

Cambios cito-histológicos por hormonización en paciente transgénero: hallazgo incidental de proliferación heterotópica de células de la granulosa

Cyto-histological changes due to hormonalization in a transgender patient: incidental finding of heterotopic proliferation of granulosa cells

Karina Gargiulo^{1,2}, Soledad de la Peña¹,
Verónica Carbonati^{1,3}, Gabriela Bellin⁴

Resumen

En los pacientes transgénero el tratamiento hormonizante virilizante, genera cambios en distintos órganos hormono-sensibles, entre ellos atrofia a nivel del epitelio escamoso del cuello uterino que puede evidenciarse en la colpocitología oncológica (PAP), atrofia del endometrio y de la mama. En ovarios puede provocar el desarrollo de múltiples quistes corticales (foliculogénesis) y promueve la tumorigénesis de varios tipos de cáncer.

Presentamos el caso de un paciente transgénero que recibe tratamiento hormonizante virilizante con testosterona, con mastectomía bilateral, al que se le realizó histerectomía total con anexectomía bilateral por reasignación de sexo, realizándose un PAP de control previo a la cirugía. Como hallazgo incidental y extremadamente raro se encontró en una de las trompas uterinas una proliferación de los cordones sexuales heterotópica extraovárica, confirmada por inmunohistoquímica. La revisión de la literatura es limitada con respecto a los cambios cito-histológicos en personas hormonizadas transgénero y más aún con respecto al hallazgo de proliferaciones heterotópicas de los cordones sexuales en dichos pacientes.

Palabras claves: Transgénero, hormonoterapia, heterotopias, tumores de la granulosa

1. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer (CHPR), Montevideo, Uruguay.
2. Residente, Unidad Académica de Anatomía patológica, Facultad de Medicina, UdeLaR.
3. Profesora Adjunta, Unidad Académica de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, UdeLaR.
4. Asistente, Unidad Académica de Ginecología A del Hospital de la mujer (CHPR), Montevideo, Uruguay.

Autor corresponsal: Karina Gargiulo, kari.gargiulo@gmail.com

Karina Gargiulo <https://orcid.org/0009-0008-1729-4857>
Soledad De la Peña <https://orcid.org/0000-0003-2541-5184>
Verónica Carbonati <https://orcid.org/0000-0002-0370-6813>
Gabriela Bellin <https://orcid.org/0009-0000-1981-7617>

Recibido: 23/2/2025 Aceptado: 19/3/2025

Abstract

Objective: In transgender patients, virilizing hormone therapy causes changes in various hormone-sensitive organs, including atrophy of the squamous epithelium of the cervix, which can be seen on oncologic colposcopy (Pap smear), and atrophy of the endometrium and breast. In the ovaries, it can cause the development of multiple cortical cysts (folliculogenesis) and promote tumorigenesis of several types of cancer.

We present the case of a transgender patient receiving virilizing hormone therapy with testosterone and undergoing bilateral mastectomy. A total hysterectomy with bilateral adnexectomy was performed for sex reassignment. A follow-up Pap smear was performed prior to surgery. As an incidental and extremely rare finding, an extraovarian heterotopic sex cord proliferation was found in one of the fallopian tubes, confirmed by immunohistochemistry. The literature review is limited regarding cyto-histological changes in hormone-treated transgender individuals, and even more so regarding the finding of heterotopic sex cord proliferations in these patients.

Key words: Transgender, hormone therapy, heterotopias, granulosa tumors..

INTRODUCCIÓN

La palabra transgénero, es un término general usado para aquellos cuya identidad de género (construcción social que se refiere a roles, comportamientos y atributos que la sociedad considera masculinos o femeninos) es discordante con el sexo (estado biológico de una persona como hombre o mujer en función de los cromosomas, el estado hormonal y la anatomía externa e interna al nacer).²

Según el Censo Nacional de Personas

Trans realizado por el Ministerio de Desarrollo Social y la Universidad de la República del año 2016, existen alrededor de 853 personas trans en Uruguay. El 90% son mujeres trans y el 10% son varones trans. Pero solamente un 19% (158 casos) presentan cambio de nombre y sexo registral.¹

