

Sessió científica del dia 27 de març de 1935

PRESIDENCIA DEL DR. PEYRI

Tumores de células de la granulosa

por el Dr. VICTOR CONILL

El diagnóstico anatomo-clínico de los tumores del ovario es una inquietud de nuestros tiempos. Y a partir de aquel momento en que no sólo las glándulas sexuales han logrado el pleno reconocimiento de su dignidad hormonal y aun específicamente ligada en sus diversos matices a otros tantos grupos celulares, sino que la capacidad sexualizante ha podido demostrarse en otras glándulas, así el lóbulo anterior de la hipófisis y también la córtico-suprarrenal.

No llega hoy a filigrana diagnóstica la sospecha o ya el diagnóstico en firme de un arrenoblastoma, de un tumor originado de restos embrionarios como la *rete ovarii* y los cordones medulares incluidos en la eminencia germinal ante una muchacha que se ha hecho amenorreica, le ha salido bigote y barba que le obligan a afeitarse cada dos o tres días (casos de Taylor, Wolfermann, Fred Rob. Meyer, Szathmáry, etc.), atrofia mariana, vigorización de la musculatura, voz abaritonada. Si con tales datos hallamos por la exploración un tumor ovárico, es legítimo el diagnóstico de arrenoblastoma. Y si el cuadro es rápido y maligno, con trastornos pluriglandulares, con datos ginecológicos de malignidad (infiltraciones, ascitis, metástasis), podemos creer en un hipernefroma, tumor desarrollado de restos aberrantes en el ligamento ancho o ya en el mismo ovario, de cápsulas suprarrenales. He ahí dos tumores virilizantes con diferencia histogénesis, con cuadros anatomo-clínicos propios pero inconexos, hasta hace poco, porque la rareza de estos tumores y la falta de preparación y experiencia personal inutilizaba constantemente la elocuencia del cuadro clínico, hasta que sugerencias afortunadas y la exhumación de piezas patológicas y de historias clínicas han podido formar un cuerpo de doctrina. He podido recoger dos de estos casos de la literatura iberoamericana: el de Amell y Puig Roig (de Barcelona) y el de Bengolea y Martínez de Hoz (de Buenos Aires). La literatura de estos últimos años acerca del tumor de Grawitz (casos de Piersanti, Grägert, Hochloff, Wahl, Szymonowicz, D'Ac-

cini y otros) afirman el concepto de malignidad de este blastoma: metástasis, compresión ureteral y uremia. Casi todas las enfermas han muerto y la mayoría por virtud de dificultades técnicas, por ser tumor retroperitoneal infiltrante y que con frecuencia engloba el uréter.

En oposición a estos tumores, en general virilizantes, puede producir el ovario un tumor esencialmente feminizante, el tumor de células de la granulosa, sino descubierto (Werdt, von Kahlden) por Rob. Meyer, conocido gracias a sus trabajos.

Ha sido hallado en todas las edades y en todas produce un movimiento de la mucosa uterina típico del ciclo genital normal; la fase de proliferación del endometrio; el fenómeno que representa para la mucosa en quietismo quintuplicar su grosor, hecho notable ya macroscópicamente, ofreciendo un cuadro microscópico típico de glándulas que se disponen en tirabuzón por la misma exuberancia del crecimiento. Es, en el terreno normal, la mucosa uterina que se prepara para una posible nidación. Normalmente, esta fase se mantiene 8 ó 10 días y deja paso a la fase de secreción en la que las células que han proliferado vierten productos ricos en glicógeno que llenan las luces glandulares y siempre para servir a las necesidades nutritivas del huevo.

La mucosa en fase de proliferación, en el caso de metrorragias por tumores ováricos, es típica del tumor de células de la granulosa. Otros tumores ovíricos pueden producir metrorragias, pero si el raspado descubre una genuina fase de proliferación, se impone el diagnóstico de "Granulosazelltumor" (R. Meyer). Cuando la fase de proliferación persiste más allá de los límites normales (8-10 días), la mucosa degenera, se forman necrosis, fungosidades con vasos muy frágiles de nueva formación y quistes glandulares, cuadro de hiperplasia quística glandular (R. Schröder) ligado, por lo general, a la persistencia folicular. En uno y otro caso, la misma hormona foliculínica es la que condiciona la hiperplasia quística glandular y de ahí las metrorragias.

Sólo se conoce un caso, el de Benda y Kraus, en el que el tumor de células de la granulosa había sufrido la transformación luteínica y que consecuentemente producía amenorrea, que curó con la extirpación de dicho tumor.

