

TUMORES FUNCIONANTES DEL OVARIO

DR. ABRAHAM LUDMIR

Dado lo infrecuente de este tipo de neoplasias, poco puede observarse en la literatura, que exprese suficiente experiencia en un solo centro hospitalario.

Existe una serie de discrepancias en lo referente a la clasificación, detalles morfológicos, histogénesis, diagnóstico y tratamiento.

Los estudios actuales se orientan, con particular énfasis, sobre la morfología y embriología de los tumores, así como la bioquímica de los esteroides. En efecto, una breve revisión de los recorridos químicos de la formación de estrógenos y andrógenos en el ovario, permite visualizar las diferentes posibilidades de error en la esteroidogénesis; sobre todo, en presencia

de un tumor. Por otro lado, la naturaleza bipotencial de la gonada primitiva, explica la presencia de tumores masculinizantes en el ovario.

Mediante cultivo de tejidos, técnicas de perfusión y esteroides radioactivos, se ha demostrado que la testosterona y la androstenediona, son precursores de los estrógenos ováricos.

Morris insiste que no es cierto el que un tipo de célula gonadal produzca exclusivamente una sola hormona, o siempre la misma; los tumores de la teca-granulosa se asocian con virilizaciones y los tumores a células hiliares, se asocian a feminizaciones.

INCIDENCIA

Cuadro No. 1

Tipo de Neoplasia	% Incidencia en relación a tumores de ovario	% Malignidad	Bilateralidad de malignos	Metástasis
T. Cel. granulosa	2.00 — 22.00 %	65.0 %	27.3 %	45 %
Tecomas	0.53 — 5.65 %	16.2 %		
Disgerminoma	0.36 — 10.70 %	100.0 %	50.0 %	100 %
Arrenoblastomas	0.29 — 1.24 %	57.0 %		
Mesonefomas	2.30 — 6.40 %	100.0 %	16.7 %	17 %
T. Brenner	0.24 %	1.5 %		
Córtico suprarenaloma		100.0 %		

Incidencia en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (Cortesía del Doctor Oscar Mizad: 1952 - 1967).

Tumores ováricos en general: 366 casos.
Tumores funcionantes: 12%, predominando el tumor a células granulosa (24 casos) y el disgerminoma (14 casos).

En San Bartolomé, en 54 tumores anexiales (1962 - 1971) tuvimos 2 neoplasias funcionantes.

El primer caso, se trató de una señora de 34 años con historia de poli e hipermenorrea de 3 años de evolución, con infertilidad primaria y tumor anexial, sólido,

de 7 x 6 x 4; efectuada la oóforocistectomía, resultó tratarse de un tecaluteoma. (Según el Dr. Aguilar, P.).

El segundo caso: niña de 9 años de edad, con menarquia a los 7 años, con tumor sólido en hipogastrio 10 cm. x 9 cm. y evidencia de ascitis; a la laparotomía se le efectúa una oóforocistectomía izquierda, extirpándose a la vez un ganglio mesentérico y drenando varios litros de líquido ascítico. El estudio histológico demostró tratarse de un carcinoma de células de la granulosa (mesenquinoma feminizante). Se le envía al I.N.E.N. donde fue sometida a radium terapia; ignoramos su estado actual.

Clasificación por actividad endocrina prevalente.

FEMINIZANTES

Disgerminoma (fundamentalmente neutro).
Tumor a células granulosas
Tecoma
Tumor de Brenner

MASCULINIZANTES

Arrenoblastoma
Córtico suprarrenaloma
Tumor a células hiliares (células de Berger)
Ginandroblastoma (bisexual)

OTRA FUNCION ENDOCRINA

Strumma Ovari

Si bien, Scully y Morris presentan una clasificación de carácter morfológico y embriológico, aparentemente satisfactoria, consideramos, sin embargo, que para el clínico, por lo menos en el momento actual, la clasificación funcional es menos confusa.

La sugerencia de Scully y Morris es la siguiente:

I.—Tumores originados en los cordones sexuales y mesénquima:

A.—Femeninos

B.—Masculinos

C.—Indiferenciados

D.—Mixtos.

II.—Tumores originados en las células germinales.

III.—Tumores originados en las células germinales, cordones sexuales y mesénquima.

IV.—Tumores de células lipoides de origen indiferenciado y tipos celulares.

V.—Tumores mixtos con elementos funcionantes de origen mesenquimatoso.

Disgerminoma.— Es un tumor epitelial constituido por células grandes, redondas u ovoides, cuyo origen se encuentra en las células germinales primordiales de la gonada sexualmente indiferenciada.

En el testículo, el seminoma es un tumor idéntico al disgerminoma.

Se le considera como inactivo, desde el punto de vista funcional; sin embargo, Hobson reporta que es un tumor que produce gonadotrofinas coriónicas.