La mayoría de las personas trans son adultas: 34,7% tienen entre 18 y 29 años, 26,6% tienen entre 30 y 40 años, 19,9% tienen entre 40 y 50 años y un 10% tiene menos de 18 años.¹

Según el censo, la mayoría de las personas trans vive su identidad sin realizar cambios corporales; solamente el 22% recibió tratamiento hormonizante y en un 15% se realizaron operaciones de reasignación de sexo.¹

Las cirugías de reasignación de sexo en los hombres transgénero (aquellos que nacieron con el sexo femenino pero que se identifican como hombres) incluyen: mastectomía, histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral. Previamente, se suele realizar administración de terapia hormonal masculinizante con testosterona.²

Dicha hormonización virilizante genera cambios en distintos órganos sensibles a las hormonas, entre ellos; cuello uterino, endometrio, ovario y mama.

En cuello uterino provoca atrofia del epitelio escamoso cervical observándose células pequeñas basófilas que disponen en grupos (como en pequeños racimos de uva) adheridos a la superficie del epitelio cervical o en la zona de transformación (ZT), que corresponden a células parabasales severamente atróficas. Citológicamente, tienen escaso o nulo citoplasma con núcleos que exhiben cromatina nuclear fina e hiper cromática, nucléolos indistintos ocasionales y membranas nucleares lisa. Los núcleos son simi-

lares a los de las células parabasales circundantes.³

Otro cambio por hormonización es la metaplasia de células transicionales que puede observarse en la ZT.

Estos cambios atróficos del cuello uterino quedan evidenciados en el PAP, observándose células con núcleos ovalados a fusiformes con extremos cónicos, cromatina pulverulenta, nucléolos pequeños y hendiduras nucleares (“núcleos de granos de café”).³ Otra alteración citológica hallada es la presencia de células sueltas, en grupos o colgajos del tipo parabasal, tienen núcleos con cromatina lisa, uniformemente distribuida con leve irregularidad de los contornos nucleares.⁴

En el endometrio los andrógenos ejercen un efecto directo en el mismo, inhibiendo la proliferación endometrial, provocando su atrofia.⁵

En los ovarios los andrógenos estimulan el crecimiento y el desarrollo de los folículos ováricos, influyendo en la foliculogénesis al ejercer efectos pro-atréticos en los folículos en crecimiento y acción anti-apoptótica sobre las células de la granulosa.⁶

Promueve el desarrollo de múltiples quistes corticales relativamente grandes (0,5 a 5 mm de diámetro) revestidos por células de la granulosa en su mayoría no luteinizadas.⁷

Durante los años reproductivos los ovarios producen, en promedio, 0,7 mg de testosterona por día. En los pacientes que se someten a terapia con testosterona este valor es 10 veces mayor y muestran un mayor número de folículos primordiales y atrésicos.⁸

Se ha relacionado que la expresión de receptores de andrógenos (RA) promueve la tumorigénesis y metástasis de neoplasias malignas ováricas, incluidos los tumores del estroma y de los cordones sexuales,⁹ que re-

presentan entre el 5 al 8% de todos los tumores de ovario. Entre ellos el tumor de células de la granulosa del adulto, representa aproximadamente el 1% de todos los tumores de ovario.¹¹

A su vez, se conoce que los tumores de células de la granulosa son sensibles a las hormonas con expresión variable de los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP). Estudios recientes de biomarcadores han revelado que hasta casi el 60% expresa el RA.¹⁰ La positividad de los RA no solo sugiere un papel potencial en la terapia antiandrógenos en el tratamiento de este tipo de tumor, sino que también plantea un motivo de preocupación: los pacientes transgénero de mujer a hombre que se someten a una terapia con testosterona exógena pueden tener un mayor riesgo de recurrencia, progresión o incluso incidencia de este tipo de tumor.⁹

Los tumores del estroma y de los cordones sexuales, pueden tener una presentación extraovárica, la misma es rara y se han reportado casos en diferentes localizaciones tales como la glándula adrenal, el retroperitoneo, las trompas de Falopio y el ligamento ancho.^{11,13} Generalmente, se las denomina como proliferaciones de los cordones sexuales heterotópica extraovárica.

