

Tumor de células de la granulosa juvenil. Seudopubertad precoz en paciente de 3 años

S. Gutiérrez-García, M.P. Reyero y S. Salas*

Servicio de Ginecología y Obstetricia. *Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de León. España.

SUMMARY

Juvenile Granuloma Cell Tumour is one of the rare sex cord stromal tumours of the ovary, occurring during the first two decades of life. We describe a Juvenile Granulosa Cell Tumour in a three year old infant, resulting in pseudopuberty. The majority of these tumours are FIGO stage 1 and have a favourable prognosis. Despite this, a complete follow-up must be done, due to its potential aggressiveness.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de los cordones sexuales son un grupo de neoplasias que representan en conjunto el 8% de los tumores primarios ováricos. Este grupo contiene tumores derivados de las células de la granulosa, células tecales, de Sertoli, de Leydig y fibroblastos de origen estromal, ya sean aisladas o en combinación¹. Aproximadamente el 10% de estos tumores son de células de la granulosa, y se distinguen dos subtipos histológicos, la forma del adulto que afecta a pacientes peri y posmenopáusicas y la forma juvenil que en el 97% de casos se presenta en las tres primeras décadas de la vida¹⁻³. El 80% de las formas juveniles se detecta en niñas prepúberes y tienen como consecuencia una seudopubertad precoz¹. La pubertad precoz periférica o seudopubertad precoz es causa inusual de maduración sexual temprana y sólo se ve en el 5% de casos de pubertad precoz. Mayoritariamente su causa es iatrogénica o relacionada con la presencia de quistes foliculares funcionales, y los tumores de la granulosa y los tecomas, junto con otras causas como el síndrome de McCune-Albright, el síndrome de Peutz-Jeger o el hipotiroidismo, son muy infrecuentes⁴.

CASO CLÍNICO

Paciente de 3 años de edad que consulta por aumento del flujo vaginal y desarrollo mamario. Como antecedentes familiares destaca esclerosis múltiple en la madre. En los antecedentes personales cabe destacar parto por cesárea secundaria a sufrimiento fetal agudo que requirió reanimación cardiopulmonar profunda. Peso al nacer, 2.750 g. Apgar, 3/6. Grupo sanguíneo, A positivo. Lactancia materna hasta 1,5 meses. Revisiones hasta el año de edad sin signos clínicos de daño neurológico. La paciente presentó una telarquia prematura objetivada por su pediatra, que persistía tras los 10 meses de vida. Reacción vacunal intensa a *pertussis* que requirió ingreso. No refiere otras alergias. Sopro funcional estudiado. Amigdalitis de repetición.

En la exploración en la consulta externa del hospital se objetiva talla de 99 cm y peso de 16,5 kg, hallándose en el percentil 90 según su edad. Aparición de vello pubiano inicial y telarquia bilateral sin galactorrea, estadio II de Tanner, con un aumento del flujo vaginal. El resto de genitales externos eran normales. Presentaba dolor y defensa a la palpación abdominal. Se realiza ecografía ginecológica visualizándose tumoración de 5,5 × 4,4 cm de aspecto sólido con alguna área lacunar en su interior dependiente del ovario derecho (fig. 1). Se cursan analíticas generales y hormonales, y se objetiva hormona foliculostimulante (FSH), 0,02 mU/ml, hormona luteoestimulante (LH), 0,1 mU/ml, 17 betaestradiol, 62,3 pg/ml, prolactina, 9,5 ng/ml, testosterona, 0,33 ng/ml, deshidroepiandrosterona, 0,05 µg/ml, CA 12,5, CA 19,9, alfa fetoproteína y CEA dentro de la normalidad y LDH 615 U/l.

A los 10 días de la primera consulta y con el diagnóstico de sospecha de tumor de la granulosa se procede a laparotomía, y se objetiva una tumoración ovárica derecha, el útero hipoplásico y el ovario contralateral macroscópicamente normal. Se realizó anexectomía derecha y se tomaron citologías de lavado peritoneal. El ovario tumoral medida 6,5 × 6 × 5,5 cm



Fig. 1. Ecografía con tumoración sólida y pequeñas áreas lacunares.

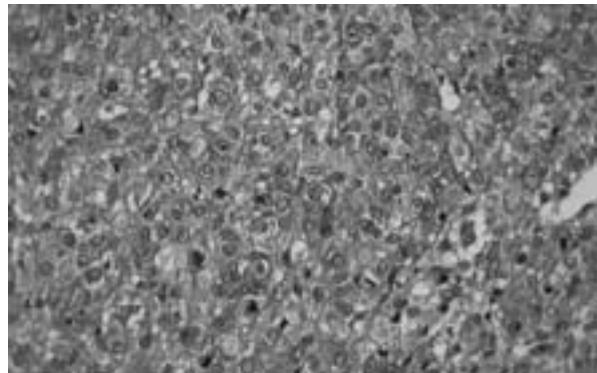


Fig. 3. Células tumorales con núcleos hipercromáticos de cromatina finamente granular sin hendiduras (H-E x20).

