

## ASPECTOS HORMONALES DE LOS TUMORES VIRILIZANTES DE OVARIO

DR. ROGER GUERRA-GARCIA, Trabajo de incorporación a la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología presentado el 13 de diciembre de 1966.

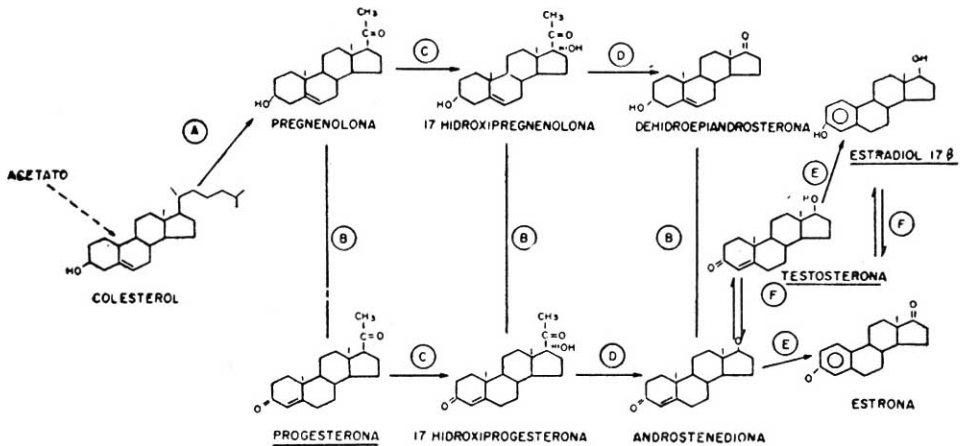
**A**SI como el testículo produce hormonas estrogénicas, el ovario tiene capacidad masculinizante. En la experimentación animal existen numerosas demostraciones de que los ovarios producen hormonas masculinizantes, así los extractos de ovario porcino contienen material androgénico y Hill (1) ha demostrado que el injerto de ovario en ratones inmaduros castrados puede producir crecimiento normal y secreción de las vesículas seminales y próstata. En humanos es conocida desde hace mucho tiempo esta capacidad, androgenizante del ovario anormal, que inclusive ha motivado a pintores a llevar al lienzo tales observaciones, como lo demuestra el retrato de Magdalena Ventura, pintado por José de Rivera en 1600.

Hay evidencia de que varios tipos celulares en el ovario son capaces de secretar andrógenos, y entre ellos se ha señalado a las células de Leydig, estroma ovárico y células de la teca; debemos recordar, además, que la corteza adrenal tiene capacidad biosintética muy parecida a la de las gonadas y a la fecha se reconocen varias formas de síndrome adrenogenital que condicionan virilización en la mujer y cuya explicación son defectos enzimáticos que producen aumentada secreción de andrógenos por la suprarrenal.

Durante muchos años los ginecólogos y endocrinólogos se preguntaban cuál era la secreción ovárica capaz de virilizar a una mujer. Las determinaciones hormonales que se podían realizar eran inadecuadas para responder este interrogante, pues se reducían a la medición de los 17-cetosteroides, que son catabolitos de hormonas androgénicas, pero en sí, sustancias de muy reducida o ninguna capacidad virilizante; además, estos compuestos, los 17-Ks, generalmente se encontraron en cifras normales en los casos de virilización de causa ovárica y ni el laborioso fraccionamiento cromatográfico de los 17-Ks ha arrojado luces sobre el problema.

Desde que se conoció la capacidad virilizante de la testosterona se sospechaba que esta hormona tuviera relación con los cuadros de masculinización, y así, varios grupos de investigadores la buscaron en la masa de tejido ovárico con variado éxito; se debe remarcar el trabajo de Baggett y col.

(2) así como a H.H. Wotiz (3) de la Universidad de Boston, quienes en publicaciones casi simultáneas en 1956 demostraron que el ovario normal elabora estradiol a partir de testosterona, como lo demuestra la figura 1.



**VIAS BIOSINTETICAS OVARICAS**

- (A) - Escisión de la cadena lateral de Colesterol
- (B) - 3β al Dehidrogenasa e Isomeraso
- (C) - 17 Hidroxilacion
- (D) - Desmolasa 17 20
- (E) - Aromatizacion
- (F) - 17β al Dehidrogenasas

Tomado de Ryan, K. J. en The Ovary, Ed W & W 1963

Hecha esta demostración era fácil presumir que en condiciones anormales podría acelerarse la síntesis hormonal del ovario hasta el estadio de testosterona, la cual secretada en exceso produciría su efecto virilizante; lo arduo fue probar esta hipótesis, y ello ha sido logrado por varios grupos, entre los cuales mencionamos a Savard y col. (4), quienes en 1957 probaron que el arrenoblastoma es capaz de sintetizar testosterona en proporción mayor que el ovario normal; su experimento fue "in vitro" y utilizaron progesterona-C<sub>14</sub> como substrato aislando además de Testosterona marcada, Androstenediona-C<sub>14</sub>; similares demostraciones han sido las de Wiest (5) y otros autores verificadas también en tejido procedente de arrenoblastomas.