La inmunohistoquímica es de gran ayuda sobre todo cuando las características morfológicas de las células de la granulosa no son tan claras. La positividad para inhibina, calretinina y la mutación de FOXL2 se observa a nivel de las células de la granulosa apoyan el diagnóstico.¹⁴

Por otro lado, en la revisión de la literatura muestra que la inmunohistoquímica para CD56 es una marcación útil que permite diferenciar entre proliferaciones benignas de células de la granulosa (CD56 negativo) y neoplásicas (CD56 positivo).¹⁴

En la mama los andrógenos generan una marcada reducción del tejido mamario con atrofia ducto-acinar y extensa transformación fibrosa intra y extra-lobulillar. No hay evidencia de un mayor riesgo de cáncer de mama.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente hombre transgénero de 34 años, sano. Hormonizado durante 3 años con testosterona 250 mcg a razón de un ampolla intramuscular por mes.

Se realizó mastectomía bilateral por cambio de género un año antes al motivo de consulta actual.

Se le realizó un PAP de control sin tener

en cuenta la información de hormonización, el mismo es informado como una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL). (Figura 1). Posteriormente, se realiza una biopsia de cuello uterino donde no se confirma el HSIL (Figura 2).

Consulta en el servicio por ciclos menstruales que le generan disforia, por lo cual en conjunto con el paciente se plantea realizar la histerectomía total con anexectomía bilateral. Se realiza procedimiento por vía laparoscópica, sin complicaciones.

Se realizó el estudio seriado del cuello uterino debido al antecedente de H-SIL en el PAP, evidenciando epitelio escamoso de tipo atrófico sin lesión escamosa intraepitelial (Figura 3). El endometrio mostró carac-

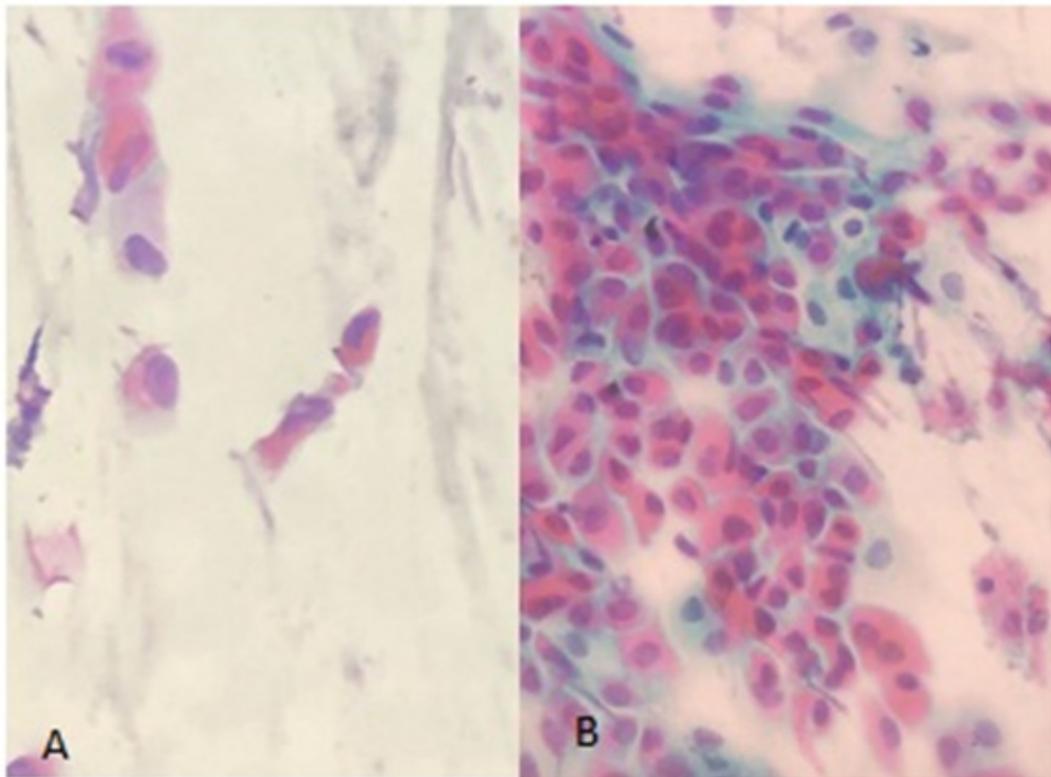


Figura 1.

