



CASO CLÍNICO

Tumor de células de la granulosa tipo juvenil



CrossMark

Laura G. Carrillo Angeles^{a,*}, Dante Flores Hernández^a, José Manuel Aguilar Priego^b
y Jorge Miguel García-Salazar^c

^a Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Zona Norte, Secretaría de Salud del Estado de Puebla (SSEP), Puebla, México

^b Departamento de Oncología Quirúrgica, Hospital General Zona Norte, SSEP, Puebla, México

^c Departamento de Anatomía Patológica «Christus Muguerza», Hospital Betania, Puebla, México

Recibido el 1 de septiembre de 2015; aceptado el 17 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 16 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Células de la
granulosa;
Células de la teca;
Estradiol;
Inhibina;
Pubertad precoz

Resumen Los tumores de las células de la granulosa (TCG) son un grupo heterogéneo de neoplasias compuestas de células derivadas de los cordones sexuales gonadales, de estroma gonadal especializado y fibroblastos. Tienen una incidencia de 0.5 a 1.6 /100,000 casos al año. Hay 2 tipos histológicos: adulto y el juvenil (TCGJ), los cuales muestran características clínicas e histológicas diferentes. La variedad juvenil es una entidad muy poco frecuente, representan el 5% de los TCG y usualmente ocurre en mujeres premenárrquicas y menores de 30 años. Presentamos 2 casos de mujeres menores de 30 años con diagnóstico de TCGJ juvenil. En el caso n.º 1 se presenta a una paciente con un tumor de 20 cm en fosa iliaca izquierda con extensión al hipocondrio del mismo lado a la cual se le realizó laparotomía exploradora con salpingo-ooforectomía izquierda y estudio transoperatorio. La paciente del caso n.º 2 recibió atención extrahospitalaria, por lo que solo se realizó vigilancia estrecha. Un año después del seguimiento oncológico se obtuvo un producto vivo, sano y sin complicaciones. Se concluye que los TCG continúan siendo una entidad poco frecuente. En pacientes en edad reproductiva se puede realizar una cirugía conservadora como anexectomía unilateral, siempre que no exista extensión fuera del ovario y se excluya cáncer endometrial. La supervivencia en estas pacientes es excelente, ya que la mayoría se encuentra en estadios tempranos.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Zona Norte, Secretaría de Salud del Estado de Puebla, 88 Poniente y 7 Norte, Infonavit San Pedro, Puebla C.P. 72230, México. Teléfono: (52+) 22-23-56-60-56.

Correo electrónico: lauracarrillo998@gmail.com (L.G. Carrillo Angeles).