Sin embargo, la demostración de que una glándula puede sintetizar una hormona "in vitro" no es prueba de que lo hagan "in vivo"; ha correspondido a Dorfman y su grupo (6) de la Worcester Foundation el demostrar que ello ocurre en mujeres virilizadas, pues su concentración plasmática de testosterona era notablemente elevada, y se normalizó después del tratamiento quirúrgico; este autor presentó sus datos como primicia aquí en Lima en 1961 en el 5º Congreso Panamericano de Endocrinología, y son los que aparecen en la tabla 1.

TABLE 1  
METHODS FOR EVALUATING ENDOCRINE FUNCTION ANDROGENS  
TESTOSTERONE LEVELS IN PLASMA OF VIRILIZED FEMALES 1

Age	Diagnosis	Pre Surgical	Post Surgical	17-Ketosteroids mg 24 Hrs.
68	Ovarian hilus cell tumor, severe virilization	2.0	0.02) 2 0.05) 0.04)	2-4.0
28	Adrenal adenoma Stein-Leventhal, severe virilization, balding	1.3 0.74	0.40	1000 8.0
23	Stein-Leventhal, virilized, clitoral enlargement, breast atrophy	0.62 0.54	0.22	11.2
16	Severe hirsutism virilization	0.34 0.37		20
14	Polycystic Stein-Leventhal ovaries virilization	0.30		8.8
36	Hirsutism, virilization	0.45		6.4

1 Data of Forchielli et al. (1962).

2 Determinations were done on plasma obtained several months post-surgically:  
Pre ACTH, during ACTH and post ACTH administration.

TESTOSTERONE IN PLASMA OF NORMAL WOMEN AND MEN (1)

WOMEN		MEN	
Age	Testosterone ug/100 ml. Plasma	Age	Testosterone ug/100 ml. Plasma
22	0.15	28	0.62
22	0.17	32	0.68
23	0.17	35	0.31
27	0.08	37	0.65
35	< 0.1	40	< 0.1
		74	0.23

(1) Data of Forchielli et al. (1962).

Posteriormente se han desarrollado procedimientos para medir la excreción urinaria de Testosterona; las primeras determinaciones las realizaron Camacho y Migeon del John's Hopkins (7) y en 1963 Futterweit (8) señaló las ventajas de usar cromatografía a gas para medir esta hormona; hemos trabajado con este joven investigador, en New York, y de una publicación común presentó los siguientes datos obtenidos en hombres y mujeres normales.

(Tabla 2). Se puede apreciar que la excreción de Testosterona oscila entre 5-8 ug/24 en mujeres, mientras que en hombres normales promedia 100 ug/24 hs., diferencia saltante que es mucho mayor que la que existe en la excreción de 17-Ks.

TABLE 2  
TESTOSTERONE IN THE URINE OF NORMAL MEN

Age Years	Nº of Subjects	Testosterone in Urine ug/day (Range)
19	2	291 (250-332)
20	1	82
21	1	176
22	2	154 (134-174)
23	1	275
27	2	77 (65-89)
28	1	129
30	1	92
31	2	98 (45-150)
32	1	90
33	1	94
34	1	69
35	2	84 (83-84)
42	2	38 (28-51)
44	3	88 (29-159)
45	3	91 (66-138)
46	1	146
47	3	75 (51-118)
48	2	72 (39-104)
49	3	80 (25-155)
55	1	88

TESTOSTERONE IN THE URINE OF NORMAL WOMEN

Age Years	Nº of Subjects	Testosterone in Urine ug/day
23	3	4.7 (2.4-7)
24	2	8 (8-8)
25	1	5.2
33	1	2.8
36	1	8
37	2	8 (8-8)

Del trabajo de W. Futterweit, N. L. Mc Niven, R. Guerra-García, et al.  
Steroids, 4:137, 1964.

El uso de cromatografía de gas permite medir hormonas esteroides en centésimas de microgramo y ha permitido el desarrollo de diversos procedimientos para medir la testosterona urinaria; nosotros hemos escogido el propuesto por Ibayashi de la Universidad de Tokio (9), y lo empleamos en el laboratorio desde 1964; con este procedimiento hemos podido estudiar hasta la fecha 5 casos de tumor virilizante de ovario que presentamos a continuación.

