

Arrenoblastoma del ovario y policitemia

Por los Dres.:

RUBEN S. PADRON DURAN,¹ JOSE A. SANCHEZ PEROVANI,**

SANTIAGO HUNG LLAMOS,* MANUEL LICEA PUIG,* BELLA A. GONZALEZ G.*** y PEDRO A. PERICH AMADOR²

Padrón Durán, R. S. y otros. *Arrenoblastoma del ovario y policitemia*. Rev Cub Med 17: 4, 1978.

Se presenta el caso de una paciente portadora de arrenoblastoma virilizante del ovario, asociado a policitemia. Se describe y analiza brevemente el cuadro clínico, exámenes complementarios, estudio endocrino y anatomopatológico, así como la evolución posquirúrgica. Se analiza la posible relación entre los andrógenos y la hematopoyesis y se destaca que la asociación hallada es excepcional. Enumeramos algunas explicaciones posibles para este fenómeno y se sugiere que la normalización posoperatoria de los leucocitos podría indicar una relación causal entre el arrenoblastoma y la policitemia.

El arrenoblastoma es un tumor ovárico poco frecuente que puede ocasionar virilización. Por su infrecuencia, las publicaciones se limitan a uno o cuando más varios casos; salvo aquellas que informan recopilaciones de la literatura o revisiones extensas de registros de tumores.¹⁻⁶

El primer caso de paciente con arrenoblastoma del ovario fue descrito por *Pick* en 1905 que lo llamó "*Adenoma tubulare testiculari-ovarü*" por su parecido con el adenoma tubular de la criptorquidia. En 1931, *Meyer* le dió el nombre de arrenoblastoma y en 1937, *Szathmary* comunicó el primer estudio hormonal.^{7,9}

Algunas características de estos tumores han sido estudiadas, sin embargo, su posible influencia sobre la hematopoyesis no ha sido investigada en forma exhaustiva.

El propósito de este trabajo es presentar el estudio de una paciente con arrenoblastoma del ovario asociado con policitemia y hacer un breve análisis sobre la posible relación de los dos trastornos.

Presentación del caso

M.L.H.M., paciente de 46 años de edad, del sexo femenino, de la raza blanca. Menarquía a los 13 años, fórmula menstrual 4/30 días. Se casó a los 17 años y tuvo embarazo y parto normales, con feto de 9 3/4 libras de peso a los 19; desde entonces utiliza métodos anticonceptivos de barrera. Amenorreica a partir de los 36 años.

1 Especialista de I grado en endocrinología. IEEM.

2 Especialista de I grado en endocrinología. Responsable Provincial de Endocrinología de Pinar del Río.

A los 39 notó aparición de vellos en labio superior, mentón, mejillas y areolas mamarias, que aumentaron en forma progresiva, más tarde aparecieron en línea media abdominal, muslos, regiones glúteas e intermamarias. Se rasura una vez por semana desde hace 3 años. No ha notado cambios en la voz ni en el hábito corporal.

A los 43 años le diagnosticaron hipertensión arterial y "policitemia", por esto le han realizado sangrías en 4 ocasiones. A los 45 comenzó a presentar "lipotimias" y le diagnosticaron diabetes mellitus por una prueba de tolerancia a la glucosa: tiene una hermana diabética.

Examen físico: rubicundez facial y acné, vellos largos, negros, abundantes, en labio superior, mentón, mejillas, areolas, región intermamaria, muslos, línea media abdominal y regiones glúteas. Receso temporal ligero, abdomen doloroso a la palpación en hipogastrio, latido de la punta en sexto espacio intercostal izquierdo por fuera de la línea media clavicular. Soplo mesosistólico III/VI, rasposo, en ápex. TA: 160/140 mm de Hg en miembros superiores. Frecuencia cardíaca 100/mt, hipertrofia del clítoris (3 cm) anejo izquierdo aumentado de volumen, leucorrea blanquecina abundante, resto del examen normal.

Exámenes complementarios: Hb 17,8 y 16,8 g%; hematócrito 53 y 56 vol %, leucocitos 17 300 y 16 500/mm³, plaquetas normales, glicemia 129 mg%; urea, serología y heces fecales normales; orina 15 leucocitos x campos, urocultivos: Escherichia coli y aerobacter. Exudado vaginal: Trichomonas, flora III. Electrocardiograma: taquicardia sinusal, ondas R pulmonares, crecimiento de cavidades izquierdas y trastornos de la repolarización ventricular. Telecardiograma: ligera dilatación de la aorta, cardiomegalia con hipertrofia ventricular izquierda. Rx de cráneo: hiperostosis frontal interna, silla turca normal. Conteo de Addis: alterado (leucocitos 42 750/mt; hematíes 11 400/mt densidad 1 015). Filtrado glomerular: volumen minuto 0,57 ml/mt, filtrado 49 ml/mt, reabsorción tubular 98,6 %. Pruebas funcionales respiratorias normales.

