

## VIRILIZACION MATERNO - FETAL POR TUMOR OVARICO DE LA MADRE

Drs.: ROGER GUERRA-GARCIA, MANUEL CHAVARRY, ROLANDO CALDERON V. y CARLOS MUÑOZ T.  
Departamento de Ginecología, Facultad de Medicina Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Lima, Perú

Con la colaboración de IRMA CAPARACHIN H. (\*)

LOS tumores virilizantes de ovario son poco frecuentes y presentan amenorrea y esterilidad como síntomas constantes; por ello la asociación de tumor masculinizante de ovaria y embarazo es excepcional, y cuando sucede puede producir virilización del feto (1, 2, 3, 4). Presentamos un caso de tumor ovárico que virilizó a la madre durante el embarazo, y dio como resultado una niña pseudohermafrodita.

### C A S O

E. M. de 23 años, peruana, mestiza, casada, con dos embarazos y partos normales concurre a la consulta porque desde los primeros meses de su último embarazo (Nov. 63) notó la aparición de vello facial, engrosamiento de la voz y acné. En mayo de 1964 dio a luz una niña que presentó clítoris hipertrofiado, con meato uretral en la base del mismo y labios mayores de aspecto escrotal (Fig. 1), la cromatina sexual fue positiva y las 17-cetosteroides 0.2 mgs./24 hs.; el vaginograma y el tacto rectal de la niña fueron normales. Al momento de la consulta, julio 1964, E. M. seguía en amenorrea y con el vello facial y voz gruesa aparecidos anteriormente.

La menarquia fue a los 14 años y sus reglas eran de 3 días cada 30. El examen físico reveló talla 1,43 mts., con 47 kilos de peso, conformación femenina, senos algo disminuidos de volumen. La piel era grasosa, con acné en región dorsal y pectoral. Vello facial fino, más notorio en regiones del mentón y submaxilar; abundante vello axilar y una distribución masculina del vello pubiano. El examen de abdomen fue normal, y la auscultación reveló un soplo sistólico grado III. P. A. 105/60. Pulso 60.

(\*) Dra. I. Caparachin presentó este caso como tesis de Br. en la Facultad de Medicina de la Universidad de San Marcos, 1964.



FIG. N° 1.- Genitales de la niña; destacan los labios mayores de aspecto escrotal, y la hipertrofia del clítoris.



FIG. N° 2.- Clítoris hipertrofiado de la madre.

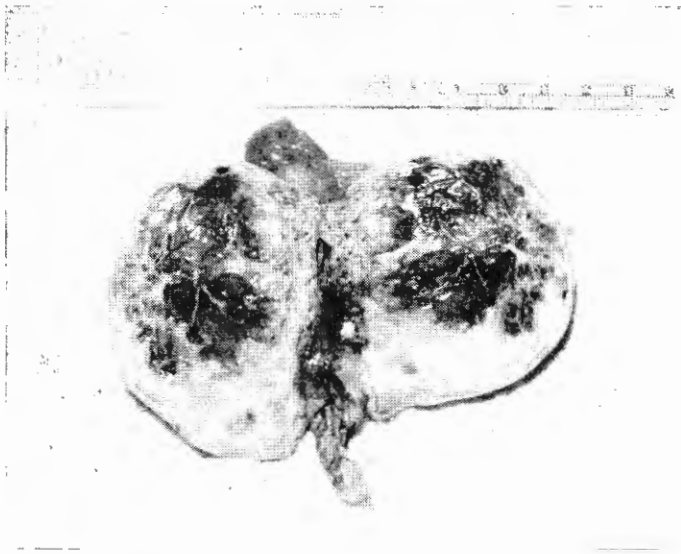


FIG. N° 3.-Tumor ovárico cortado sagitalmente y mostrando las dos superficies de sección.

### Examen Ginecológico

Labios mayores y menores de aspecto normal; clítoris aumentado de tamaño (Fig. 2), mide 1,5 cm. de longitud; vagina amplia; cuerpo uterino dirigido hacia atrás y a la derecha; histerometría 7,5 cm. Fondos de saco libres; no se palpan anexos.

### Exámenes de laboratorio

Fecha	6 - 8 - 64	11 - 8 - 64	25 - 8 - 64
Hematíes	3'840,000	4'100,000	5,075,000
Hemoglobina	6,55 gr. %	7,4	10,5
Hematocrito		29%	37%
Leucocitos	9,400	5,950	4,775

La fórmula leucocitaria fue siempre normal.