El 1er. caso E.M. ocurrió en una mujer de 23 años durante su 2º embarazo y originó virilización de la madre y pseudohermafroditismo del feto, hemos publicado antes tal observación (10). Estudiamos este caso dos meses después del parto y en ese momento la mujer excretaba una normal cantidad de testosterona y 17-Ks. y además presentaba franca involución del hirsutismo; esto nos hizo sospechar que fue la elevada tasa de hormona coriónica gonadotropa existente en embarazo, la que estimuló el crecimiento tumoral y una anormal producción de andrógenos que virilizaron a madre y feto; esta hipótesis se confirmó cuando con la inyección de hormona coriónica obtuvimos significativo incremento de los 17-Ks., como se puede ver en la tabla siguiente N° 3. Este caso fue operado por el Dr. Manuel Chávarry, quien pudo obtener sangre venosa ovárica en la cual hemos encontrado una elevada concentración de testosterona. Otra importante conclusión que se desprende de esta observación es la siguiente: la placenta tiene una limitada capacidad para convertir andrógenos a estrógenos, de manera que cuando éstos se producen en exceso pueden atravesar la barrera placentaria y virilizar al feto; similares observaciones han hecho Brentnall (11), Young (12) y Malinak (13).

TABLA 3

Condición	Determinaciones Hormonales Caso E. M.			
	17-Hidroxi- esteroides mg./24 hs.	17-Cetos- teroides mg./24 hs.	Pregnan- diol 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	Menos de 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 Gonadotropa (APL Ayerst).

Los otros casos de tumor ovárico masculinizantes corresponden al diagnóstico de arrenoblastoma uno en su forma diferenciada y el otro a la forma sarcomatoide, pues debemos recordar que 20% de estos tumores sufren degeneración maligna; las edades de las pacientes oscilan entre 25 y 35 años y los síntomas comunes eran amenorrea, hirsutismo, clitoromegalia y voz gruesa; en todos los casos hemos podido verificar una elevada excreción de testosterona con niveles normales de 17-Ks. La tabla N° 4 resume estos hallazgos.

En la breve revisión presentada hemos remarcado el rol de la testosterona en la virilización producida por tumores de ovario; sin embargo, otros andrógenos han sido ligados a este fenómeno, entre ellos la Androstenediona y la Epitestosterona, que es el isomero de la testosterona; estos compuestos han sido hallados en sangre venosa ovárica y en la orina de mujeres virilizadas respectivamente; no insistimos en su discusión porque su capacidad androgénica es sólo 5% de la que posee la testosterona, sin embargo, no dudamos que su estudio orientará al esclarecimiento de estos fenómenos biológicos que apasionan por la doble oportunidad que ofrecen, de aliviar a la humanidad y conocer los maravillosos mecanismos de la reproducción humana y perpetuación de la especie.

TABLA 4

Universidad Peruana "Cayetano Heredia". Facultad de Medicina. Dpto. de Ginecología

Excreción Urinaria de 17-Cetosteroides y Testosterona en Mujeres Portadoras de Tumor Ovárico Virilizante

Caso	Edad	17-CO mg/24 hs	Testosterona ug/24 hs	Diagnóstico
M.Ī.	25	10.54	168	Arrenoblastoma Sarcomatoide
I.L.	25	12.30	224	Arrenoblastoma
M.V.	34	2.14	40	Tecoma
L.B.	35	5.91	18	No operado
Cifras Normales en Mujeres/24 hs.		5-10 mg	5-8 ug	

## S U M M A R Y

The author has studied four cases of masculinizing ovarian tumor; the age of the patients was between 25-35 years; all of them presented amenorrhea, acne, hirsutism and deepening of the voice; hypertrophy of the clitoris was present in two of the cases.

The hormonal determinations revealed a normal excretion of the 17-Ketosteroids in three of them, and a slight increase in the remnant; the urinary testosterone was increased in all the cases, reaching normal male levels in three of them. The author remarks the value of plasma and urinary testosterone determinations in the study of the virilizing ovarian tumors.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—HILL, R. T. *Endocrinology* 21 : 495, 1937.
- 2.—BAGGETT, B. et al. *J. Biol. Chem.* 221 : 931, 1956.
- 3.—WOTIZ, H. H. et al. *J. Biol. Chem.* 222 : 487, 1956.
- 4.—SAVARD, KENNETH et al. *J. Clin. Endocrinol.* 21 : 165, 1961.
- 5.—WIEST, W. G., J. ZANDER and E. G. HOLMSTROM. *J. Clin. Endocrinol.* 19 : 297, 1959.
- 6.—DORFMAN, RALPH I. *Relatos Oficiales 5º Congreso Panamericano de Endocrinología* pg. 171-78 Lima, 1961.
- 7.—CAMACHO, A. and C. J. MIGEON. *J. Clin. Endocr.* 23 : 301, 1963 .
- 8.—FUTTERWEIT, W. y Col. *Steroids* 4 : 137, 1964.
- 9.—IBAYASHI, H. y Col. *Steroids* 3,559, 1964.
- 10.—GUERRA-GARCIA, R. y Colaboradores. *Ginecología y Obstetricia* 12 : 45, 1966.
- 11.—BRENTNALL, C. P. *J. Obst. & Gyn. Brit. Emp.* 52 : 234, 1945.
- 12.—YOUNG, W. R. *Illinois Med. J.* 100 : 263, 1951.
- 13.—MALINAK, L., RUSELL and GEORGE V. MILLER. *Am. J. Obst. and Gyn.* 91 : 251, 1965

\* \* \*