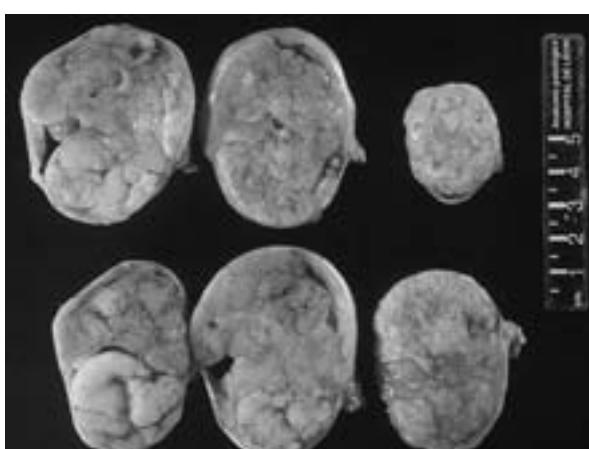


Fig. 2. Cortes seriados de la tumoración ovárica con coloración blanquecina y pequeñas formaciones quísticas.

con cápsula íntegra blanco-nacarada, presentando al corte formaciones quísticas milimétricas (fig. 2). Microscópicamente, presentó un patrón de crecimiento lobulado. Las células tumorales tenían núcleos hipercromáticos con cromatina finamente granular y atipia nuclear grado II (fig. 3). El índice mitótico era de 14 mitosis/10 campos de gran aumento. La cápsula no estaba afectada. La citología de líquido peritoneal fue negativa. El diagnóstico fue tumor de células de la granulosa juvenil ovárico (TCGJ) en estadio I de la FIGO.

Durante 3 años y medio se han seguido controles clínicos, analíticos, tanto hormonales como con marcadores incluyendo la inhibina B, y ecográficos, hallándose todos ellos dentro de la normalidad. El desarrollo esquelético y somático es normal.

DISCUSIÓN

Aproximadamente el 1% de los tumores infantiles son tumores primarios ováricos⁵, y los tumores germinales son los más frecuentes en la edad pediátrica. Los tumores derivados del estroma de los cordones sexuales constituyen el 10%, siendo el más frecuente el TCGJ. Las series más amplias lo distribuyen según la edad en un 44% en la primera década, el 34% en la segunda y un 18% en la tercera³. Nuestra paciente pertenece al grupo más frecuente por su edad y presentó a su vez la sintomatología típica con una seudopubertad precoz, denominada así por no ser de origen central y ocurrir en ausencia de ovulación o función menstrual establecida, siendo de carácter isosexual. La seudopubertad precoz se documenta en el 80% de TCGJ³ y es el signo más frecuente al diagnóstico junto con la masa palpable^{2,5}. En nuestra paciente, la seudopubertad se inició con telarquia y aparición del vello púbico. El desarrollo mamario simétrico es una manifestación endocrina temprana en el TCGJ, siendo la galactorrea y la hiperpigmentación muy poco frecuentes⁵, y suele acompañarse de la aparición de vello púbico y axilar, y en ocasiones de aumento del clítoris secundariamente al efecto androgénico^{1,5}. A su vez, se produce aumento de los órganos sexuales internos, sangrados irregulares y una manifestación frecuente que también presentó nuestra paciente, consistente en una descarga vaginal mucoide blanquecina originada probablemente en las glándulas endocervicales estimuladas^{1,5}. El dolor y la sensación de distensión abdominal, así como irregularidades menstruales e incluso amenorrea pueden presentarse en pacientes de más edad con TCGJ¹⁻³.

Las determinaciones hormonales en el TCGJ con seudopubertad precoz evidencian valores estrogéni-

cos elevados en suero y orina y ausencia de aumento de las gonadotropinas⁵, elevándose a su vez péptidos de origen ovárico como la inhibina. Estas determinaciones asociadas a la exploración física y los ultrasonidos darán un alto índice de sospecha pero será el estudio anatomo-patológico el que dé la certeza diagnóstica de TCGJ. La mayoría de ellos son encapsulados y unilaterales. Sólo el 2% son bilaterales^{1,2} y otro 2% presenta extensión extraovárica y suelen estar confinados a la pelvis¹. En algunos estudios se recoge una predominancia del ovario derecho² como en nuestro caso. Macroscópicamente, suelen ser sólidos, grisáceos o amarillentos, con zonas quísticas en su interior de contenido hemorrágico¹. Microscópicamente, pueden objetivarse micro o macrofolículos y formaciones nodulares, sin observarse los típicos cuerpos de Call-Exner que aparecen en la forma del adulto. Citológicamente, las células de la granulosa neoplásicas de la forma juvenil se diferencian de la forma del adulto por su estructura redondeada con núcleo eu o hipercromático y pleomórfico, careciendo de hendidura nuclear y con citoplasma eosinófilico vacuolado^{1-3,6}. La atipia nuclear varía de mínima a grave, dándose esta última en un 13% de casos. Junto con el índice mitótico se relaciona con recurrencias, extensión y en definitiva con el pronóstico en el TCGJ^{1,2}.

