásicas o no neoplásicas de ovario, incluso muchas consideradas anteriormente como de tipo histológico femenino, pueden producir el síndrome de virilización. En el caso informado, se llegó a la conclusión de que se trataba de un Arrhenoblastoma tipo indiferenciado, aunque no pudo establecerse claramente el significado de las calcificaciones del tumor, frecuentes en el Gonadoblastoma de Scully.

SUMMARY

This is the first case of a virilizing ovarian tumor reported in the hondurean medical **literature**. The patient was a 25 years old female who has had normal menses during 4 years; whereafter amhenorrhea ensued for a 5 years period. After removal of the tumor, menses where reinstalled normally. From the histological viewpoint, the tumor was labeled as an Arrhenoblastoma, sarcomatoid type although there was no plausible explanation of the numerous calcific deposits found in several areas of the tumor. This fact bring in memory of the Gonadoblastoma described by Scully, in which calcification is an outstanding feature of the tumor. However, no histological pattern of dysgerminoma with admixture of granulosa type cells where encountered. A brief consideration is made about the fact that some histologically "feminizing cell tumors" prove clinically to behave as virilizing.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—ABELL, M. R. & HOLTZ, F.: Ovarian neoplasms in childhood and adolescence. II.—Tumors of non germ cell origin. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 93: 850, 1965.
- 2.—BROCK, Donald R.: Hilus cell tumors of ovary. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 82: 386, 1961.
- 3.—CASTILLO, E. B. y colaboradores: Síndrome de masculinización producido por tumor de las células del hilio ovárico. *Rev. As. Med. Argent.*, 74: 413, 1960.
- 4.—FOSTER, Dale G.: Arrhenoblastoma of the ovary. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 83: 87, 1962.
- 5.—FRYMIRE, Louis J.: Arrhenoblastoma with two **subsequent** pregnancies. *Obst. & Gynec.*, **17**: 248, **1961**.
- 6.—GRABER, Edward A.; O'ROURKE, James J. & STURMAN, Martin: Arrhenoblastoma of the ovary: Case report and endocrine evaluation. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 81: 773, 1961.
- 7.—HERTIG, Arthur T. and GORE, Hazel: Tumor of the female sex organs. Part. 3. Tumors of the ovary and fallopian tube. *Atlas of Tumor Pathology. AFIP*, págs. 94 y "138, **1961**.
- 8.—KASE, Nathan & CONRAD, Suzanne, H.: Steroid synthesis in abnormal ovaries. I.—Arhenoblastoma. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 90: 1251, 1964.
- 9.—MELICOW, Meyer M. & USON, Aurelio: Dysgenetic gonadomas and other gonadal neoplasms in intersexes. *Cancer*, 12: 552, 1959.
- 10.—NOVAK's Gynecologic & Obstetric Pathology. 5th edition. W. B. Saunders Company, Pag. 417, 1962.
- 11.—NOVAK, Edmund R. & MATTINGLY Richard F.: Hilus cell tumor of the ovary. *Obst. & Gynec.* 15: 425, 1960.
- 12.—NOVAK, Edmund R. & LONG, J Hermán: Arrhenoblastoma of the ovary. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 92: 1082, 1965.
- 13.—O'HERN, Thomas M. & NEUBECKER, Robert D.: Arrenoblastoma. *Obst. & Gynec.*, **19**: 757, 1962.
- 14.—RICHARDSON, George S. & SCULLY, Robert E.: Virilization of a young woman. *New Eng. J. Med.* 272: 365, 1965.
- 15.—SCULLY, R. E.: Gonadoblastoma; Gonadal tumor related to dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production *Cancer* 6: 445, 1953.
- 16.—STEWART, R. S. & WOODARD, D. E.: Malignant ovarian hilus cell tumor. *Arch. Path.* 73: 91, 1962.
- 17.—UZIMA, Hirosi: Ovarian dysgerminoma associated with masculinization. Report of a case. *Cáncer* 9: 736, 1956.



