

## CONTRIBUCION AL CONOCIMIENTO DE LA NATURALEZA DEL SEXO DE ALGUNOS TUMORES GENITOS URINARIOS

Por el Dr. WALDEMAR E. COUTTS Y Dra. EDNA SILVIA - INZUNZA

(de Santiago de Chile)

Moore y Barr<sup>(1)</sup>, basados en sus investigaciones sobre cromatina sexual en células somáticas de tejidos y órganos de algunos animales, que permitían establecer diferencias sexuales buscaron los porcentajes de esta cromatina en células de igual naturaleza en seres humanos. Encontraron que los porcentajes concordaban con los encontrados por ellos en biopsias cutáneas<sup>(2)</sup> permitiendo también señalar diferencias sexuales. En los túbulos contorneados de los riñones encontraron en mujeres porcentajes entre las cifras 63 a 79, con término medio de 73 y en hombres entre las de 7 a 18 con un término medio de 7; en epitelio vesical de 71 a 75, con 74, en mujeres y de 3 a 14, con 7, en hombres; en el epitelio glandular de la próstata de 3 a 14, con 8, y en las células intersticiales del testículo de 2 a 3, con 2 de término medio.

En conocimiento de estos hechos y de otros en relación con la embriología y la endocrinología iniciamos el año 1954 la "sexuación" de adenomas y carcinomas de la próstata<sup>(3)</sup> extendiendo, posteriormente, este estudio a otros tumores genitales y urinarios.

*Cromatina sexual*: Según los diversos autores que han estudiado este punto, la cromatina sexual que se encuentra en las células, y que han identificado en cortes de tejidos teñidos con métodos adecuados (Feulgen, etc), estaría constituida por fusión de las fracciones heterocromáticas de los dos cromosomas X, formando un cuerpo que excepcionalmente se encuentra en células de machos, tanto animales como humanos.

Este cuerpo, que permite una diferenciación sexual, es plano-convexo, mide  $\frac{1}{2}$  a 1 micrón, de diámetro y, en la mayor proporción, se encuentra localizado en íntimo contacto con la cara interna de la membrana nuclear. También se han descrito formas triangulares con el vértice libre mirando hacia el nucleoplasma o en íntimo contacto con un nucleolo.

*Técnica*: La investigación de cromatina sexual la hacemos en células frescas obtenidas raspando una superficie recién cortada de un tumor extirpado no más de 6 horas antes. El raspado se mezcla sobre un porta objeto con una gota de suero fisiológico, se tapa con fino cubre objeto y se observa con lente de inmersión y fase contrastada. Debe usarse aumentos superiores a los 1000 diámetros. La visión bajo fase es magnífica. Las células no presentan deformación y la cromatina sexual resaltá nítidamente adherida a la membrana

nuclear. El recuento se hace en 400 células contiguas y se deduce el porcentaje de las que contienen cromatina sexual.

Tomando como base las proporciones más altas de cromatina sexual encontradas por diversos autores en la piel, tejidos y órganos génito-uritarios de hombres normales, catalogamos como femenino todo recuento que revele la existencia de más de un 10 % de células que contienen cromatina sexual<sup>(3)</sup>.

*Resultados:* En esa presentación damos a conocer lo observado por nosotros después de sexuar 45 tumores de la próstata, 2 de la vejiga, 2 de riñón y 2 de testículo (ver cuadro).

Sexo	Organo	Total sexuales	Cromatina sexual límites y t/m %		Tumor Sexo		Histiopatología Tumor			
			Femenino	Masculino			Benigno		Maligno	
							F	M	F	M
M	Próstata	45	10-37(24)	3-9(6)	31	14	27	8	4	6
F	Vejiga	2	23-35(29)		2				2	
M	Riñón	2	17-35(26)		2				2	
F	Testes	2	45	5	1	1	1	1		1

*Comentario:* A excepción de los tumores de la próstata que hemos sexuado, el número de otros tumores génito-uritarios investigados no nos permite sino hacer conjeturas. En cuanto a los tumores de la próstata un 69 % puede catalogarse como femeninos y un 39 % como masculinos. Entre los femeninos la histopatología señaló benignidad en el 87 % y la malignidad en el 13 %; entre los masculinos, benignidad en el 57 % y malignidad en el 43 %. Es posible que en estos hechos se encuentre la explicación para los resultados paradójicos que se registran en el tratamiento del adenoma prostático con estrógenos o andrógenos y en los casos de cáncer de la próstata y sus metastasis tratados con andrógenos, así como también en las variaciones inexplicables de las cifras de la fosfatasa ácida en el suero sanguíneo en cánceres metastasis óseas.