Extendido citológico del PAP, informado como HSIL (PAP x40).

B: Extendido citológico de PAP atrófico (PAP x40)

Figura 2.

Biopsia de cuello uterino. A) Epitelio escamoso metaplásico, sin evidencia de HSIL (H&E x10); B) Epitelio escamoso metaplásico a mayor aumento (H&E x40)

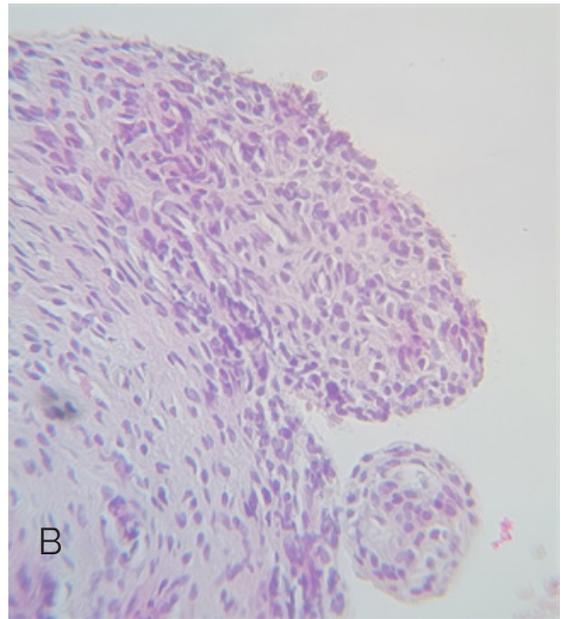
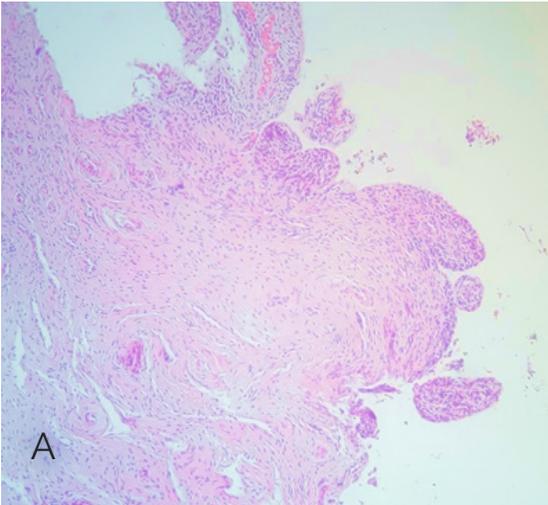
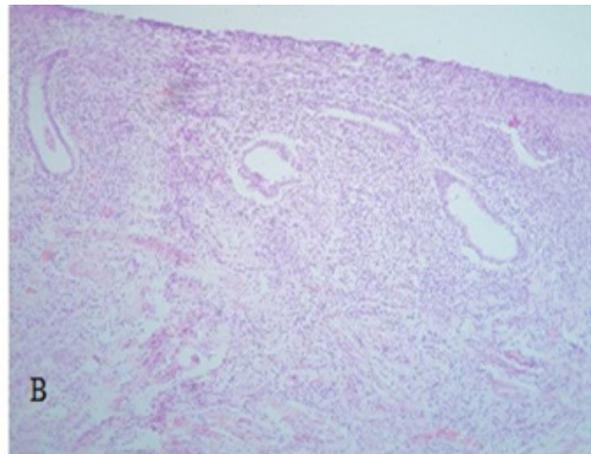
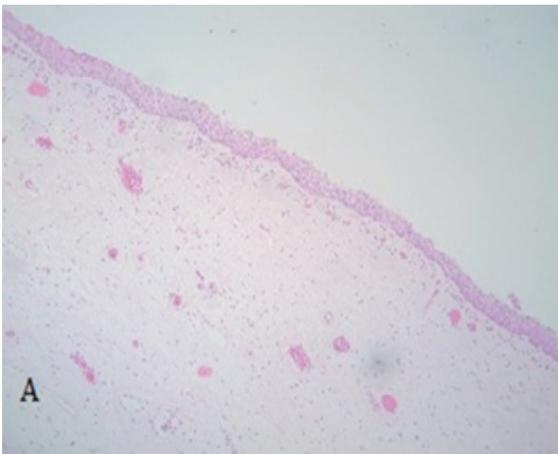


Figura 3.