Estudio hemático: Periferia: normocromia, plaquetas y leucocitos normales, reticulocitosis 1,5%. Medulograma: sistema megacariopoyético íntegro; sistema granulopoyético: depleción relativa; sistema eritropoyético; hiperplasia normoblástica, compatible con síndrome eritrémico.

Estudio de la volemia: hematócrito periférico

50%, hematócrito corregido 48%, hematócrito orgánico 44%, volumen globular 2 006 ml, volumen plasmático 4 570 ml, mg/kg de peso 80,2, volemia normal 3 521 ml.

Estudio endocrino: citología vaginal funcional: hipoestrinismo; gonadotropinas urinarias totales: < 5 U ratón/24 horas. Estrógenos urinarios totales 14 y 26 mg/24 horas, pregnandiól 2,2 mg/24 horas, pregnantriól 2,5 mg/24 horas; 17 hidroxisteroides urinarios 3,3 mg/24 horas y 17- cetosteroides totales 2,8 y 2,5 mg/24 horas. La prueba de estimulación con ACTH y la inhibición con dexametasona fueron normales. Aortografía y retroneumoperitoneo normales.

Laparotomía exploradora (21/6/75): se encontró un tumor, multilobulado y pediculado, que correspondía a ovario izquierdo, el ovario derecho tenía características normales. Se realizó cofrectomía y salpingectomía izquierda.

Anatomía patológica: ovario tumoral de 8 x 5 x 4 cm, de superficie irregular, consistencia firme, con algunas zonas lisas y renitentes, de aspecto quístico. Al corte se observó cavidad quística de 5 cm de diámetro, con paredes blanquecinas parduzcas, que contenía líquido de aspecto seroso. El resto del tejido era una masa firme de color blanco amarillento, con zonas nodulares de aspecto hemorrágico y consistencia blanda. La trompa media 5 x 0,5 cm, con paredes anfractuadas. En el estudio microscópico se comprobó un arrenoblastoma del ovario, de tipo intermedio.

Evolución posoperatoria hasta el presente (20 meses de la operación): no ha vuelto a tener acné. Al mes, el hirsutismo comenzó a mejorar progresivamente hasta quedar limitado en la actualidad a vello moderado en labio superior y discreto en el mentón, ya no se rasura. La tensión arterial se normalizó al mes y se ha mantenido entre 120-140/80-90 mm de Hg. A los tres meses se realizó PTG, que fue normal. Meses después presentó sangramiento vaginal espontáneo durante 6 días, a partir de entonces ha tenido menstruaciones regulares (3-5/28-30 días). Un año después de operada se realizó Rx abdomen simple que fue normal y pelvineumografía donde se observó ovario derecho y útero normales.

En el estudio esteroideo practicado mensualmente se ha hallado 17-cetosteroides 0,6-3,0 mg/24 horas; 17- hidroxisteroides 3,0-6,4 mg/24 horas y estrógenos 4,5-20 mg/24 horas.

En el estudio hemático evolutivo se mantiene la hemoglobina elevada (17,0-21,0 g) y hematócrito aumentado (54-60 vol%). El conteo de leucocitos se mantuvo alterado durante 8 meses, a los 9 meses del acto quirúrgico éste se normalizó y ha seguido normal hasta el presente. Las plaquetas no han presentado ningún trastorno.

Varias publicaciones han revisado la frecuencia;³⁻⁶ características clínicas;^{-4- 10-17} anatomía patológica;^{-w⁶,18} histogé- nesis;^{2,3¹⁹,20} alteraciones hormonales;^{-- 10,13,20-30} diagnóstico;^{3,4,1022} pronóstico y tratamiento;^{9,16,11²,2,1s1-34} del arrenoblastoma del ovario, por lo que sólo haremos breves comentarios de estos aspectos.