En el campo experimental, *Horning* (1952-1953) ha señalado hechos de importancia que pueden guardar alguna relación con lo recién expuesto. En los injertos de epitelio prostático en láuchas se ha observado que el foco de malignidad está circunscrito al epitelio de los alvéolos prostáticos en fase exhaustiva del ciclo secretorio. Por otra parte, los tumores aparecen con mayor rapidez y en mayor número en los injertos tratados previamente con hormona femenina y carcinógeno que en aquellos tratados con el carcinógeno solo o en combinación con hormona masculina, posiblemente porque, como lo demostró *Haddow* (1947), los carcinógenos actúan más prontamente sobre células en estado depresivo de su actividad.

En cuanto a tumores vesicales, éstos han sido producidos experimentalmente con hormonas y anilinas en ratas y lauchas (*Bonser*), en perros (*Walpole y Cols*), etc.

En relación con tumores del riñón es de interés señalar que *Kirkman* <sup>(4)</sup> demostró que en hamsters dorados machos o de ambos sexos gonadectomizados y tratados con dietilbestrol se producen tumores en estos órganos, lo que no

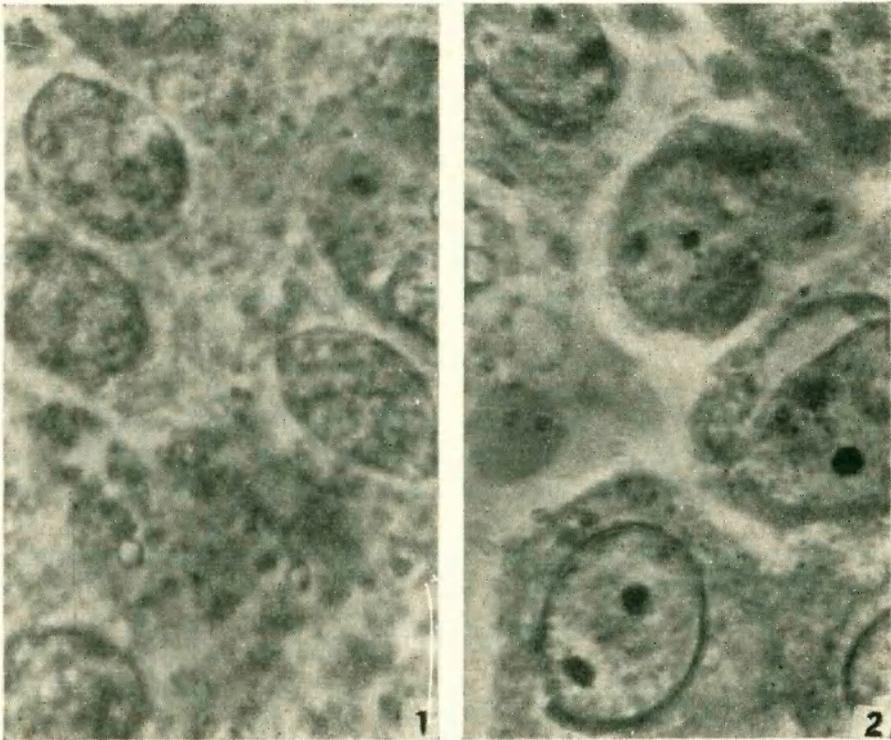


Fig. 1. — Células normales de fibroadenoma de la próstata mostrando cromatina sexual. Fase contrastada. (Original 900x. Ampliación  $2\frac{1}{2}$  veces.)

Fig. 2. — Células malignas con macronúcleo conteniendo cromatina sexual-epitelioma vesical en mujer de 62 años. Fase contrastada (Original 900x. Ampliación  $2\frac{1}{2}$  veces).