Frecuencia.— Es raro: un 0.36% a un 10.7% de los tumores ováricos.

Se ha reportado hasta la fecha unos 540 casos. En casi todos los informes se demuestra predominio en las mujeres jóvenes. Es 3 veces menos frecuente que el carcinoma a células granulosas.

Clínicamente no produce alteraciones

menstruales, aunque a veces es posible que se presente amenorrea e hipoplasia uterina, por deficiencia gonadal; ocasionalmente se observa pseudohermafroditismo concomitante.

Aunque cierta proporción de casos son infértiles, existe sin embargo la posibilidad de embarazo a pesar de la neoplasia.

Su grado de malignidad es diferente al de otros tumores ováricos malignos, ya que muchas veces su simple extirpación resuelve el problema, aunque se demuestra un 33% o más porcentaje de recidivas.

Hallazgos Macroscópicos:— Son sólidos, por lo regular unilaterales, algunas veces muy voluminosos, con procesos degenerativos y cavidades quísticas parcelares; al corte es gris amarillento con zonas de necrosis y hemorragia.

Examen Histológico:— Células vesiculares, de núcleo grande y con abundante mitosis; se distribuyen dentro de alveolos separados por tabiques de tejidos fibroso e infiltración característica a linfocitos; a veces se confunde el diagnóstico con granulomas T.B.C. por la presencia de células gigantes.

Tumores a Células Granulosas y Tecales.— Se originarían en el mesénquima ovárico primitivo pre-granuloso y pre-tecal; en muchas de estas neoplasias se observa una mezcla de ambos elementos constitutivos; Greene en 1957, revisa 132 casos de asociación del tumor a células granulosas con el tecomoma; Hertig, los agrupa bajo el nombre de células de la granulosa teca. Por métodos histoquímicos, se ha demostrado la existencia de sustancias con contenido a cetonas en las células K del cuerpo lúteo (derivado de la teca interna), por lo que se asume que dichas células producen hormonas cetoesteroides. Las manifestaciones de actividad estrogénica son más objetivas en los casos de la variedad tecomatosa.

Frecuencia.— Depende de la procedencia del reporte. Hasta la fecha se ha descrito alrededor de 700 casos de tumor a células granulosas y más de 200 tecomas.

Hertig en 1961, establece un 6% como incidencia entre los tumores ováricos. Haciendo una revisión de la literatura podría decirse que la incidencia gira entre un 2% y un 22%, y los tecomas entre 0.53% a 5.65%.

Edad.— También hay una serie de variantes entre los diferentes reportes; en general es más frecuente a partir de la cuarta década. En la pubertad: alrededor de un 1.6%; en la edad reproductiva 37.5%, y en la post menopausia 6.3%; para Hertig son más frecuentes en la 6ta. década.

Aspecto Macroscópico.— Los tumores a células granulosas tienen un volumen entre 5 a 60 cms. de diámetro.— Son blandos, con frecuencia presentan áreas necróticas que toman un color amarillento por luteinizarse. Los tecomas son sólidos, unilaterales, de superficie lisa y de pequeño o mediano volumen (de mm. a 22cms. o más). Se diferencia del tumor a células granulosas en el color amarillo, focal.

Aspecto Microscópico.— El tumor a células granulosas presenta una serie de patrones histológicos; el hallazgo típico es la presencia de los cuerpos de Call-Exner, constituidos por diminutas áreas quísticas de licuación a material eosinófilo, y patrones denominados micro y macro foliulares.

No deben ser confundidos con pequeños túbulos, o con glándulas de adenocarcinomas o carcinoides. El tecomoma puede semejar al fibroma, por su constitución a elementos conjuntivos: células fusiformes entrelazadas.

En un 95% son unilaterales.

Cuadro Clínico.— Dependiente de la edad de presentación, del volumen o de la posible degeneración. El tumor a células granulosas constituye más o menos el 10% de los tumores malignos. En la edad pre puberal pueden condicionar pubertad precoz y feminización temprana. En la edad reproductiva: hipermenorrea, amenorrea o menorragia, además de molestias de causa mecánica. El tcoma se maligniza en un 35%.— Se ha reportado asociaciones con el carcinoma de endometrio (entre 10 y 27%).

El tcoma se maligniza unas 3 veces menos que el tumor a células granulosas y rara vez se presenta antes de la pubertad.

Asociación con Embarazo.— Guillibrand recopila 27 casos de dicha asociación; la presencia del tumor después de la mitad del embarazo es particularmente peligrosa, condicionando abortos tardíos, partos prematuros e incluso ruptura espontánea del tumor en el inmediato post partum, por lo que se sugiere la intervención antes del 5to. mes de gestación.

