

VIRILIZACIÓN Y ENFERMEDAD METABÓLICA EN MUJER POSTMENOPÁUSICA RELACIONADO A HIPERPLASIA E HIPERTECOSIS OVÁRICA
VIRILIZATION AND METABOLIC DISEASE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN RELATED TO OVARIAN HYPERPLASIA AND HYPERTECOSIS
VIRILIZAÇÃO E DOENÇA METABÓLICA EM MULHER NA PÓS-MENOPAUSA DEVIDO À HIPERPLASIA OVARIANA E HIPERTECOSE

Agustina Lucila Larrea¹, Vicente Ricardo González², Pablo Knoblovits³, Santiago José Gil⁴

La presente publicación se trata de un reporte de un caso de una mujer menopáusica que sufre cambios en su aspecto con tendencia a la masculinización, como calvicie, crecimiento de bello en zonas del abdomen, tórax y espalda, cambio del tono de voz y obesidad en zona centro abdominal. Estos cambios se debieron a un sobrecrecimiento de cierto tipo de células en el ovario que producen una hormona llamada andrógeno que es el responsable de los cambios descritos. Aún no queda claro cuál es la causa que determina que se produzca este sobrecrecimiento de células del tejido ovárico, pero se cree que enfermedades como la diabetes, la hipertensión arterial y el sobrepeso mal controladas, (entidades que forman parte de lo que se llama Síndrome Metabólico), podrían ser, a través de mediadores como la insulina, la señal gatillo para el desarrollo de la enfermedad.

Conceptos clave:

La hiperplasia e hipertecosis del estroma ovárico es una entidad rara, más frecuente en la postmenopausa, donde no queda claro la causa que lo despierta. La virilización que genera suele ser no tan agresiva a diferencia de nuestra paciente que llegó a una calvicie androgénica y con la extirpación de ambos ovarios, suele resolver el cuadro progresivamente. Lo destacable de nuestra publicación es la asociación con el síndrome metabólico. No queda claro si la enfermedad lo agrava o el mal control metabólico a través del hiperinsulinismo puede llegar a ser la etiología de la hipersecreción de Hormona Luteínica con el consecuente hiperandrogenismo.

Resumen:

Durante la transición menopáusica pueden aparecer signos clínicos leves de hiperandrogenismo, como parte del proceso de envejecimiento normal, pero el desarrollo de virilización franca sugiere una fuente específica de exceso de andrógenos debiendo descartar la presencia de tumores secretores de andrógenos tanto a nivel adrenal como ovárico.

Se presenta un caso de una mujer de 51 años postmenopáusica con signos de virilización de 12 meses de evolución, asociado a antecedente personal de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, de mal manejo en el último año. Las pruebas de laboratorio mostraron una franca elevación de los niveles de andrógeno sérico e hiperinsulinemia asociada. Las imágenes solicitadas evidenciaron ambos ovarios aumentados de tamaño de aspecto homogéneo y sólido, con glándulas adrenales de aspecto conservado, lo que hizo sospechar de una posible hiperplasia tecal del estroma ovárico. Se realizó una anexectomía bilateral por laparoscopia, cuya anatomía patológica confirmó la presunción diagnóstica. Los dosajes de testosterona sérica al mes de la cirugía retornaron a valores cercanos a la normalidad para una mujer postmenopáusica.

El diagnóstico causal de virilización en mujeres posmenopáusicas es un desafío, y por lo general están asociadas con patologías poco frecuentes. Una historia clínica detallada es fundamental para diferenciar el desarrollo progresivo de virilización que caracteriza las causas benignas de la rápida progresión que caracteriza a los tumores malignos. La interpretación de pruebas correctas de laboratorio con imágenes complementarias, así como la búsqueda de antecedentes de riesgo cardiovascular como la diabetes y la hipertensión asociadas son fundamentales para establecer un correcto diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: virilismo; diabetes insípida; tecoma.

Abstract:

During menopausal transition, mild clinical signs of hyperandrogenism may appear as part of the normal aging process, but the development of frank virilization suggests a specific source of androgen excess. In this context, androgen-secreting tumors at both adrenal and ovarian levels should be ruled out.