Fig. 1
Obsérvese reducción del tamaño de las glándulas mamarias.



Fig. 2
Detalle de región facial con bigote prominente.

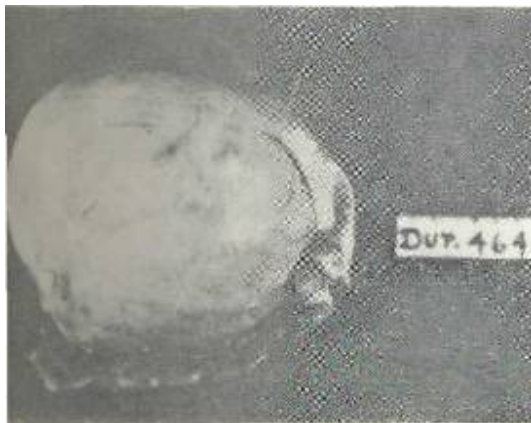


Fig. 3
Aspecto macroscópico en superficie externa.
trompa uterina en su sitio habitual.



Fig. 4
Aspecto macroscópico en superficie de Corte.

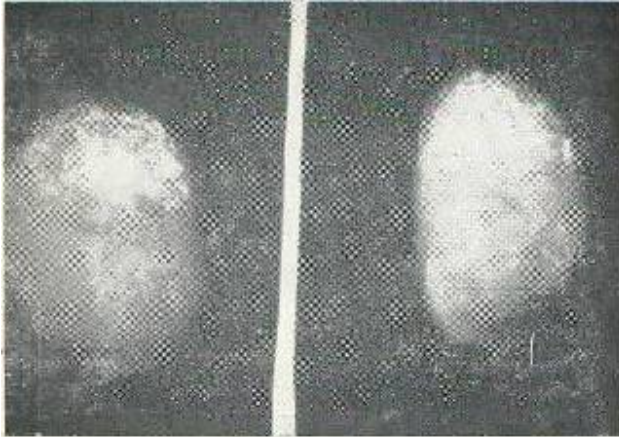


Fig. 5
Radiografía de la pieza operatoria mostrando las calcificaciones difusas, especialmente condensados en la periferia.

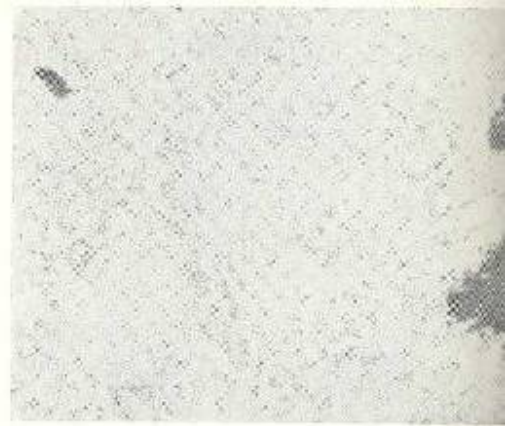


Fig. 6
Calcificaciones abundantes.



Fig. 7
Aspecto microscópico en vista panorámica.

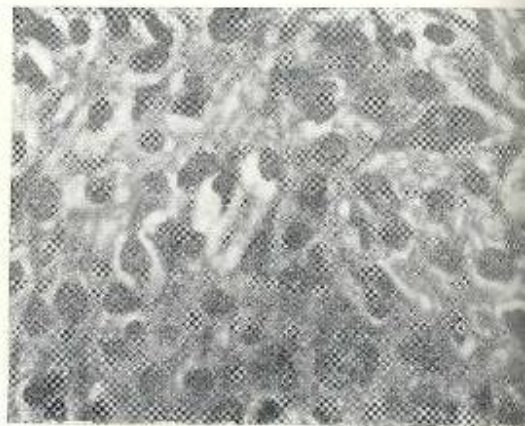


Fig. 8
Detalles Citológicos.