El tumor de células de la granulosa se presenta únicamente en la mujer. El hombre no tiene tumor feminizante alguno más que en rarísimos casos de seminoma. Es posible que la causa de ello esté en la diferente rapidez del desarrollo de la eminencia germinal en uno y otro sexo (Félix; cit. H. O. Kleine; el testículo está diferenciado en el embrión de 13 mm.; el ovario sólo cuando mide 20 mm.).

Histológicamente, lo que da realmente categoría de granulosblastoma, es la disposición fulicoloide de las células, dejando una cavidad central donde no falta más que óvulo (que no existe nunca) para dar la más completa imagen de un folículo primitivo, mejor en vías de crecimiento, ya que aun siendo la corona celular una sola hilera de células, como es el caso para los folículos primitivos normales, no se disponen, como en éstos, aplanados,

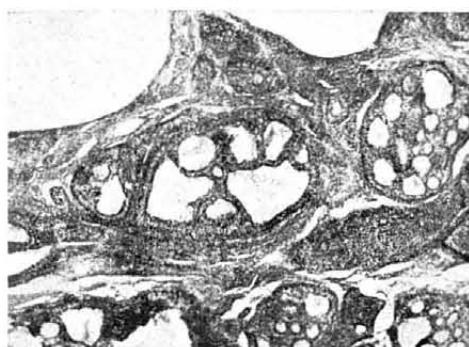


Figura 1

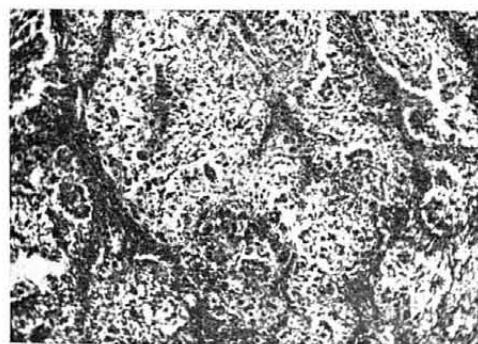


Figura 4

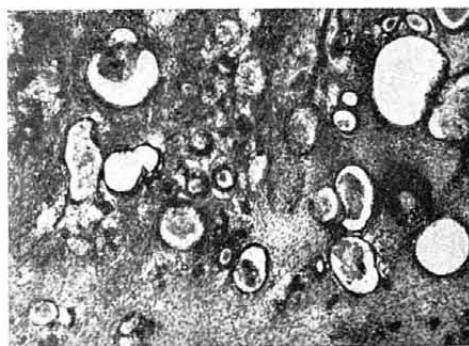


Figura 2

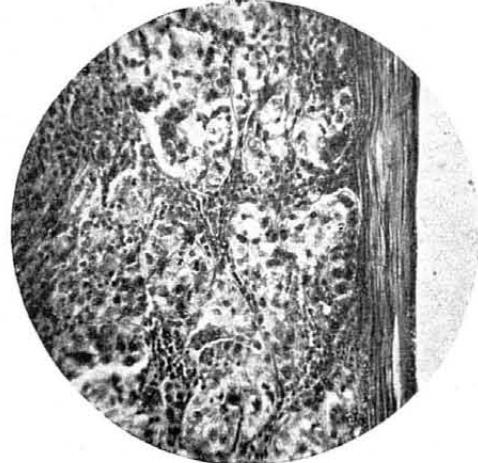


Figura 5



Figura 3

Figura 1.—Tumor de células de la granulosa. Cavidades pseudofoliculares.

Figura 2.—Tumor de células de la granulosa. Otro campo con agrupaciones celulares recordando folículos en diversos estados de desarrollo.

Figura 3.—Tumor de células de la granulosa. Forma de «moiré».

Figura 4.—Seminoma del ovario. Disposición alveolar con abundante reacción conjuntiva.

Figura 5.—Seminoma del ovario; mayor aumento. La membrana fibrosa de cubierta limitando los acúmulos de grandes células en disposición alveolar.

formando llanta, sino en sentido radiado, como las aspas de un molino. El estroma conjuntivo está muy desarrollado, como ocurre también en el ovario normal. Esta es la *forma típica o foliculoide* de Rob. Meyer y la que ha dado ocasión a que antes se le llamara y aun en la actualidad se le llame foliculomas (Müller, Tesauro).