We present the case of a 51-year-old postmenopausal woman with signs of 12 month period virilization, associated with personal history of type 2 diabetes and arterial hypertension, poorly managed in the past year. Laboratory tests showed elevation of serum androgen levels and hyperinsulinemia. Images were requested, revealing both enlarged homogeneous and solid ovaries, with preserved adrenal glands, which led to suspicion of a possible thecal hyperplasia of the ovarian stroma. Laparoscopic bilateral adnexectomy was performed and the pathological report confirmed the presumptive diagnosis. One month later after surgery, serum testosterone levels returned to values close to expected for a postmenopausal woman.

Finding the source of virilization in postmenopausal women is challenging, and they are usually associated with rare pathologies. A detailed medical history is essential to differentiate the progressive development of virilization that characterizes benign causes from the rapid progression that characterizes malignant tumors. The adequate interpretation of laboratory tests with complementary images, as well as looking for the association of pathologies causing elevated cardiovascular risk such as diabetes and hypertension are essential to establish a right diagnosis and treatment.

Key words: virilism; diabetes insipidus; thecoma.

Resumo

Durante a transição da menopausa, sinais clínicos leves de hiperandrogenismo podem aparecer como parte do processo normal de envelhecimento, mas o desenvolvimento de virilização franca sugere uma fonte específica de excesso de andrógeno, e a presença de tumores secretores de andrógeno em níveis supra-renais e ovarianos deve ser descartada.

Apresentamos o caso de uma mulher em pós-menopausa de 51 anos com sinais de virilização de 12 meses de evolução, associada à história pessoal de diabetes tipo 2 e hipertensão arterial mal gerida no último ano. Os exames laboratoriais mostraram uma elevação evidente dos níveis séricos de andrógenos e hiperinsulinemia associada. As imagens solicitadas revelaram ovários aumentados de tamanho, de aspecto homogêneo e sólido, com glândulas adrenais preservadas, o que levou à suspeita de possível hiperplasia tecal do estroma ovariano. Foi realizada anexectomia laparoscópica bilateral, cuja anatomia patológica confirmou a presunção do diagnóstico. Os níveis de testosterona sérica um mês após a cirurgia voltaram aos valores próximos do normal para uma mulher na pós-menopausa.

O diagnóstico causal de virilização em mulheres na pós-menopausa é desafiador e geralmente está associado à patologias raras. Uma história médica detalhada é essencial para diferenciar o desenvolvimento progressivo da virilização que representa as causas benignas da rápida progressão que caracteriza os tumores malignos. A interpretação correta dos exames laboratoriais com imagens complementares, bem como a busca de um histórico de risco cardiovascular como diabetes e hipertensão associada, são essenciais para o estabelecimento de um diagnóstico e tratamento corretos.

Palavras-chave: virilismo; diabetes insípida; tecoma.

1- Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia. Actual Fellow de Patología Pelviana Benigna y Cirugía Mini Invasiva del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. E-mail de contacto: agustina.larrea@hospitalitaliano.org.ar

2- Médico Especialista en Medicina Interna y Emergentología. Actual Residente del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

3- Médico Especialista en Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Actual médico de planta del servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesor asociado del Departamento de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires. Integrante del Comité de la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

4- Médico Ginecólogo Especialista en Reproducción. Actual médico de planta del servicio de Ginecología, Jefe de Sección Patología Pelviana Benigna del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Recibido: 2021-02-11 **Aceptado:** 2021-03-28

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n2.32136>



© Universidad Nacional de Córdoba

Introducción

El desarrollo de hirsutismo verdadero, definido como la presencia de vello terminal excesivo en áreas dependientes de andrógenos, alopecia o acné no debe considerarse normal en mujeres posmenopáusicas. Cuando el hirsutismo se acompaña de signos de virilización, como calvicie grave, voz más grave o clitoromegalia, se debe descartar un tumor secretor de andrógenos subyacente que puede ser maligno. La virilización posmenopáusica puede deberse a tumores suprarrenales, incluidos carcinomas y adenomas secretores de andrógenos o por tumores de ovario, incluidos los tumores de células de Sertoli-Leydig (androblastoma, arrenoblastoma), tumores de células de la granulosa-teca y tumores de células del hilio o de afecciones ováricas benignas como hiperplasia e hipertecosis del estroma ovárico^{1,2}. La hipertecosis del estroma ovárico se refiere a la presencia de células de la teca luteinizadas, dentro del estroma ovárico, separadas de los folículos y se acompaña de al menos un grado moderado de hiperplasia estromal³. Representa la segunda causa de hiperandrogenismo en mujeres postmenopáusicas⁴. La identificación de la fuente del exceso de andrógenos en algunos casos de virilización posmenopáusica puede ser un desafío que requiere la combinación de habilidades clínicas con técnicas apropiadas de laboratorio y / o imágenes, que ayuden al mismo tiempo, a descartar su coexistencia con enfermedad metabólica. Presentamos el caso clínico de virilización en una paciente postmenopáusica debido a hipertecosis e hiperplasia del estroma de ambos ovarios.