Los TCGJ, como sucedió en nuestro caso, se diagnostican de forma mayoritaria en estadio I de la FIGO, teniendo buen pronóstico en el 90% y solucionándose con cirugía como único tratamiento^{1-3,7}. Dada la rareza de la bilateralidad, la biopsia ovárica contralateral no está indicada si el ovario tiene una apariencia y tamaño normales⁷. Las recidivas suelen aparecer, si es que lo hacen, en los primeros 3 años de seguimiento^{1,4}, tiempo que ya ha sido sobrepasado en nuestro caso.

Sin embargo, en estadios más avanzados del TCGJ son frecuentes las recurrencias tempranas en el primer año³, siendo un tumor agresivo para el que se recoge una mortalidad global del 8-25%^{4,5}. Su potencial agresividad marca la importancia del seguimiento clínico, ecográfico y analítico. La elevación del estradiol ocurre tarde en el curso de la enfermedad, pero varios marcadores se detectan de forma más temprana⁴. La inhibina y la sustancia inhibidora mülleriana son marcadores que persisten en el suero más tiempo que el estradiol tras la resección tumoral. La inhibina está presente en el suero de niñas prepúberes y aumenta durante la pubertad, descendiendo en la menopausia. Se sintetiza en las células tumorales del TCGJ, siendo un marcador más sensible que los valores de estradiol en la detección de recurrencias^{4,8} y su

medida en suero puede utilizarse para monitorizar estas neoplasias, elevándose sus valores en las recurrencias y metástasis incluso antes de aparecer la evidencia clínica de las mismas⁹. A su vez estos y otros marcadores, como la p 53, podrían tener relación con el grado de actividad, agresividad y respuesta al tratamiento de estos tumores¹⁰. En nuestro caso los valores de inhibina B se han mantenido dentro de niveles de referencia que se han valorado a partir de casos de tumores de la granulosa en la forma del adulto, dada la infrecuencia del TCGJ. También los valores de estradiol se han mantenido todo este tiempo dentro de la normalidad.

CONCLUSIONES

Debemos remarcar la importancia de orientar convenientemente la precocidad sexual en la edad pediátrica, mediante una buena historia clínica, exploración física, estudio analítico y ecográfico, que nos llevarán al diagnóstico de tumoraciones funcionantes, en este caso un TCGJ que a pesar de su escasa frecuencia debemos tener presente en el diagnóstico diferencial.

Cabe resaltar el interés del control postratamiento en esta tumoración de alto potencial maligno, a pesar del buen pronóstico de los estadios precoces, mediante los medios a nuestro alcance, entre ellos las detecciones con marcadores que se están confirmando como altamente fiables en el seguimiento.

RESUMEN

El tumor de células de la granulosa juvenil es un tumor poco frecuente derivado del estroma de los cordones sexuales que ocurre en las primeras dos décadas de la vida. Describimos un tumor de células de la granulosa juvenil en paciente de 3 años que cursó con seudopubertad precoz. En su mayoría, estos tumores se diagnostican en estadio I de la FIGO y tienen un pronóstico favorable. A pesar de ello, es importante realizar un buen seguimiento dada su potencial agresividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scully RE, Young RH, Clement PB. Atlas of tumor pathology. Tumors of the maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. Maryland: Armed Forces Institute of pathology, 1998; 169-187.
2. Calimatus G, Wessalowski R, Harms D, Göbel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 447-452.
3. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa

- cell tumor of the ovary: a clinicopathological analysis of 125 cases. Am J Surg Pathol 1984; 8: 575-596.
4. Silverman LA, Gitelman SE. Immunoreactive inhibin, müllerian inhibitory substance and activin as biochemical markers for juvenile granulosa cell tumors. J Pediatr 1996; 129: 918-921.
 5. Lack EE, Pérez-Atayde AR, Murthy ASK, Goldstein DP, Crigler JF, Vawter GF. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls. A clinical and pathologic study of ten cases. Cancer 1981; 4: 1846-1854.
 6. Cameron FJ, Scheimberg I, Stanhope R. Precocious puberty due to a granulosa cell tumour in a seven-month-old female. Acta Paediatr 1997; 86: 1016-1018
 7. Powell JL, Otis CN. Management of advanced juvenile granulosa cell tumor of the ovary. Gynecol Oncol 1997; 64: 282-284.
 8. Cooke I, O'Brien M, Charnock FM, Groome N, Ganessan TS. Inhibin as a marker for ovarian cancer. Br J Cancer 1995; 71: 1046-1050.
 9. McCluggage W. Value of inhibin staining in gynecological pathology. Int J Gynecol Pathol 2001; 20: 79-85.

KC. Assessment of inhibin and p53 in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 232-236.