Otra forma es la *difusa*, en la que las células se disponen en regueros o pinceladas, recordando el "moiré" ("moirémuster de Rob. Meyer") y sin formación foliculoide. Si en el primer caso el diagnóstico microscópico resulta fácil, en el segundo y hay que fallarlo de cara a la clínica (feminización). Con frecuencia las dos formas están representadas en una misma preparación. Plate ha publicado una forma rara, el foliculoma lipídico, con células cilíndricas claras, muy grasosas y en cordones, cristales de colesterolina y células gigantes. Había hiperplasia del endometrio.

En un caso observado por nosotros, se observa en algunos campos del microscopio células agrupadas en acúmulos informes, de tamaño muy homogéneo, con escasos procesos degenerativos y reacción conjuntiva muy intensa, con aspecto tecal. Tal vez este cuadro se aproximaría, aunque remotamente, a la forma de *mosaico* de Lepper, Baker y Vaux.

En algunos acúmulos, las células más superficiales se disponen en empalizada, disposición ya señalada por varios autores. En el centro, algunas células tienden a agruparse en forma de corona, alrededor de 2 ó 3 células en franca lisis o bien formando un vacío, como si aquellas células se hubieran licuado (proceso que remedaría al de formación de líquido folicular). En otros campos, aparece la disposición foliculoide típica, formando cavidades de muy diverso tamaño y el revestimiento es siempre de una sola capa de células apretadas y adoptando el tipo alto. Pocas mitosis, poco polimorfismo y poca vasculización. En otra preparación, hay alguna poliestratificación en los campos foliculoides y franca "Moirémuster" en otros.

Hace poco más de un año, H. O. Kleine, de la Cl. de Eymer en Heidelberg, reunió 100 casos esparcidos por la literatura. Es probable que no sea tumor muy raro.

En la mayoría de casos asienta en el ovario derecho; pocas veces es bilateral. Poco o nada adherente o infiltrado, se deja extirpar bien; la curación es durable y se han visto embarazos.

Histogénicamente el tumor nace de acúmulos granulosos no utilizados en la formación de los folículos; nunca de granulosa de folículos adultos. Las células adultas han perdido por este solo hecho toda capacidad oncológica (Fischer-Wasels, cit. W. Schiller). Véase cómo volvemos a la teoría de Conheim.

Aceptando, con Waldeyer y Pflüger en 1867, que la granulosa deriva del hundimiento del epitelio germinativo, junto con los ovogonios, formando las columnas de Pflöger, la persistencia patológica de algunos acúmulos no utilizados podría formar el tumor, que merecería el nombre de Pflügeroma, que le ha dado Masson (cit. Tesauro).

El origen de la granulosa del epitelio germinativo, concepto sugestivo, clásico y plástico aceptado en su tiempo por Kölleker y todas las autorí-

dades de la embriología (W. Schiller) y que recientemente ha defendido Lluch Abella en su interesante tesis doctoral, está en franca crisis y es investigador tan esforzado como Walter Schiller, de Viena, su principal detractor, aceptando nuevas ideas de Fischel y ya lanzadas aquí en 1917 y 1918 por Nubiola y Guilera respectivamente. El mesenquinia es el originario de la granulosa. En este caso, una condensación mesenquimatosa de potencia granulosa pero inhibida en los primeros tiempos de la formación de la glándula ovárica, sería la originaria. Por este camino podría explicarse la transformación sarcomatosa de un tumor epitelial, como lo es el de células de la granulosa, ya que al mesenquima puede atribuirse una multipotencia que repugna al tratarse del epitelio definitivo.

Histológicamente es un carcinoma. Clínicamente, benigno en la gran mayoría de casos y tanto más cuanto más foliculoide. Cuando es maligno, infiltra y metastasea.

En el caso de Sotmann, se encontró en la autopsia metástasis del tumor de células de la granulosa en la I y II vértebras sacras.

La evolución de nuestro caso no es tampoco favorable.

Posee influencia hormonal: aumento de volumen de las mamas, hiperplasia del endometrio, metrorragias. Suele ser fácilmente operable con pedículo bastante largo.

Las recidivas responden bien a la radioterapia; en un caso de la Clínica de Heidelberg (cit. Kleine, se formaron masas metastásicas retroperitoneales, que produjeron parálisis vesical y de las extremidades inferiores y la enferma curó con grandes dosis de R. X. y a los 13 años continúa bien.