Materiales y Métodos

Se describe el caso de una paciente postmenopáusica con signos de virilización y mal control de su estado metabólico, secundario a hiperandrogenismo de origen ovárico. La paciente ha firmado el consentimiento informado para su publicación.

Reporte del caso

Se reporta el caso de una paciente postmenopáusica de 50 años de edad que consulta a endocrinología por virilización progresiva de 12 meses de evolución asociado a antecedente personal de hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus tipo 2, de mal manejo en el último año a pesar del tratamiento con metformina, enalapril y lecardipina. Al examen físico presentaba calvicie con patrón androgénico (**Foto 1**) hirsutismo en región torácica, abdominal y en la región superior e inferior de espalda (Ferriman-Gallwey score 24/36) (**Foto 2**), obesidad central (**Foto 2**) y BMI de 33. Se solicitaron exámenes complementarios para el estudio inicial de la paciente.



Foto 1: Calvicie de patrón androgénico



Foto 2: Obesidad central e hirsutismo abdominal

Las pruebas de laboratorio (**Tabla 1**) evidenciaron una elevación significativa de la testosterona sérica, testosterona libre, androstenediona, hiperinsulinemia y dislipidemia. Los valores de 17 hidroxiprogesterona se encontraban ligeramente elevados y los dosajes de LH, FSH, TSH, T4 libre, estradiol, DHEA S, ACTH, cortisol en saliva, urinario de 24 hs y prueba de Nugent se encontraron dentro de parámetros normales.

Hormona	Valor	Valor de referencia para mujer postmenopáusica
Testosterona Sérica	1.9 ng/ml	<0.7 ng/ml
Testosterona Libre	43.6 pg/m	<11 pg/ml
FSH	29.3 mUI/mL	-
LH	17.5 mUI/mL	-
Estradiol sérico	< 18.0 pg/mL	-
TSH	2 uUI/mL	0,35-0,94 uUI/mL
T4 libre	0,8 ng/dL	0.7 - 1.5 ng/dL
Androstenediona	2.4 ng/mL	0.19 - 1.08ng/mL
17 OH Progesterona	1.2 ng/mL	0.1 - 0-9 ng/ml
Dehidroepiandrosterona sulfato	280.0 ng/mL	37.0 - 2424.0 ng/mL
ACTH	34 pg/ml	Matutino: 10 - 46 pg/ml Vespertino: hasta 37 pg/ml
Cortisol en saliva nocturno	2.9 nmol/L	1.0 - 5.0 nmol/L
Cortisol urinario	45.5 ug/24 hs	0.0 - 100.0
Prueba de Nugent/Cortisol	<1 ug%	< 1.8 ug%
Insulinemia	43 uUI/ml	2.7-10.4 uUI/ml

Tabla 1: Dosaje hormonal de la paciente y sus valores de referencia

Se solicitó ecografía transvaginal donde se evidenció una línea endometrial fina con ambos ovarios aumentados de tamaño, de aspecto sólido y sin flujo doppler patológico. Para mejor categorización de los mismos, se solicitó RMN de abdomen y pelvis con difusión y perfusión con contraste endovenoso, donde se evidenció ambos ovarios aumentados de tamaño con volúmenes de 15 y 13 cc. Ambos presentaban un área central de mayor componente fibroso-conectivo, con escasa vascularización, hipointensos en secuencia T2 sin realce con el contraste, impresionando a expensas de mayor componente de aspecto estromal. Las glándulas suprarrenales mostraban un aspecto conservado.