Glucosa 82 mgr. % Urea 26 mgr. %

Reacciones serológicas negativas. Examen de orina normal.

Electrocardiograma normal.

CUADRO N° 1

Condición	Determinaciones Hormonales Caso E. M.			
	17-Hidroxi- esteroides mg./24 hs.	17-Cetos- teroides mg./24 hs.	Pregnandiol mg./24 hs.	Testosterona urinaria ug./24 hs.
Basal *	6,85	5,60	2,76	Menos de 5
ACTH i.v.	14,85	5,86	5,92	" " 5
Dexametasona (2 mg./24 hs.)	1,16	0,63	—	—
Dexametasona mas HCG <sup>1</sup> Día 1	2,49	1,73	2,17	Menos de 5
" " " 2	2,92	1,32	3,74	
" " " 3	1,92	1,66	3,95	
" " " 4	1,00	3,00		Menos de 5
" " " 5	3,63	3,20		
" " " 6	4,67	5,22		Menos de 5

1. HCG — Hormona Corionica Gonodotropa (APL Ayerst).

## Métodos

Los 17-hidroxiesteroides se determinaron con el método de Porter y Silber (5); los 17-cetosteroides por el procedimiento de Vestergaard (6); para el pregnandiol se utilizó el método de Klopper (7) y la testosterona urinaria fue medida utilizando el procedimiento de Ibayashi (7). Las gonadotrofinas hipofisarias se determinaron con el método de Albert (9).

El cuadro 1, muestra dos resultados obtenidos en el caso presentado. Las gonadotrofinas fueron positivas a 96 u.r./24 hs.

**Pelvineumografía:** Utero normal; ovario izquierdo aumentado de volumen; el ovario derecha algo mayor que lo habitual.

**Evolución:** Durante las cuatro semanas que permaneció hospitalizada, el vello facial fue cayendo hasta desaparecer por completo.

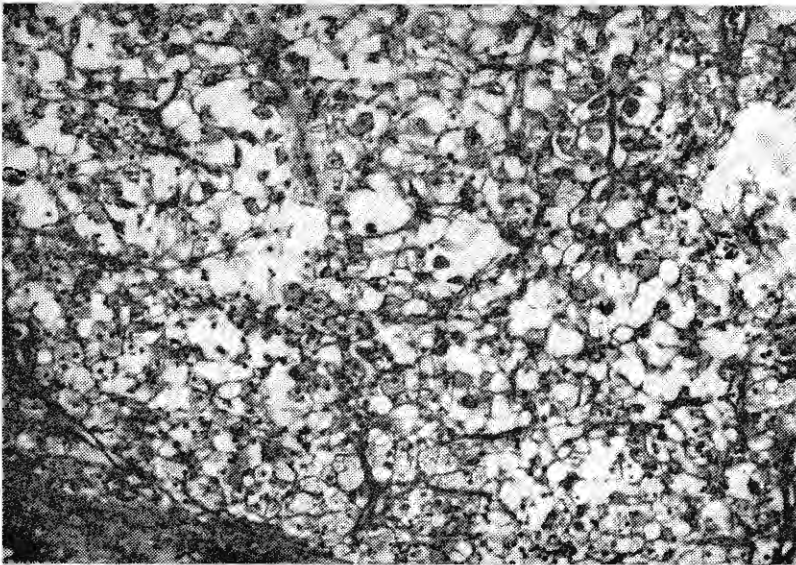
Recibió una transfusión de sangre total para corregir la anemia existente, y fue sometida a una laparatomía el 27 de agosto 64, en la cual se encontró el ovario izquierdo aumentado de volumen, 3 veces la normal, blanquecino, de mediana consistencia y con algunos quistes foliculares en la superficie; fue extirpado en su totalidad, así como la trampa respectiva. El ovario derecho tenía un tamaño algo mayor que lo normal, blanquecino, con

quistes en la superficie. Durante el acto operatorio se caracterizó la vena del hilio avárico izquierdo y se pudo obtener 40 cc. de sangre para posterior análisis.

Un control practicado tres meses después de la operación la encontró bien, con menstruación 3/30. La evolución de la pequeña ha sido satisfactoria.