En cuanto al supuesto organoma que Brenner, en 1907, llamó "cophoroma folliculare" y que después se le ha llamado tumor de Brenner, no pasa de un quiste pseudomucinoso de nula capacidad hormonal. No conocemos un solo tumor que, como pretendió Brenner (y en la obra polaca de Rossner se reproduce), esté constituido de óvulos.

Nuestro agradecimiento al profesor Meyer, de Berlín, por su decisiva cooperación en el diagnóstico de nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Taylor, Wolfermann y Fred.—Surg. Gyn. a. Obtetr, 56-1933.
- Szathmary.—Archiv f. Gyn. 157-1934.
- Rob. Meyer.—Beitr. path. Anat. 84 1930. ref. Berichte, etc.
- Amell y Puig Roig.—Annals de Med. 1930. Barcelona.
- Bengolea y Martínez de Hoz.—Rev. Med. quir. de p. fem. Buenos Aires, 1934.
- Piersanti, A.—Ateneo Parm. 1-1929. extr. Berichte. etc. p. 726 T. 17.
- Grägert, O.—Archiv. f. Gyn. p. 136. 1929.

- Wahl, F. A.—Archiv. f. Gyn. p. 460. 1930.
Szymonowicz.—V: extr. Berichte. etc. p. 444. T. 23.
D'Accini.—Ibi. Gynäk. p. 1694. 1932.
R. Meyer.—Cit. H. O. Kleine. Archiv. f. Gyn. 155. 1933.
H. O. Kleine.—Loc. cit.
C. Müller.—Bull. de l'Assoc. franc. p. l'et. Cancer ref. R. M. 2. de pat. fem. Buenos Aires 1934.
Tesauro.—Bull. de l'As. franc. p. l'et. Cancer. 17. 1928.
Plate.—Archiv. f. Gynäk. 153. 1933.
Rob. Meyer.—Loc. cit.
H. O. Kleine.—Loc. cit.
Lluch Abella.—Tesis Doctoral. Rev. Med. de Barna. 1934.
Walter Schiller.—Path. u. Klin. d. Granulosa zell tumoren. Wien 1934.
Nubiola-Guilera.—Cits. Lluch Abella. Loc. cit.
Soltmann.—Virchows Arch. 284. 1933.
Rosner.—Ginekologja. Krakow. 1923.

Seminoma ovarii

A pesar de la autoridad de Robert Meyer proponiendo el término de *disgerminona*, el de Seminoma de Chevassu es el comúnmente usado. En el artículo anterior, expusimos una serie de tumores epiteliales ováricos con capacidad hormónica; masculinizante el arrenoblastoma; feminizante, el tumor de células de la granulosa, exclusivos ambos de la mujer.

El seminoma se presenta en ambos sexos y carece de toda repercusión sexual. Es un tumor muy raro. J. Hoche (1931) no encontró más que 15 casos en la literatura. Fauvet (del Serv. de Sellheim), hasta septiembre del año pasado, reunió 25 casos esparcidos por la literatura, que recaen en mujeres no hermafroditas, 2 casos en *hermafroditismus verus* y 27 casos que recaen en pseudohermafroditas de tipo andrógino y de tipo ginandro. H. O. Kleine (del Servicio de Eymen, en Heidelberg) reúne de la literatura, 50 seminomas en la mujer.

Si recordamos que en las primeras semanas de la vida la eminencia germinal es ambivalente, orientándose ulteriormente hacia testículo u ovario, no es difícil imaginar que puedan quedar incluidos en el ovario restos mesenquimatosos "desvalorizados", indiferentes, no destinados precisamente a producir epitelios específicos masculinos ni femeninos, que han perdido su orientación germinal (Rob. Meyer), de ahí el nombre de *Disgerminoma*, y que puedan formar un *carcinoma sólido de grandes células*, como se ha llamado también al *Seminoma* y sin ninguna propiedad hormonal.

El hecho de origiarse este tumor a expensas de un tejido "disgerminal", ayuda a explicar la frecuencia de estos tumores de hermafroditas, en hipoplásicos y en criptórquidos (casos de Truka, de Prussozynski, etc.).

En nuestra enferma, A. P., 57 a., la historia genital es normal, con tres partos. Menopausia desde los 48 años, sin haber visto más pérdida sanguínea ni leucorrea. Acude por algias en las fosas irradiadas a la región lumbar. Se encuentra una tumuración que llega a la mitad de la distancia ombligo-pubis. Utero fijado. Diagnóstico preoperatorio (consta en la His. Clínica del archivo de la C. de Gin. del H. Clínico). Fibrosarcoma (?). Por laparotomía aparece un tumor como dos puños, originado en el ovario izquierdo, con epiploicas y ocupando Duglas. Vaciamiento total. Radioterapia profiláctica. Buen curso.