KEYWORDS

Granulosa cells;
Theca cells;
Oestradiol;
Inhibin;
Precocious puberty

Juvenile granulosa cell tumours

Abstract Granulosa cells tumours (CCT) are a heterogeneous group of neoplasms composed of cells derived from the gonadal sex cords, specialised gonadal stromal, and fibroblasts. They have an incidence of 0.5 to 1.6/100,000 cases per year. There are two histological types: adult (ACGT) and juvenile (JGCT), which show different histological and clinical characteristics. The juvenile variety is a rare entity, accounting for 5% of GCT, and usually occurs in premenarchal women and under 30 years of age. Two cases are presented of women under 30 years old with a diagnosis of juvenile granulosa cell tumour. The patient in Case no. 1 presented with a tumour of 20 cm in the left iliac fossa, extending to upper quadrant of the same side. She underwent exploratory laparotomy with left salpingo-oophorectomy and an intra-operative study of the tumour. The patient in Case no. 2 received outpatient care, with our institution just performing a close monitoring. One year after oncological follow up, she obtained a healthy, live baby, without complications. It is concluded that the GCT remain a rare entity. In patients of childbearing age, conservative surgery such as unilateral oophorectomy can be performed, prior to excluding any extension outside the ovary and endometrial cancer. Survival in these patients is excellent, as most are in early stages.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El 90% de los tumores malignos de ovario son de origen epitelial, un 5-6% provienen de los cordones sexuales/estromales y 2-3% de las células germinales¹. Son un grupo heterogéneo de neoplasias compuestas de células derivadas de los cordones sexuales (células de Sertoli y de la granulosa), del estroma gonadal especializado (células de Leydig y de la teca) y fibroblastos². Los tumores de la célula de la granulosa (TCG) comprenden del 2 al 5% de los tumores malignos de ovario y del 20 a 30% muestran características clínicas e histopatológicas de malignidad. Se reporta una incidencia de 0.5 a 1.6 casos/100,000 mujeres al año^{3,4}. De acuerdo con sus características clínicas e histológicas, se dividen en TCG del adulto (TCGA) y juvenil (TCGJ)⁵. Los TCGA son más comunes y usualmente se observan en mujeres peri y posmenopáusicas, con un pico de incidencia a los 50-55 años de edad. Los TCGJ son tumores raros, representan el 5% de todos los TCG y usualmente ocurre en mujeres premenárrquicas y menores de 30 años⁶. Debido a que es frecuentemente observado en pacientes premenárrquicas, se puede asociar con pubertad precoz, secreción vaginal, hemorragia uterina, hipertrofia clitoriana y crecimiento de vello en pubis y axila⁷. En ocasiones, los TCGJ se relacionan con el síndrome de Potter (alteraciones congénitas múltiples), Ollier (encondromatosis múltiple) o síndrome de Maffucci (encondromatosis y hemangiomas)⁸.

Las pacientes con TCG pueden presentar dolor abdominal (30-50%), distensión abdominal secundaria a efecto de masa y eventos hormonales (41%) como menstruaciones irregulares, sangrado intermenstrual, sangrado posmenopáusico y amenorrea⁹.

Los niveles de inhibina B y/o sustancia inhibitoria mulleriana parecen ser marcadores confiables para la detección temprana de enfermedad residual o recurrente. Las mediciones de los marcadores antes mencionados son útiles en la monitorización de pacientes con TCG después del

tratamiento, pero deben de interpretarse junto con la clínica y hallazgos radiológicos¹⁰⁻¹⁴. El tratamiento tradicional en pacientes con deseo de preservar la fertilidad es la escisión completa del tumor con salpingooforectomía unilateral. La histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral está reservada para pacientes con fertilidad satisfecha, seguido de quimioterapia o radioterapia de ser necesario^{15,16}.

Reporte de caso**Caso n.º 1**

Se trata de paciente femenino, de 20 años de edad, originaria de Puebla, soltera, con diagnóstico de asma bronquial desde la infancia (tratada con esteroides y fexofenadina), alérgica al polen. Antecedente de hermana con Ca renal. Refiere menarca a los 13 años, actividad sexual nula, eumenorreica, FUM: 23.11.10. Acude a valoración médica por presentar aumento del perímetro abdominal de 6 meses de evolución con acentuación en los 2 meses previos a su ingreso. Niega pérdida de peso, fiebre o alteraciones menstruales. En la exploración física con presencia de tumor de 20 cm a nivel de fosa iliaca izquierda, con extensión al hipocondrio izquierdo, móvil, de superficie lisa, doloroso a la palpación. Paraclínicos con leucocitos de $6.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$; neutrófilos de $4.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$; hemoglobina de 14.5 g/dl; hematocrito 43.9%; plaquetas $210,000 / \text{m}^3$; glucosa 98 mg/dl; urea 25.2 ng/dl; creatinina 0.8 mg/dl; TPT 23.3 s; Tp 11.1 s; AFP 0.76 ng/ml; Ca 125 84 UI/ml; HGC Fracción Beta 0 mUI/ml. Tele de tórax sin datos patológicos. Ultrasonido pélvico con reporte masa anecoica con múltiples tabiques delgados en su interior, con extensión a ángulo hepático, esplénico y epigastrio, concluyendo cistoadenoma gigante de ovario izquierdo. La paciente fue sometida a laparotomía exploradora, salpingooforectomía izquierda y estudio



Figura 1 La paciente fue sometida a laparotomía exploradora, salpingooforectomía izquierda y estudio transoperatorio (ETO).