**Informe Anátomo-Patológico** (Fig. 3) Dr. Uriel García Cáceres

El ovario mide  $6,5 \times 5 \times 1,5$  cm.; la superficie externa es blanco-nacarada, lisa y opaca; hacen prominencia tres pequeñas formaciones quísticas, la mayor de 0,7 cm. de diámetro. La superficie de sección muestra varios quistes de apariencia folicular inmediatamente por debajo de un albugínea engrosada. A nivel del hilio y extendiéndose en  $2/3$  partes de la superficie existe una zona marrón oscura, de apariencia lobular, separada por tractos blanquecinos que en forma radial se distribuyen por toda la zona descrita. Además existen dentro de los lóbulos y separados por los tractos fibrosos pequeños nódulos amarillentos y que están en mayor abundancia cerca del hilio. La infiltración llega hasta 2 á 3 mm. por debajo de la albugínea a nivel de la porción media del órgano.



MICROFOTOGRAFÍA N° 4.

### Examen Microscópico del Tumor (Fig. 4)

Las zonas grises y amarillentas descritas macroscópicamente corresponden a una proliferación de células que parten del hilio, avanzan dentro del estroma ovárico en forma de mantos infiltrativos de células poliédricas, grandes, de citoplasma finamente vacuolar, con apariencia de células hiliares de núcleo hiperromático, con cromatina condensada. Numerosas células tienen gruesas granulaciones citoplasmáticas. Hay extensas zonas de hemorragia y reacción fibroblástica alrededor.

Las formaciones quísticas descritas corresponden a folículos distendidos con intensa reacción luteinizante de la teca interna. La albugínea se halla engrosada. El estudio con luz polarizada demuestra cuerpos birrefringentes, algunos de ellos tienen la forma de cruz de Malta, y son de localización citoplasmática.

Consultado el Registro de Tumores de Ovario de Baltimore, dos de los patólogos opinaron que se trataba de un "Adrenal rest tumor", opinión compartida por el Dr. J. D. Woodruff, a cargo del mencionado Registro. El Dr. Hazel Gore del Departamento de Patología de Harvard Medical School, cree que se trata de un luteoma de embarazo.

### COMENTARIO

La observación presentada une a su rareza como entidad clínica, valiosa oportunidad para el estudio del metabolismo de esteroides por la unidad materno-fetal. Simmers y Hillemanns (3) en su revisión de tumores virilizantes y embarazos han hallado sólo 29 casos; la asociación de pseudohermafroditismo fetal y tumor materno ocurrió en tres casos, a los cuales se debe sumar el de Malinak (4). De la historia se deduce que esta mujer no tuvo anomalía ovárica hasta su última gestación, pues había menstruado cíclicamente, tuvo dos embarazos anteriores, ombos normales y cuyo producto fue normal, y no tenía síntoma ni signo alguno. El hecho de que sus manifestaciones de virilismo hayan empezado en el 2º mes de gestación nos hace creer que el tumor ovárico fue hormono-dependiente; apoyan esta presunción: a) la normal patente hormonal en el momento de admisión, b) la disminución de hirsutismo observada algunas semanas después del parto, y c) el incremento de excreción de 17-cetosteroides cuando se la estimuló con HCG. Hay que remarcar que esta respuesta del tejido tumoral se consiguió con sólo 2,500 u.i. inyectadas i.m. durante cuatro días; durante el embarazo la concentración sanguínea de esta hormona es muy elevada, lo cual nos permite asumir que la estimulación que entonces recibió el tumor fue mayor y su producción hormonal más elevada; mujeres normales no aumentan su excreción de 17-cetosteroides después de recibir hormona coriónica (10).

El diagnóstico histológico de tumor de restos adrenales necesito explicar la dependencia hormonal respecto de HCG; Huseby y Domínguez (11) han demostrado que las adrenales hiperplásticas de ratonas ovariectomizadas son estimuladas por HCG y producen testosterona y androstenediona; tal podría haber sido la situación en el tejido adrenal aberrante de esta mujer, pues la estimulación con HCG incrementó los 17-cetosteroides, aunque no la testosterona urinaria. El diagnóstico de luteoma de embarazo que sustenta el Dr. Gore merece comentario aparte, pues encontramos similitud entre nuestro caso y el descrito por Malinak (4), quien refiere que un luteoma ovárico multicéntrico desarrollado en un embarazo masculinizó a un feto femenino; el caso de Malinak tuvo una elevada excreción de 17-cetosteroides 125 mg. el día del parto, con cifras normales dos semanas después, situación similar al hallazgo nuestro de normal excreción de testosterona y 17-cetosteroides tres meses después del alumbramiento.