Tratamiento.— Quirúrgico, conservador en mujeres jóvenes (pubertad) mientras las circunstancias lo permitan.

A edad más avanzada, o ante la posibilidad de degeneración maligna, la conducta quirúrgica deberá ser más extensa: histerectomía total más salpingo ooforectomía bilateral.

Las pacientes deben ser controladas estrictamente, en su futuro. Corscaden observa un 23 a 60% de recidivas tardías, entre 10 a 20 años de la intervención. Grenne en 1961 reporta un 34% de sobrevivencia sobre los 5 años.

Tumor de Brenner.— Fibro epitelioma mucinoso benigno del ovario u ooforoma folicular.

Se originaría, según Meyer, en los restos de Walthard del epitelio germinal, en la rete ovari o el estroma, de acuerdo a Greene, o por metaplasia (Woodruff) del epitelio.

Son tumores raros, de naturaleza sólida, que por lo regular se diagnostica a edad avanzada en la mujer (entre los 60 y 80 años).

Se piensa que condicionarían actividad endocrina, a juzgar por el contenido lipóide del estroma y por los hallazgos clínicos concomitantes: hiperplasia de endometrio, poliposis, adenocarcinoma de endometrio; en relación probable a hiperestrogenismo; parece ser que pueden esporádicamente presentar una acción masculinizante.

Es unilateral en el 90% de casos.

Aspecto Macroscópico.— Es de volumen variable, de 0.1 cm. a 40 cms., y de menos de 1gr. a 9 Kgs. (Overbach). Guardan cierta semejanza con los fibromas.

Desde un punto de vista **clínico**: se trata por lo regular de post menopáusicas, que pueden presentar aumento de volumen uterino, crecimiento de senos, sangrado uterino anormal o molestias mecánicas dependientes del volumen tumoral. En la mayoría de los casos, son hallazgos operatorios.

En cuanto a la frecuencia, constituyen el 1 al 2% de todas las neoplasias de ovario. El 98% de los casos son benignos.

Aspecto Microscópico.— Nidos de células epiteliales, o columnas de disposición fibromatosa; a veces con tendencia a la transformación quística central. Pueden sufrir una degeneración pseudomucinoso.

Arrenoblastoma.— O adenoma tubular carcinomatoso, o tumor de células de Sertoly Leydig (Scully).

Fue Meyer el que dió esta denominación a este grupo de blastomas masculinizan-

tes. En general, el grupo de tumores de acción androgénica, son mucho menos frecuentes que los feminizantes.

Es un tumor mesenquimal, potencialmente maligno, a predominio unilateral, que semeja varios aspectos del testículo embrionario (túbulos y células intersticiales de Leydig).

Histogénesis.— Se originaría, según Meyer, de la rete ovarii (región hiliar del ovario) de elementos con capacidad de diferenciación masculina; pero puede ocurrir según Hughesdon y Fraser, que tengan otros elementos de origen:

- a) De un ovo-testis
- b) De células diferenciadas masculinas en la región hiliar
- c) De tumores a células granulosas
- d) De teratomas
- e) Directamente del estroma ovárico.

Es raro en frecuencia, Frazer en 1953 logró coleccionar sólo 114 arrenoblastomas verdaderos; mucho más frecuente en mujeres jóvenes en edad reproductiva (segunda y tercera década).

Hallazgos macroscópicos.— Tumor sólido, unilateral de 2 a 25 cm. de diámetro, de lenta evolución.

Hallazgos microscópicos.— Áreas quísticas, se aprecia túbulos seminíferos recubiertos de células de Sertoli. Hay otra variedad en la cual se aprecia células de Leydig y cristales de Reinicke, o células indiferenciadas semejantes al sarcoma; esta variedad, es la más activa y maligna.

Datos clínicos.— Historia de oligomenorrea y/o amenorrea, infertilidad, atrofia mamaria, pérdida del contorno femenino, hirsutismo, androtricotosis, voz masculina.

Puede haber dolor y crecimiento abdominal en un 3.2%, en 0.95% de casos se palpa masa tumoral.

El 21.3% se maligniza, la sobrevivencia post tratamiento a los 5 años, es 14%. El 71% presenta recurrencia, a los dos años de extirpado.

En el diagnóstico es muy importante la evaluación de los 17 ketos, el estudio radiográfico de la silla turca, la biopsia de endometrio; así como la citología exfoliativa cérvico-vaginal. Es importante la prueba de la cortisona para el diagnóstico diferencial con la disfunción córtico suprarrenal.

Tumor a células hiliares

O tumor de células de Berger, es excepcional en frecuencia, no se observa en la niñez, es más frecuente entre los 40 y 80 años de edad.