En la preparación microscópica, grandes células redondas o ligeramente poliédricas, en las zonas más densas en agrupación alveolar preferentemente y en otros campos en disposición pennitorme, o en racimo y afectando, a veces, remotamente la disposición tubular. Pocos polimorfismo y policromasia; célula casi toda ocupada por el núcleo. Focos necróticos y hemorrágicos. Escaso estroma conjuntivo, con gran infiltración plasmocitaria del mismo. Cubierta fibrosa delgada y densa. Carioquinesis raras, hecho puesto en evidencia por muchos autores (Danielli, Soimaru y Procopio).

Sólo en casos muy raros ha podido atribuirse a este tumor una influencia sexualizante; así, en el de Tietze, de una niña de 10 años, con *pubertas praecox*; en el de Lorant Sas, el Seminoma en un hombre de 24 años, produciá ginecomastia y secreción de calostro.

Se ha visto en la infancia, juventud, edad madura. En la estadística de Neumann, la edad más avanzada es de 49 años. La máxima frecuencia está en la juventud; Rob. Meyer le ha llamado *Carcinoma puellarum*. Es generalmente bilateral y pediculado. En un caso de Lazarescu, Grigoire y Platoreanu, se había torsionado el pedículo. Tiene poca malignidad, pero puede metastasear e invadir. En el caso de Walter Schiller, el Seminoma radicaba en la mucosa tubárica y miometrio, si bien el autor cree en la posibilidad de un crecimiento simultáneo de varios Seminomas a expensas de restos mesomermiales incluídos no sólo en ovario, sino también en trompa y útero. Opinión, a nuestro juicio, poco consistente, aunque en este caso no hubiera nada en el ovario.

J. Hoche denuncia metástasis varias periaórticas, perirrenales, hepáticas, peritoneales. El tratamiento ha sido quirúrgico en todos los casos. Hay que hacer notar que, a veces, no se ha podido hacer una extirpación completa, pero los restos abandonados por inextirpables han desaparecido con la extirpación de la masa principal, hecho que en oncología ginecológica tiene ya un precedente en el corioespielioma (en este tumor, después de la histerectomía, se ha visto la regresión completa de metástasis).

Es muy elocuente la coincidencia en considerar el Seminoma extraordinariamente radiosensible (Magendantz, Keyser, Hoche). En el caso de Bocliffe se mantenía al cabo de 10 años la curación radioterápica de un Seminoma metastásico del bazo, aparecido después de la extirpación del tumor

primario. Kraft vió a una mujer de 29 años con gran hinchazón de la pierna izquierda y dos tumores en el abdomen; laparatomía; resultan ser Seminomas; la radiografía de la pierna demostró una enorme destrucción vacuolar de la tibia, originada por metástasis del Seminoma; enfraquecimiento progresivo; los rayos X la curan por completo; a los dos años está libre de recidiva y ha engravidado 20 kgs.

Son tumores de malignidad relativa, "beschränkte Malignität", de los autores alemanes, que en algunos casos han conducido a la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- Robert Meyer.—Zeitschr. f. Geb. 98. 1930.
J. Hoche.—Xxtract. Berichte f. G. Gynäk. etc. p. 649. 1931.
Fauvet.—Ibl. Gynäk. núm. 37. 1934.
H. O. Kleine.—Archiv. f. Gynäk. B. 158. 1934.
Truka.—Extr. Berichte, etc. p. 47. T. 23.
Pruszezynski.—Virchows Arc. 290. 1933.
Danieli, Soimaru, Procopie.—Extr. Berichte. p. 764. T. 25.
Tietze.—Archiv. f. Gynäk. p. 146. 1931.
Lorant Sas.—But. J. Urol. p. 31. 1931.
Neumann. Zeitsch. f. Geb. 98. 1930.
Lazarescu, Grigore, Platareanu.—Extr. Berichte. p. 639. 1931.
Walter Schiller.—Archiv. f. Gynäk. 158. 1934.
J. Hoche.—Loc. Cit.
Magendantz.—Deutch. Arch. f. Klin. mer. p. 221. 1932.
Keyser.—Extr. Berichte. p. 35. T. 20.
Beclère.—Extr. Berichte. p. 33. T. 24.
Kraft.—41 Congr. Chir. 1932.