El arrenoblastoma, aunque poco frecuente, es el más común de los tumores ováricos masculinizantes. La mayor incidencia es en los años reproductores, pero puede aparecer en cualquier edad. Por regla general son unilaterales y la mayoría son benignos. El cuadro clínico inicial se caracteriza por defeminización: oligomenorrea seguida de amenorrea, cierto grado de atrofia uterina y mamaria, con disminución de la grasa femenina. Posteriormente puede aparecer hirsutismo, acné y virilización, con aspecto externo androide, hipertrofia del clítoris y cambios de la voz. En algunos casos la ovulación no está totalmente inhibida, por lo que puede producirse un embarazo. Se han descrito otras manifestaciones clínicas como hipertensión arterial y diabetes mellitus; sin que se haya demostrado relación de causa-efecto con estas alteraciones.³⁵

El tamaño de los arrenoblastomas es variable, pueden ser microscópicos o alcanzar grandes dimensiones, por lo que en muchos casos es posible palpar el tumor durante el examen ginecológico. Habitualmente están bien encapsulados, son sólidos, frecuentemente con áreas quísticas y de color blanco grisáceo o amarillo-naranja.

Desde el punto de vista hístico, el arrenoblastoma se ha dividido en tres tipos: I) bien diferenciados; II) intermedios y III) indiferenciados. Se ha sugerido que la virilización aumenta con el tipo (I < II < III), pero no tiene relación con el tamaño del tumor. La histogénesis de estas neoplasias ha sido muy discutida; el criterio predominante es que pueden provenir de cualquier tejido diferenciado

del estroma especializado del ovario.

En la mayoría de los pacientes la determinación de 17-cetosteroides totales y 17 hidroxisteroides ha sido normal. Estas pruebas pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial con los trastornos adrenales. La virilización se ha atribuido a la secreción aumentada de testosterona o dehidroepiandrosterona por el tumor. Es importante destacar que no hay un cuadro endocrino de laboratorio característico de esta neoplasia.

El pronóstico de las pacientes con arrenoblastoma suele ser bueno, por el bajo porcentaje de malignidad de estos tumores y la regresión del cuadro clínico al extirpar el tumor. La extensión del tratamiento quirúrgico depende de la edad de la paciente y las características del tumor; se recomienda cirugía conservadora en las mujeres jóvenes y sin hijos.

Como puede apreciarse, las manifestaciones clínicas de nuestra paciente fueron las típicas del arrenoblastoma. El hallazgo de más interés fue la comprobación de la policitemia.

La existencia de íntima interrelación entre función endocrina y hematopoyesis ha sido establecida por numerosas observaciones clínicas y experimentales. Los andrógenos tienen efectos sobre la eritropoyesis por estimulación directa de la médula ósea o por estímulo indirecto de ésta, mediado por el aumento de producción de eritropoye- tina.³⁰⁻⁴²

Se ha comprobado que los andrógenos provocan aumento del conteo de hematíes, de la hemoglobina, del hematócrito y de la masa de hematíes. El tratamiento prolongado con dosis farmacológicas de testosterona puede determinar que estas características alcancen niveles policitémicos.⁴⁻ Este tipo de tratamiento también puede ocasionar aumento del número de leucocitos, pero el estímulo de la leucopoyesis no se relaciona con el aumento de eritropoyetina. Se ha sugerido que los andrógenos provocan una proliferación de precursores eritroides y a veces granulocíticos que depende de una colonia residual de células precursoras que pueden ser un nido para un crecimiento ulterior.^{40,42} Las ac-

donos de los andrógenos sobre la hematopoyesis podrían ocasionar la aparición de eritremia durante la evolución de las enfermedades que se caracterizan por la secreción de grandes cantidades de estas hormonas como el síndrome de Cushing. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con arrenoblastoma virilizante del ovario el cuadro hemático es normal.

Morris y Scully⁶⁵ refieren que: "En algunos casos de arrenoblastoma se ha encontrado policitemia que desaparece después de la operación" y citan a Goldstein.⁴³ Sin embargo, las dos pacientes descritas por este autor no tenían policitemia sino eritremia moderada. En nuestra revisión no hemos encontrado ningún caso con la asociación de arrenoblastoma y policitemia.

La ausencia de eritremia o policitemia durante la evolución de estos tumores y su presencia en

nuestra paciente puede deberse a las siguientes razones:

a) el tiempo de exposición a la secreción aumentada de andrógenos fue muy prolongada en este caso (transcurrieron 10 años desde el inicio de los síntomas hasta la extirpación del tumor], mientras que en otros no media tanto tiempo entre la aparición y el tratamiento, b] es posible que para que se produzca la policitemia sea necesario la acción sinérgica de otros estímulos, c) el trastorno hemático podría depender de la existencia de factores predisponentes genéticos o en relación con el tumor, d) la asociación de la policitemia puede ser una coincidencia que no tenga relación causal con el tumor.