Dado los hallazgos de testosterona sérica total y libre e hiperinsulinemia asociadas al aumento del volumen de ambos ovarios, se decide por sospecha de hiperandrogenismo de origen ovárico, realizar la anexectomía bilateral por vía laparoscópica.

La anatomía patológica (**Foto 3**) informó ambos ovarios macroscópicamente aumentados de tamaño con una superficie parduzca lisa y el parénquima ovárico de coloración parduzca con áreas amarillentas asociado a áreas blanquecinas de consistencia firme. A la microscopía (**Foto 4, 5**) se observaron en ambos ovarios hallazgos histológicos vinculables con hiperplasia estromal e hipertecosis.

En el postoperatorio, al mes del procedimiento, nuevos dosajes de laboratorio mostraron normalización de los valores de testosterona sérica < 0.2 ng/mL y testosterona libre <0.1 ng/mL y un leve descenso de la hiperinsulinemia, aunque aún por encima del rango normal. Se espera, dados estos resultados, una futura mejora objetiva de los scores de hirsutismo.

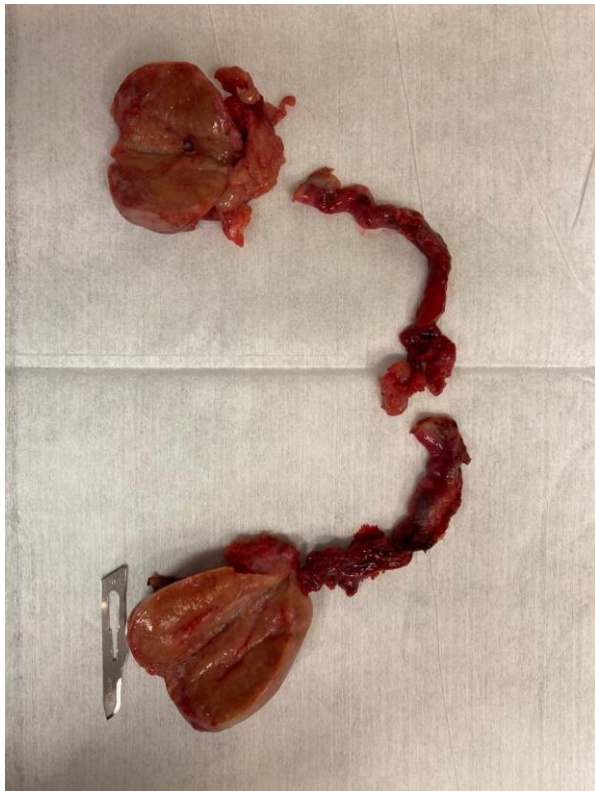


Foto 3: Macroscopía, ovarios aumentados de tamaño

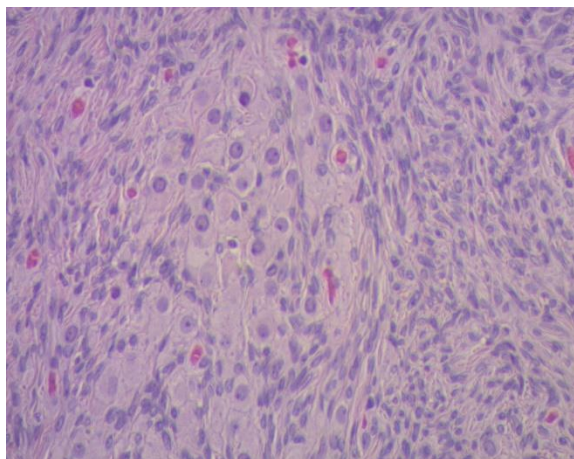


Foto 4: Microscopía de hiperplasia e hipertecosis del estroma ovárico. Tinción hematoxilina y Eosina