Los andrógenos producidos por el tumor ovárico estudiado, fueron capaces de evadir, por lo menos en parte, la barrera placentaria y así virilizar al feto; esta observación es importante, desde que diversos experimentos "in situ" han demostrado una alta capacidad aromatizadora para la placenta (12), que no es total, pues Bolté (13) en reciente estudio ha probado que la placenta humana es capaz de convertir a estrógenos hasta 70% de los andrógenos inyectados, que fueron Androsterona, DHEA y Testosterona.

Podemos presumir que esta eficiencia y rápida conversión de esteroides C19 a C18, fue superado por la producción hormonal del tumor en el presente caso, en otras palabras, que esta habilidad placentaria es limitada y puede ser sobrepasada por una excesiva producción de andrógenos. El grado de virilización sufrido por el feto puede catalogarse como B en la clasificación de Wilkins (14) lo cual señalaría el 3er. o 4to. mes de gestación como el tiempo en que empezó a virilizarse el feto, y está de acuerdo a los datos proporcionados por la paciente que señalan esta fecha como el inicio del engrosamiento de la voz; mayor cantidad de hormona coriónica en embarazo se excreta durante el 1er. trimestre (15).

La evolución posterior de la niña pseudohermafrodita será inmejorable oportunidad para observar si en humanos se cumple el síndrome de "andrógenos tempranos" descritos por Swanson (16) en ratas de pocos días, en quienes la inyección de testosterona produce ausencia definitiva del ciclo estral. Este autor en reciente comunicación (17) ha demostrado que la administración prenatal de testosterona a ratas preñadas no tuvo efecto sobre la función ovárica de las crías, aunque la dosis usada (2.5 mgs. de propionato) fue capaz de masculinizar los genitales externos; esta demostración hace pensar con optimismo en el futuro de esta niña, pero sólo el devenir del tiempo dará la respuesta definitiva.

## S U M M A R Y

The authors have studied a 23 year old female in whom an ovarian tumor developed during her 3rd pregnancy. The tumor was of the adrenal rest type and virilized both the mother and fetus, that was a pseudohermaphrodite girl; the virilization that occurred in the mother receded three months after delivery, and the urinary excretion of Testosterone and 17-Ketosteroids were in the normal range at this point; however, an increase of the 17-Ks occurred with the injection of HCG; the authors postulate that the tumor was hormone-dependent, and that the secreted androgens were able to cross the placenta and in this way to virilize the fetus.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.—BRETNALL, C. P. J. *Obst. and Gynec. Brit. Emp.* 52 : 234, 1945.
- 2.—YOUNG, W. R. *Illinois Med. J.* 100 : 263, 1951.
- 3.—SIMMERS, H. and H. G. HILLEMANS Arch. Gynack 196 : 541, 1962.
- 4.—MALINAK, L. RUSSELL and GEORGE V. MILLER *Am. J. of Obst. and Gyn.* 91 : 251, 1965.
- 5.—SILBER, R. M. and C. C. PORTER *J. Biol. Chem* 210 : 923, 1954.
- 6.—VESTERGAARD, P. *Acta Endocrinol.* 8 : 193, 1951.
- 7.—KLOPPER, A., E. Michie and J. B. BROWN *J. Endocrinol.* 12 : 209, 1955.
- 8.—IBAYASHI, H., M. NAKAMURA, S. MURAKAWA, T. UCHIKAWA, T. TANIOKA, and K. NAKAO *Steroids* 3 : 559, 1964.
- 9.—ALBERT, A. *Rec. Progr. Hormone Res.* 12 : 227, 1956.
- 10.—JAYLE, M. F. *Clin. Chim. Acta* 7 : 322, 1962.
- 11.—HUSEBY, ROBERT A. and OSCAR V. DOMINGUEZ Abstract 75, 46th. Meeting of the Endocrine Society, June 1964.
- 12.—RYAN, K. J. *Biol. Chem.* 234 : 268, 1959.
- 13.—BOLTE, E., S. MANCUSO, G. ERIKSON, N. WIKQUIST, and E. DICZFALUSY *Acta Endocrinol.* 45 : 535, 1964.
- 14.—WILKINS, LAWSON *Diagnóstico y tratamiento de los trastornos endocrinos en la infancia y adolescencia*, Pg. 279 Editorial.
- 15.—LORAINE, J. A. *J. Endocrinol.* 6 : 319, 1950.
- 16.—SWANSON, H. E. and J. J. VAN DER WERFF TEN BOSCH *Acta Edocrinol.* 45 : 1, 1964.
- 17.—SWANSON, H. E. and J. J. VAN DER WERFF TEN BOSCH *Acta Endocrinol.* 47 : 37, 1964.