A) **Cuello uterino**, donde se observa exocérnix atrófico (H&E, x100); B) **Cuerpo uterino**, donde se observa endometrio del tipo atrófico (H&E, x100)



teres histopatológicos también de tipo atrófico (Figura 3). En los ovarios se reconocieron varios quistes superficiales que miden hasta 5 mm de eje mayor, que correspondieron a quistes funcionales, no se observaron neo-

plasias malignas en ellos (Figura 4).

Se destaca en la trompa uterina izquierda a nivel de una fimbria una proliferación celular con caracteres histopatológicos sugestivos de los cordones sexuales. Se realizó

Figura 4.

Quistes funcionales relacionados a hormonoterapia (H&E, 40x)

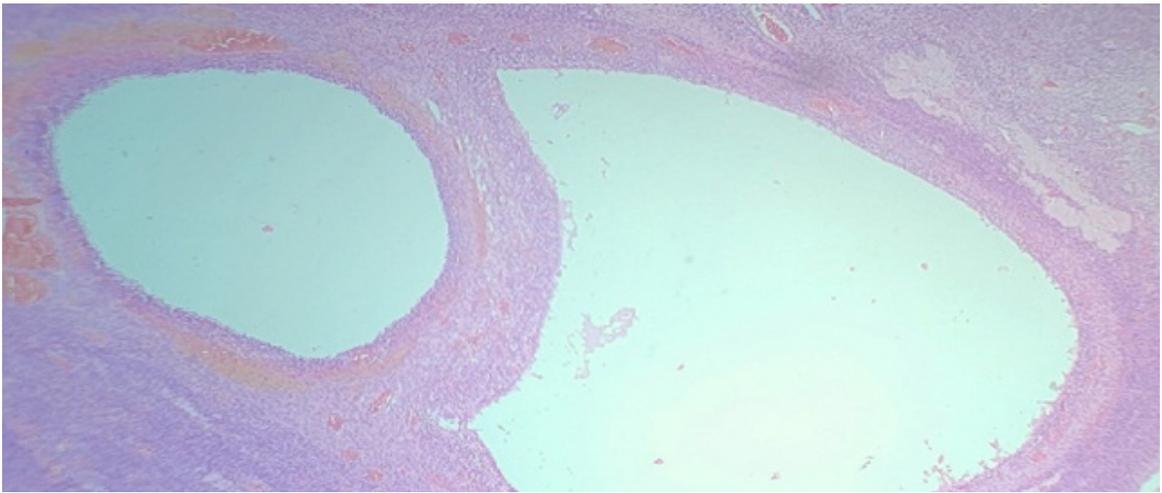
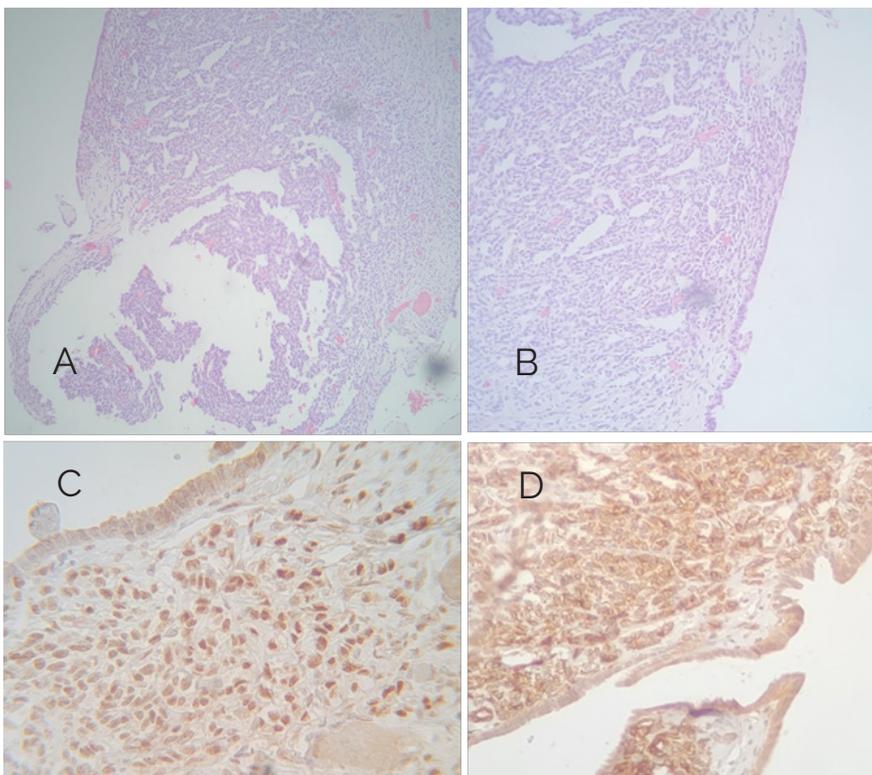