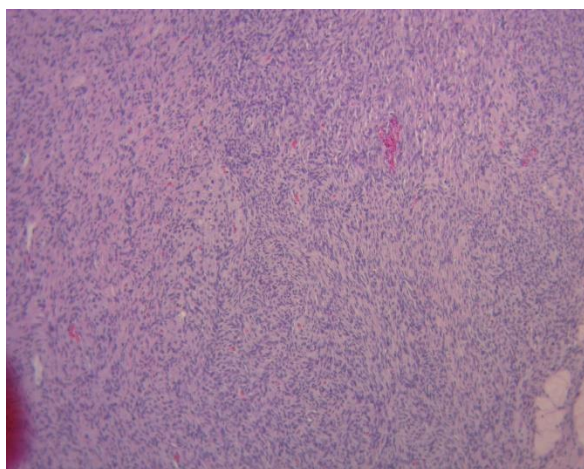


Foto 5: Microscopía de hiperplasia e hipertecosis del estroma ovárico. Tinción hematoxilina y Eosina

Discusión

La hiperplasia del estroma ovárico y la hipertecosis ovárica son afecciones poco comunes que suelen afectar a mujeres posmenopáusicas y raramente en la premenopausia. A nivel histológico, la hiperplasia estromal se caracteriza por una proliferación nodular o difusa del estroma ovárico, mientras que la hipertecosis implica una proliferación no neoplásica del estroma acompañada de células estromales luteinizadas⁹. Las células de la hipertecosis expresan proteínas de adhesión celular (Bcl-2) que le confieren resistencia a la apoptosis, no así las células de la hiperplasia estromal que son negativas para este marcador⁶. Con respecto a la fisiopatología, sin bien no es claro el mecanismo por el cual se desarrolla esta entidad, existen diferentes hipótesis que intentan explicarlo. Por un lado, la hipertecosis se observa principalmente después de la menopausia debido a la pérdida de aromatización de los andrógenos en estradiol por las células de la granulosa. La resistencia a la insulina podría jugar un papel importante, dado que el hiperinsulinismo potencia la acción de la LH en las células de la teca estimulando la síntesis de delta 4 androstenediona⁷. También se ha visto que las pacientes con hipertecosis presentan un aumento en la amplitud de los pulsos, así como en los niveles de LH biológicamente activa. Existe una correlación entre los niveles de LH bioactiva/LH inmunoactiva e insulina, sugiriendo así que el hiperinsulinismo aumenta la LH bioactiva⁸. Se cree que la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina podría causar un aumento de la producción de andrógenos ováricos a través de su unión a los receptores del factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (IGF-1) aunque es poco probable que sea la única explicación^{2,9}. Un hallazgo importante en la hipertecosis ovárica es el marcado aumento del volumen ovárico y la regulación anormal de la esteroidogénesis ovárica, produciendo por lo tanto, un exceso de esteroides androgénicos¹⁰, que conduce a la elevación de la testosterona sérica a niveles similares a los encontrados en neoplasias virilizantes suprarrenales y ováricas¹. La mayoría de las mujeres con hipertecosis tienen antecedentes de hirsutismo de larga duración. Los síntomas empeoran lentamente en comparación con los tumores virilizantes, como en nuestro caso^{9,11}. Sin embargo, la alopecia androgénica por hipertecosis en mujeres postmenopáusicas es rara^{9,10}. Tal como nuestra paciente evidenció, se ha reportado la frecuente asociación de hipertecosis con hipertensión arterial, dislipemia, obesidad central, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia^{9,12}, aumentando considerablemente el riesgo cardiovascular¹³. Es por esto, que mujeres con hiperandrogenismo severo, las pruebas de laboratorio deben ser orientadas no solo a buscar las causas de origen ovárico y adrenal, sino también deben descartar la coexistencia de hiperinsulinemia y dislipidemia. No se puede dejar de mencionar el riesgo aumentado de cáncer de endometrio que presentan estas pacientes, relacionado con una mayor producción periférica de estrógenos como consecuencia de la aromatización periférica del exceso de andrógenos secretados por el ovario^{8,9,14}.

La imagen característica por RMN de hiperplasia estromal es el aumento de tamaño bilateral del ovario, con señal hipointensa en T1 y T2, sin realce tras la administración del contraste, contrario de lo que sucede en los tumores ováricos³.

Se ha informado que la ooforectomía bilateral¹¹ o el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas¹⁵ dan como resultado una mejoría clínica significativa. En nuestra paciente, la anexectomía bilateral condujo a una caída dramática de testosterona tanto sérica como libre, confirmando la fuente del exceso de andrógenos y, dado que lleva más tiempo poder objetivarlo, confiamos en los próximos meses también poder observar mejoras en el hirsutismo clínico de la paciente.