Figura 2 Lesión quística de ovario izquierdo de superficie lisa, color nacarado, con un volumen aproximado de 9 l.

transoperatorio (ETO) (fig. 1). Como hallazgos quirúrgicos la presencia lesión quística de ovario izquierdo de superficie lisa, color nacarado con un volumen aproximado de 9 l, no se identificó líquido libre en cavidad, anexo derecho íntegro (fig. 2). Se obtuvo resultado de ETO reportando tumor de células de la granulosa. El reporte histopatológico de la pieza quirúrgica, producto de salpingooforectomía izquierda, describió una neoplasia de los cordones sexuales gonadales. Dicha neoplasia está tapizada por varias capas de células que presentan núcleo con atipia leve y citoplasma finamente vacuolado, clasificándose como tumor de células de la granulosa juvenil (fig. 3). La paciente inició la vía oral a las 24 h del postoperatorio y fue egresada al segundo día sin complicaciones.

Caso n.º 2

Se trata de paciente femenino de 20 años de edad, originaria de Puebla, casada, con tabaquismo y alcoholismo social, antecedentes oncológicos negados, menarca a los 13 años, ciclos irregulares, IVSA 19 años, nuligesta, citología

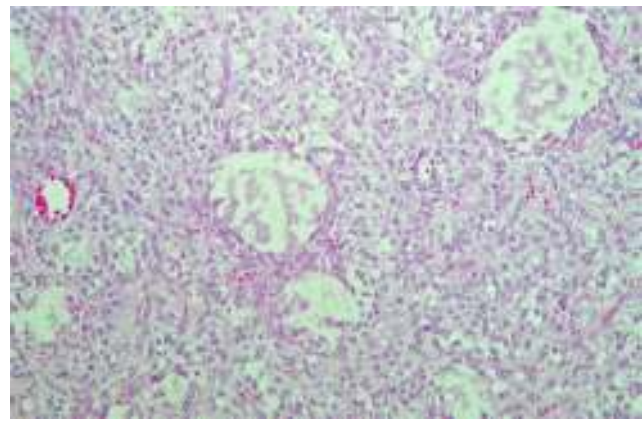


Figura 3 Neoplasia con aspecto quístico tapizada por varias capas de células que presentan núcleo redondo con atipia leve y citoplasma finamente vacuolado.

cervical en 2008 con resultado negativo a malignidad, FUM 13.01.09. Inicio de padecimiento en 2008, con sangrado transvaginal abundante, rojo rutilante, presentándose fuera del ciclo menstrual, motivo por el cual acude con facultativo iniciando protocolo. Cuenta con reporte ultrasonográfico (endovaginal) de tumor en ovario izquierdo de 8.4 cm, TAC de pelvis describiendo lesión nodular de 77 mm, sin presencia de ascitis. Marcadores tumorales negativos (Ca 125 y HGC FB). Se decide tratamiento quirúrgico en medio privado realizándose salpingooforectomía izquierda con reporte histopatológico de tumor de células de la granulosa (lesión de 12 x 7 x 6 cm). Posteriormente, fue enviada al servicio de Oncología de nuestra unidad, donde se realiza revisión de laminillas confirmando diagnóstico, se descarta actividad tumoral por clínica y estudios de extensión (TAC, tele de tórax) y permanece bajo vigilancia estrecha por deseo de preservar la fertilidad. La paciente logra embarazo un año posterior a inicio de seguimiento; obteniéndose producto único vivo sano, sin complicaciones.