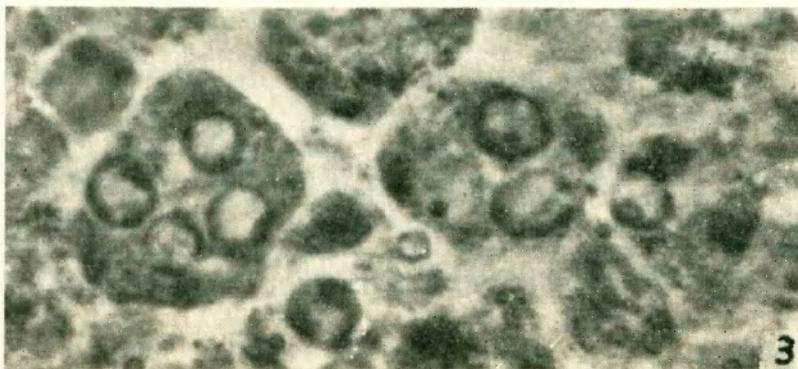


Fig. 3. — Células malignas multinucleadas conteniendo cromatina sexual-Hipernefoma en mujer de 56 años. Fase contrastada (Original 900x. Ampliación 2 veces).

sucede en machos o hembras gonadectomizados o no si junto con el dietilbestrol se administra testosterona o progesterona.

En uno de los 2 tumores testiculares sexuados, ambos catalogados como seminomas por el histopatólogo, encontramos una alta proporción de cromatina

tina sexual (45 %) en las células tumorales. A partir de la observación de Zondek (1930) que encontró la presencia de hormona gonadotrópica en la orina de un individuo con tumor del testículo el hecho ha sido universalmente comprobado, con posterioridad, en un 40-50 % de tumores de este órgano. Se ha pensado que el origen de este fenómeno estaría en una substancia, desconocida hasta el momento, secretada por el tumor que estimularía la producción anormal de substancia gonadotrópica por la prehipófisis. Sin embargo, Hinman y Powell (1934) demostraron que se podría extraer mucha mayor cantidad de hormona gonadotrópica del tumor testicular mismo que de la orina. A semejanza de lo que sucede en los casos de metástasis óseas a células prostaticas adultas que siguen fabricando el encima fosfatasa ácida, es posible que las células de las metástasis testiculares sean de tipo femenino adulto y no del tipo sexual inmaduro y continúen produciendo la hormona. Iglesias y Mardones (5) encontraron un tumor espontáneo, funcional y transplantable, de células de granulosa ovárica en una cepa de ratas, cuyo crecimiento es estimulado de manera mucho más evidente por el testículo y la testosterona que por el ovario y la progesterona. Este tumor sólo produce metástasis de riñón y pulmón.

Mellicow (1940) y otros, han descrito casos de tumores testiculares acompañados de ginecomastia.

#### CONCLUSIONES

1. En ciertos tumores genitales o urinarios se encuentra una proporción tal de células que contienen cromatina sexual que permite catalogarlos como femeninos o masculinos.
2. Este hecho, posiblemente, explica una serie de hechos paradójales registrados en relación con tumorigénesis y hormonas, hormonas y tumores y terapia hormonal y tumores.

#### BIBLIOGRAFÍA

- (1) Moore, K. L. y Barr, M. L. — "Nuclear morphology, according to sex, in human tissues". Acta Anatómica; 21:197. 1954.
- (2) Moore, K. L., Graham, M. A. y Barr, M. L. — "The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy". Surg., Gynec. & Obst., 96:641. 1953.
- (3) Couatts, W. E. y Silva-Inzunza, E. — "Investigación de cromatina sexual en células de tumores benignos o malignos de la próstata". Rev. chilena Urol.; en prensa. 1955.
- (4) Kirkman, H. — "Relation of sex hormones to the induction and control of renal tumors in the golden hamster". Anat. Record; 109:311. 1951.
- (5) Iglesias, R. y Mardones, E. — "Evolution of the functional spontaneous transplantable ovarian tumor of the rat. The influence of the gonads and steroid hormones on the growth of the tumor". (apartado) IIIer. Congreso Panamer. de Endocrinol.; Santiago, 1954.