La normalización posquirúrgica del conteo de leucocitos sugiere una relación directa entre el tumor y la alteración granulocítica.

SUMMARY

Padrón Durán, R. S. et al. *Arrhenoblastoma of the ovary and polycythemia* Rev Cub Med 17: 4, 1978.

A patient with virilizing arrhenoblastoma of the ovary associated to polycythemia is presented. The clinical picture, complementary tests, endocrine changes, anatomicopathological features and the postoperative course are described and briefly analyzed. The possible relationship between androgens and hematopoiesis is analyzed, and the rareness of this association is emphasized. Some possible explanations for this event are pointed out, and it is suggested that the postoperative normalization of the number of white blood cells could indicate a causal relationship between arrhenoblastoma and polycythemia.

RESUME

Padrón Durán, R. S. et al. *Arrhénoblastome de l'ovaire et polycythémie*. Rev Cub Med 17-4, 1978.

Le cas d'une patiente porteuse d'arrhénoblastome virilisant de l'ovaire, associé a polycythémie est présenté. Le tableau clinique, les examens complémentaires, et l'étude endocrinienne et anatomopathologique sont décrits et analysés brièvement, ainsi que l'évolution postchirurgicale. Le possible rapport entre les androgènes et l'hématopoïèse est analysé en soulignant le caractère exceptionnel de l'association trouvée. Quelques possibles explications pour ce phénomène sont mentionnées et on suggère que la normalisation postopératoire des leucocytes pourrait indiquer un rapport causal entre l'arrhénoblastome et la polycythémie.

no^oÓHoro řeHOMeHa a .nyMaeTca, hto Hopiuanasamis - jiefouaTOB, nocjieAOBabflaH nocjie xapyranecKoro BMemaTajilCTBa mo seT jTKa3HBaTLHa cijjqañHyio cbii3& Meamy appeH0óua3TOU02 a ncuiarxa- TeMaeS.