Figura 5.

A) Trompa uterina izquierda, que presenta una proliferación de los cordones sexuales heterotópica extraovárica (H&E, x40); B) Trompa uterina izquierda con dicha proliferación a mayor aumento (H&E, x100); C) Inmunohistoquímica con positividad nuclear difusa para FOXL2 (DAB, x400); D) Inmunohistoquímica con positividad citoplasmática difusa para Inhibina (DAB, x400).



inmunohistoquímica, que evidenció células con positividad para inhibina y FOXL2, que apoya el diagnóstico de una proliferación de células de la granulosa heterotópica extraovárica (Figura 5). Por otro lado, las células presentaron negatividad para CD56.

DISCUSIÓN

Si bien la mayoría de las personas trans no se realizan cirugías de reasignación de sexo¹, en nuestro caso el estado anímico del paciente conlleva a realizarla.

En este caso se constató la presencia de alteraciones en órganos hormono-sensibles, tal como la atrofia cervical, endometrial y los quistes teco-luteínicos y foliculares del ovario que se correlacionan con los hallazgos de otros autores.^{5,6}

Incluso la evidencia de epitelio atrófico cervical implicó una revaloración del PAP considerado como HSIL, que resultó ser un falso positivo, el dato clínico del tratamiento con hormonización debió de haberse brindado para una correcta interpretación.³

El diagnóstico de heterotopía se realizó porque no asocia el paciente una neoplasia de los cordones sexuales primaria de ovario. Este hallazgo es infrecuente y es poca la literatura que se ha encontrado al respecto.¹⁴ Probablemente, constituye una pequeña lesión no neoplásica de proliferación de remanentes embrionarios secundarios a una migración alterada, aunque su significado es incierto.¹⁴

Por otro lado, la inmunohistoquímica para CD56 es una marcación útil que permite diferenciar entre proliferaciones benignas y malignas de células de la granulosa. Una marcación positiva para CD56 se relaciona con neoplasias malignas y por el contrario una marcación negativa es evidencia-

da en neoplasias benignas de las células de la granulosa. En nuestro caso, el foco de células de la granulosa en la trompa de Falopio fue CD56 negativo, lo que respalda aún más la afirmación de que se trata de células de la granulosa benignas migradas.¹⁴ Algunos autores a pesar de reconocer que son lesiones benignas no neoplásicas recomiendan igualmente un seguimiento clínico apropiado ya que es incierta su patogénesis.

CONCLUSIÓN

El conocimiento del antecedente personal de hormonización en pacientes transgénero es crucial para realizar diagnósticos citohistológicos adecuados.

La revisión realizada de la literatura no mostró publicaciones de proliferación heterotópica de células de la granulosa en paciente transgénero, por lo que no podemos concluir si existe o no una relación de este hallazgo con la hormonización.

Se debiera reunir más casos para poder tener un criterio adecuado.