Pueden tener un diámetro de 0.3 a 3.5 cm., y microscópicamente se observa islotes alrededor del hilio ovárico, en donde puede reconocerse los cristaloides de Reinicke. Clínicamente condicionan masculinización, hipoplasia uterina e histológicamente las células semejan a las de Leydig.

Sólo existe 50 casos reportados en la literatura.

Córtico suprarrenaloma.

Es un tumor semejante al arrenoblastoma, se presenta más frecuentemente en mujeres jóvenes, condicionando clínicamente desfeminización o masculinización. Son tumores unilaterales, sólidos y de mediano volumen. Por lo regular se presentan en mujeres por debajo de los 30 años, y tienen bastante semejanza al arrenoblastoma.

Ginandroblastoma o Gonadoblastoma de Scully.

Son tumores con tendencia bisexual. En 1970 Scully hace una revisión de 74 ca-

sos, describiéndolos como tumores con presencia de pequeños agregados mixtos de células germinales y epiteliales y que recuerdan a las células inmaduras de Sertoli, de Leydig y de la Granulosa.

Observa tres patrones:

- a) Células de Sertoli y de la granulosa, rodeadas de espacios circulares, con material eosinófilico hialino, semejantes a los cuerpos de Coll-Exner.
- b) Células de Sertoli y de la granulosa, cubriendo nidos o estructuras tubulares sólidos, con células germinales en el centro.
- c) Rodeando a células germinales individuales, que abrazan el óvulo en el folículo primario.

Son tumores blandos y cárneos, con gránulos de calcificación grisácea, o amarilla, y que llegan a tener un volumen de 8 cm. o algo más.

La virilización puede aparecer paulatinamente con ginecomastia a causa de la presencia de elementos mesenquimales, que recuerdan más las células de Leydig que las células teca-luteínicas.

La mayoría de los casos con el tumor son mujeres intersexuales y fenotípicas y de cromosoma sexual negativo (el 81%), muchas presentan evidencia clínica de disgenesia gonadal mixta o pseudo hermafroditismo masculino.

El tumor tiende a calcificarse lo cual es útil para el diagnóstico. Presentan gran potencialidad para malignizarse.

Strumma ovari.

Los quistes dermoides pueden contener microscópicamente en un 5% al 20% de casos:

La edad, en que se observan los casos, es de 26 a 74 años; en dos oportunidades se ha referido tirotoxicosis por lo re-

gular unilaterales, y en un tercio de casos se acompañan de cistoadenomas. En 7 casos de un estudio en 38 strummas se demostró degeneración carcinomatosa, con metástasis a huesos y peritoneo.

Tratamiento de los tumores funcionantes.

Debe ser quirúrgico y de acuerdo a la edad y características del tumor:

- a) Si es que hay o no malignidad o metástasis.
- b) Si es que se aprecia o no oocitos.

En una mujer joven, de vida sexual activa, se aconsejaría:

- 1) Cirugía radical, si el tumor es clínica e histológicamente maligno.
- 2) Cirugía conservadora, si el tumor es clínicamente maligno e histológicamente benigno.
- 3) Cirugía conservadora, si el tumor es clínica e histológicamente benigno.

A veces tiene su lugar la radium y roentgenoterapia, así como la quimioterapia: thiotepa, clorambucil, etc., etc.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Banner, E., A.; Dockerty, "Theca cell tumors of the ovary" Surg. Gynec. Obst. 81, 234, 1945.
- 2.—Felmus, B., L., Pedowitz P.: "Clinical Malignancy of endocrine tumors of ovary and dysgerminoma" Obst. & Gynec. 29, 344-30.
- 3.—Goldzieher, J., et al; "Disfunción ovárica" Clin., Obst y Gynec.— 1ra. Edición, Editorial Interamericana, S.A., N.Y. 1960.
- 4.—Gilli Brand, P.N., "Granulosa Theca cell tumors associated with pregnancy" — Am. J. Obst & Gyn. 94, 8, 1966.

- 5.—Lyon, A., Fred: "Granulosa cell tumors of the ovary" *Obst. & Gynec.* **21**: 67-74, 1963.
- 6.—Mc. Duff, H., C.. "Functioning tumors of the ovary" *Rhode Island, N.J.* **44** 690, 1961.
- 7.—Morris, J., M., Scully, R., E., "Endocrine pathology of the ovary" Edit. Mosby, Co. St. Luis 1958.
- 8.—Man Sell, H. Hertig, H.T.: "Granulosa theca cell tumors and endometrial carcinoma" *Obst. Gynec.* **6**; 385, 1955.
- 9.—Novack, R.E.; Jones, S.G.; Jones, W.H. "Tratado de Ginecología", Edit. Interamericana 1968.
- 10.—Scully, E., R.,: "Gonadoblastoma, a review of 74 casos, *Cáncer* **25**: 1340, 1970.