BIBLIOGRAFIA

1. *Pedowitz, P.; O'Brien, F. B.* Arrhenoblastoma of the ovary. Review of the literature and report of 2 cases. *Obstet Gynecol* 16: 62, 1960.
2. *O'Hern, T. M.; Neubecker, R. D.* Arrhenoblastoma. *Obstet Gynecol* 19: 758, 1962.
3. *Novak, E. R.; Long, J. H.* Arrhenoblastoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 92: 1082, 1965.
4. *Sandberg, E. C.; Jackson, J. R.* A clinical analysis of ovarian virilizing Tumors. *Am J Surg* 105: 748, 1963.
5. *Richardson, G.; Ulfelder, H.* Problems presented by benign solid ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecol* 4: 834, 1961.
6. *Verhoeven, A. T. M. et al.* Virilization in pregnancy coexisting with an (ovarian) Mucinous cystadenoma: A case report and review of virilizing ovarian tumors in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 28: 597, 1973.
7. *Meyer, R.* Pathology of some special tumors and their relation to sex characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 22: 697, 1931.
- B *Fathalla, M. F. et al.* The relationship between ovarian tumors and intersex states with special reference to the Disgerminoma and arrhenoblastoma. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 73: 812, 1966.
9. *Javert, C. T.; Finn, V. J. F.* Arrhenoblastoma. The incidence of malignancy and the relationship to pregnancy, to sterility and to treatment. *Cáncer* 4: 60, 1951.
10. *Winzeler, H. et al.* Clinical appearance, diagnosis and differential diagnosis of arrhenoblastoma. *Schweiz Med* 87: 1562, 1957.
11. *Vague, J. et al.* Arrhenoblastome de L'Ovaire. Etude clinique, Anatomique et biochimique. *Ann Endocrinol* 25: 334, 1964.
12. *Koskela, O. et al.* A case of ovarian arrhenoblastoma. *Ann Chir Gynaecol Genn* 56: 358, 1967.
13. *Sato, T. et al.* A clinical and metabolic study of masculinizing arrhenoblastoma. *Am J Obstet Gynecol* 104: 1124, 1969.
14. *Radman, H. M. et al.* Arrhenoblastoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 106: 187, 1970.
15. *Custo, G. M.; Vetrano, G.* Aspetti Anatomico Clinico ormonali in rapporto ai tumori masculinizzanti dell'ovaio. *Clin Obstet Ginecol* 72: 363, 1970.
16. *Goldstein, D. P.; Lamb, E. J.* Arrhenoblastoma in first cousins. Report of 2 cases. *Obstet Gynecol* 35: 444, 1970.
17. *Greenblatt, R. B. et al.* Arrhenoblastoma. Three case Reports. *Obstet Gynecol* 39: 567, 1972.
18. *Rivero Stoessel, J.; Pick, G.* Arrhenoblastoma del ovario. Tercer caso reportado en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Ven* 28: 605, 1968.
19. *Berendsen, P. B. et al.* Fine structure of Leydig Cells from an arrhenoblastoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 103: 192, 1969.
20. *Jones, G. S. et al.* Enzyme histochemistry of a masculinizing arrhenoblastoma. *Obstet Gynecol* 29: 328, 1967.
21. *Gallagher, T. F. et al.* Steroid production and metabolism in metastatic arrhenoblastoma. *J Clin Endocrinol Metab* 22: 970, 1962.
22. *Lauros, N. C. et al.* Individual 17 Ketosteroid excretion in a case of arrhenoblastoma and its response to corticotrophin and human chorionic Gonadotrophin stimulation and to Dexametasone inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 26: 645, 1966.
23. *Loriaux, D. L. et al.* Contribution of plasma dehydroepi-androsterone sulfate to testosterone in a virilized patient with an arrhenoblastoma. *J Clin Endocrinol Metab* 31: 702, 1970.
24. *Wiest, W. G. et al.* Metabolism of progesterone-4-C 14 by Arrhenoblastoma. *J Clin Endocrinol Metab* 19: 297, 1959.
25. *Ehrlich, R. M. et al.* Arrhenoblastoma of the ovary in an Adolescent. *Cañad Med Ass J* 99: 1140, 1968.
26. *Bruce, J. E. F.* Arrhenoblastoma with estimations of androgenic steroids. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 74: 589, 1967.
27. *Graber, E. A. et al.* Arrhenoblastoma of the ovary. Case Report and Endocrine Evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 81: 773, 1961.
28. *Savard, K. et al.* Formation of androgens by human arrhenoblastoma Tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 21: 165, 1961.
29. *Kase, N.; Conrad, S. H.* Steroid synthesis in abnormal ovaries. I. Arrhenoblastoma. *Am J Obstet Gynecol* 90: 1251, 1964.
30. *Carísimo Mendoza, A. y otros.* Casuística interesante. Arrhenoblastoma prepuberal con tolerancia anormal a la glucosa. *Obstet Ginecol Lat-Amer* 28: 23, 1970.
31. *Curtis, A. H.* Another case of arrhenoblastoma. *Am J Obstet Gynecol* 52: 128, 1946.
32. *Frymire, L. J.* Arrhenoblastoma with two subsequent Pregnancies: Report of Case. *Obstet Gynecol* 17: 248, 1961.
33. *Simmer, H.; Hillemanns, H. G.* Arrhenoblastoma and pregnancy. *Arch Gynak* 196: 541, 1962.
34. *Felmus, L. B.; Pedowitz, P.* Clinical Malignancy of endocrine tumors of the ovary and Dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 29: 344, 1967.
35. *Morris, J. M.; Scully, R. E.* Tumores de células de Sortolí-Leydig. En: *Patología endocrina del ovario*. Pág. 71. Prensa Médica Mexicana, México, 1960.
36. *Mirand, E. A. et al.* Mechanism of testosterone action in erythropoiesis. *Nature* 206: 270, 1965.
37. *Fried, W.; Guernsey, C. W.* Mechanism of the Erythropoietic effect of testosterone. *Nature* 206: 1160, 1965.
38. *Fried, W.; Gurney, C. W.* IV. The Erythropoietic response to testosterone in Male and female

- mice. *J Lab Clin Med* 67: 420, 1966.
39. *Reisner, E. H.* Tissue culture of bone marrow. II. Effect of steroid hormones on hematopoiesis in vitro. *Blood* 27: 460, 1966.
40. *Gardner, F. H Nathan, D. G.* Androgens and erythropoiesis. III. Further evaluation of testosterone treatment of myelofibrosis. *New Engl J Med* 274: 420, 1966.
41. *Moore, R. R. et al.* Stimulation of erythropoiesis by testosterone in the human. *Clin Res* 15: 66, 1967.
42. *Donati, R. M.; Gallagher, N. I.* Hematologic alterations associated with endocrine disorders. *Med Clin North Am* 52: 231, 1968.
43. *Goldstein, M. T.* Arrhenoblastoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 52: 123, 1946.