Valoración ética: El material utilizado en este estudio fue de archivo, por lo que no implicó ningún riesgo, cambio de diagnóstico ni efectos adversos para la paciente, así como tampoco se agota el material histológico.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: Los autores agradecen la colaboración desinteresada del staff médico, técnico y administrativo del departamento de anatomía patológica y Citología del Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi" del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Bibliografía

1. Presidencia Uruguay. MIDES relevó a 853 personas transexuales en el primer censo realizado en Uruguay [Internet]. 21 de Sep. de 2016. <https://www.gub.uy/presidencia/comunicacion/noticias/mides-relevo-853-personas-transexuales-primer-censo-realizado-uruguay>
2. Torous VF. Cervicovaginal Papanicolaou tests in transgender men: Cytomorphologic alterations, interpretation considerations, and clinical implications. *Cancer Cytopathology* [Internet]. 2023 Oct 1;131(10):626–36. <https://doi.org/10.1002/cncy.22731>.
3. Williams MPA, Kukkar V, Stemmer MN, Khurana KK. Cytomorphologic findings of cervical Pap smears from female-to-male transgender patients on testosterone therapy. *Cancer Cytopathology* [Internet]. 2020 Jul 1;128(7):491–8. <https://doi.org/10.1002/cncy.22259>.
4. Adkins BD, Barlow AB, Jack A, Schultenover SJ, Desouki MM, Coogan AC, Weiss VL. Characteristic findings of cervical Papanicolaou tests from transgender patients on androgen therapy: Challenges in detecting dysplasia. *Cytopathology*. 2018 Jun;29(3):281-287. doi: 10.1111/cyt.12525.
5. Hawkins M, Deutsch MB, Obedin-Maliver J, Stark B, Grubman J, Jacoby A, Jacoby VL. Endometrial findings among transgender and gender nonbinary people using testosterone at the time of gender-affirming hysterectomy. *Fertil Steril*. 2021 May;115(5):1312-1317. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.008.
6. Pirtea P, Ayoubi JM, Desmedt S, T'Sjoen G. Ovarian, breast, and metabolic changes induced by androgen treatment in transgender men. *Fertil Steril*. 2021 Oct;116(4):936-942. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1206.
7. Khalifa MA, Toyama A, Klein ME, Santiago V. Histologic Features of Hysterectomy Specimens From Female-Male Transgender Individuals. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Nov;38(6):520-527. doi: 10.1097/PGP.0000000000000548.
8. Bailie E, Maidarti M, Jack S, Hawthorn R, Watson N, Telfer E, Anderson RA. The ovaries of transgender men indicate effects of high dose testosterone on the primordial and early growing follicle pool. *Reprod Fertil*. 2023 Mar 1;4(2):e220102. doi: 10.1530/RAF-22-0102..
9. Tumas J, Alberto Hiraldo RD, Berman T. Androgen receptor expression in recurrent granulosa cell tumor of the ovary: Clinical considerations of treatment and surveillance in a transgender male. *Gynecol Oncol Rep*. 2024 Sep 18;56:101504. doi: 10.1016/j.gore.2024.1015044.
10. Mills AM, Chinn Z, Rauh LA, Dusenbery AC, Whitehair RM, Saks E, Duska LR. Emerging biomarkers in ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Mar;29(3):560-565. doi: 10.1136/ijgc-2018-000065.
11. Díaz-Pérez JA, García-Vera JA, García-Ayala E. Tumor de células de la granulosa extraovárico. *Revista Española de Patología*. 2009;42(3):235–42.
12. Rabban, Joseph T. *Female Genital Tumours*. 5°. s.l. : WHO Classification of Tumours, 2020, Vol. 4, 2.
13. McCluggage WG, Stewart CJ, Iacobelli J, Soma A, Cho KR, Heatley MK, Boyde A, Clarke BA. Microscopic extraovarian sex cord proliferations: an undescribed phenomenon. *Histopathology*. 2015 Mar;66(4):555-64. doi: 10.1111/his.12580.
14. Duncan DL, Rambally BS, Liningier RA, DiFurio MJ. Displaced granulosa cells in the fallopian tube mistaken for metastatic granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Pathol*. 2013 Jan;32(1):35-7. doi: 10.1097/PGP.0b013e318253c906.