Discusión

Los tumores de la célula de la granulosa son muy raros, comprenden del 2 al 5% de los tumores de ovario y del 20 al 30% muestran características clínicas e histopatológicas de malignidad¹⁷. El dolor y el aumento del perímetro abdominal con o sin masa palpable son los hallazgos más frecuentes. El tamaño promedio al momento del diagnóstico es de 12 cm, generalmente constituido por un componente sólido así como áreas necróticas y/o quísticas de contenido serosanguinolento o gelatinoso. La enfermedad bilateral se identifica solo en el 3% de los casos¹⁸. Mediante el ultrasonido, los tumores de la célula de la granulosa se han descrito como masas ecogénicas o quistes septados. Con el uso de Doppler pulsado se evalúa la vascularidad del tumor anexial. En la TAC, estos tumores se han reportado como masas sólidas heterogéneas con baja atenuación. Mediante la RM, estos tumores generalmente se describen como masas sólidas, con una cantidad variable de componente quístico, con énfasis en la caracterización de la señal de los componentes hemorrágicos intraquísticos, en T1. Las imágenes mostradas en T2 tienen una característica distintiva: apariencia

«tipo esponja» con una señal intermedia sólida intensa con innumerables quistes¹⁹. De acuerdo con la FIGO, la mayoría de los TCGJ son unilaterales, encapsulados, con un estadio IA, IB o IC. Respecto al tratamiento, la salpingooforectomía u ooforectomía unilateral tienen utilidad, con un pronóstico bastante bueno. En etapas avanzadas, se deben de realizar omentectomía total, resección de lesiones metastásicas y superficies peritoneales, ooforectomía unilateral o bilateral o salpingooforectomía con/sin histerectomía, así como la disección de ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos. Se ha determinado que más del 90% de las pacientes con enfermedad diagnosticada en estadio I y tratados solamente con cirugía sobreviven²⁰. En general, la quimioterapia se recomienda para pacientes con enfermedad residual, alto riesgo de recurrencia (rotura del tumor, estadio IC o mayor, tumor pobremente diferenciado o tumor con diámetro mayor de 100 a 150 mm) o recurrencia actual²¹. Los factores pronósticos de los TCG incluyen el estadio de la enfermedad, la edad de la paciente en el momento del diagnóstico, el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de enfermedad residual después de la cirugía inicial. El estadio es universalmente aceptado como un factor pronóstico importante²²⁻²⁵.

Conclusión

Los TCG son neoplasias poco frecuentes, los grupos etarios afectados corresponden a mujeres peri o posmenopáusicas y mujeres adolescentes o menores de 30 años. Este último puede manifestarse con signos y síntomas relacionados con hiperestrogenismo y presencia o no de masa palpable. En pacientes en edad reproductiva se puede realizar una cirugía conservadora como anexectomía unilateral, siempre que no exista extensión fuera del ovario y se excluya cáncer endometrial. La supervivencia en estas pacientes es excelente, ya que la mayoría se encuentra en estadios tempranos. En este caso, presentamos 2 casos de pacientes con TCGJ con presentación clínica distinta; una atendida en nuestra institución y otra fuera de ella. Debido a que ambas pacientes referían deseo de embarazo, se les dio manejo conservador, con salpingooforectomía y vigilancia oncológica estrecha. Solo una de las pacientes ha logrado embarazarse hasta ahora.

Financiamiento

El artículo fue financiado por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay apoyo financiero o relación que pueda representar algún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradezco a los coautores de este artículo por su infinita paciencia y gran motivación para seguir con este proyecto.