Los médicos deben tener un alto índice de sospecha de hiperplasia e hipertecosis del estroma ovárico en el entorno clínico apropiado. El tratamiento definitivo mejora el hirsutismo y puede reducir el riesgo de cáncer de endometrio.

Conclusión

La hiperplasia estromal ovárica o hipertecosis debe sospecharse en mujeres postmenopáusicas con clínica de virilización progresiva, asociado a valores elevados de testosterona sérica e hiperinsulinemia y aumento del volumen ovárico en los exámenes complementarios. Una vez diagnosticado, es importante estudiar posibles alteraciones del estado metabólico coexistentes con el cuadro.

El tratamiento definitivo de la patología ya sea la ooforectomía bilateral o análogos de la GnRH mejora el hirsutismo y los parámetros de laboratorio y a su vez reduce el riesgo que tienen estas pacientes de desarrollar cáncer de endometrio.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es sólo de los autores

Conflictos de interés

Ninguno

Fuentes de apoyo

No hubo fuentes de financiación ni apoyo.

Originalidad del trabajo

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Participación de los autores

Todos los autores hemos participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

Bibliografía

- Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, Pián H, Escobar-Morreale HF. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2584–8.
- Yance VRV, Marcondes JAM, Rocha MP, Barcellos CRG, Dantas WS, Avila AFA, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul;177(1):93–102.
- Brown DL, Henrichsen TL, Clayton AC, Hudson SBA, Coddington CC 3rd, Vella A. Ovarian stromal hyperthecosis: sonographic features and histologic associations. *J Ultrasound Med.* 2009 May;28(5):587–93.
- Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, Asia M, Gleeson H, Webster R, et al. Causes, Patterns, and Severity of Androgen Excess in 1205 Consecutively Recruited Women. Vol. 103, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2018. p. 1214–23.
- Araque TL, Ortiz IRM, González JEM, García AJ, Hidalgo IN, Gamarra VA, et al. Ovarian Stromal Hyperplasia: A Rare Cause of Postmenopausal Hyperandrogenism. Vol. 26, *Journal of Menopausal Medicine.* 2020. p. 39.
- Sharabidze N, Burkadze G, Sabakhtarashvili M. Cell adhesion and apoptosis in ovarian stromal hyperplasia and hyperthecosis. *Georgian Med News.* 2006 Feb;(131):33–7.
- Castell A-L, Hieronimus S, Chevallier A, Sadoul J-L, Galand-Portier M-B, Delotte J, et al. [Post-menopausal ovarian hyperthecosis]. Vol. 40, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2012. p. 316–9. French.
- Nagamani M, Hannigan EV, Dinh TV, Stuart CA. Hyperinsulinemia and stromal luteinization of the ovaries in postmenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Jul;67(1):144–8.

- Kim Y, Marjoniemi V-M, Diamond T, Lim A, Davis G, Murrell D. Androgenic alopecia in a postmenopausal woman as a result of ovarian hyperthecosis. Vol. 44, *Australasian Journal of Dermatology.* 2003. p. 62–6.
- Ashawesh K, Aghilla MM, Randeva HS. Androgenic alopecia in postmenopausal ovarian hyperthecosis. *J Obstet Gynaecol.* 2011 May;31(4):351–2.
- Leedman PJ, Bierre AR, Martin FIR. Virilizing nodular ovarian stromal hyperthecosis, diabetes mellitus and insulin resistance in a postmenopausal woman. Case report. Vol. 96, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1989. p. 1095–8.
- Barth JH, Jenkins M, Belchetz PE. Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsuties in post-menopausal women. *Clin Endocrinol.* 1997 Feb;46(2):123–8.
- Bühler-Christen A, Tischler V, Diener P-A, Brändle M. New onset alopecia and hirsutism in a postmenopausal women. Vol. 25, *Gynecological Endocrinology.* 2009. p. 324–7.
- Nagamani M, Stuart CA. Specific binding sites for insulin-like growth factor I in the ovarian stroma of women with polycystic ovarian disease and stromal hyperthecosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Dec;163(6 Pt 1):1992–7.
- Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, Rousset H, Déchaud H, Dutriex-Berger N, et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol.* 1994 Nov;41(5):571–6.