Referencias

1. Farghaly Samir A. Advances in diagnosis and management of ovarian cancer. Ed. illustrated. New York, USA: Springer Science and Business Media; 2013. p. 1.
2. Deavers M, Malpica A, Liu J, Broaddus R, Silva E. Ovarian sex-cord-stroma tumors: An immunohistochemical study including a comparison of calretinin and inhibin. *Mod Pathol*. 2003;16:584-90.
3. Horta M, Margarida T. Sex cord-stromal tumors of the ovary: A comprehensive review and update for radiologists. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21:277-86.
4. Vijaykumar D, Michelle A, Indu R, Keechilat P. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: A review. *Indian J Surg Oncol*. 2013;4:37-47.
5. Kenji N, Ryuichiro Y, Sakae M, Yoshio Y, Nozomi N, Takuji T. Androgenic adult granulosa cell tumor with secondary amenorrhea and elevated luteinizing hormone. *Pathol Discov*. 2013;1:9. <http://dx.doi.org/10.7243/2052-7896-1-9>
6. Sang Hoon K. A clinicopathologic study of ovarian granulosa cell tumor. *J WOMENS MED*. 2010;3.
7. Jaimes G, Hernández P, Sadovinski P, Palomo C, Juárez V, Cortés S. Tumor de células de la granulosa juvenil del ovario asociado a síndrome de Maffucci. *GAMO*. 2013;12:196-200.
8. Alper K, Tolga T, Işın Ü, et al. Juvenile granulosa cell ovarian tumor: Clinicopathological evaluation of ten patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16:32-4.
9. Padilla A, Martínez N, Kuttathara A, Serrano A. Tumor de células de la granulosa. Factores de pronóstico adverso en un tumor infrecuente del ovario. *An Med (Mex)*. 2009;54:109-13.
10. Adhikari RC, Jha A, Shayami G. Granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological study of six cases. *J Pathol Nepal*. 2011;1:96-9.
11. Palacios A, León H, Ramírez R, Carrasquel V, Echávez del R, Hernández A. Tumores de ovario de la granulosa. Informe de casos y revisión de la literatura. *Perinatol Reprod Hum*. 2014;28:222-8.
12. Sekkate S, Kairouani M, Serji B, et al. Ovarian granulosa cell tumors: A retrospective study of 27 cases and a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2013;11:142.
13. Outwater E, Wagner B, Mannion C, McLarney J, Kim B. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics*. 1998;18:1523-46.
14. Sang Hoon K. A clinicopathologic study of ovarian granulosa cell tumor. *J Womens Med*. 2010;3.
15. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19. <http://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a702d1>
16. Zhao S, Zhanyong B, David JV. Adult type granulosa cell tumor in adult testis: Report of a case and review of the literature. *Rare Tumors*. 2011;3:e37. <http://dx.doi.org/10.4081/rt.2011.e37>
17. Vani BR, Geethamala K, Geetha RL, Srinivasa MV. Granulosa cell tumor of ovary: A clinicopathological study of four cases with brief review of literature. *J Mid-life Health*. 2014;5:135-8.
18. Ryosuke T, Yoshihito Y, Takeshi Y, et al. Presentation of two patients with malignant granulosa cell tumors, with a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2012;10:185.
19. Ortega R, Pérez M, Martínez M, Serrano O, Cantú de L. Recurrencia tardía del tumor de células de la granulosa: presentación de un caso. *Gac Med Mex*. 2012;148:302-6.
20. Sheung F, Yung L, Shu H, et al. Adult ovarian granulosa cell tumors: Spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *AJR*. 1999;172:1227-33.
21. Recep B, Afsin R, Ahmet S, Ibrahim S, Cuneyt Y. Advanced stage ovarian juvenile granulosa cell tumor causing acute abdomen: A case report. *Arch Iran Med*. 2014;17:645-8.

22. Tamura, Yokoyama Y, Yanagita T, et al. Presentation of two patients with malignant granulosa cell tumors, with a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2012;10:185.
23. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer*. 2013;109:29–34.
24. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res*. 2004;24:1223–9.
25. Khosla D, Dimri K, Pandey AK, Mahajan R, Trehan R. Ovarian granulosa cell tumor: Clinical features, treatment, outcome, and prognostic factors. *North Am J Med Sci*. 2014;6:133–8.