

INFORME DE CASO

Tumor de células de la granulosa de tipo juvenil en ovario izquierdo

Juvenile granulosa - cells tumor in the left ovary

Mario Giraudy-Zuñiga^{1*} , Carlos Manuel Rodríguez-Marcheco² , Arianne Espichicoque-Megret³ 

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Cirugía Pediátrica. Instructor. Hospital Pediátrico Docente “Gral. Pedro Agustín Pérez”. Guantánamo. Cuba.

² Especialista de II Grado en Cirugía Pediátrica. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico Docente “Gral. Pedro Agustín Pérez”. Guantánamo. Cuba.

³ Especialista de I Grado en Cirugía Pediátrica. Asistente. Hospital Pediátrico Docente “Gral. Pedro Agustín Pérez”. Guantánamo. Cuba.

*Autor para la correspondencia: mgiraudy@infomed.sld.cu

Recibido: 14 de octubre de 2020

Aprobado: 26 de octubre de 2020

RESUMEN

Se presentó el caso de una adolescente de 14 años, en el servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Pediátrico Docente “Pedro Agustín Pérez” de Guantánamo, que refirió aumento de volumen de todo el abdomen y dolor abdominal difuso. Al examinarla se constató una tumoración visible y palpable en hemiabdomen inferior. Los estudios complementarios imagenológicos mostraron una masa ecogénica, heterogénea que ocupaba hipogastrio, más lateralizada hacia la izquierda. Tras discusión colectiva multidisciplinaria se le realizó ooforectomía izquierda y los estudios anatomopatológicos confirmaron la presencia de tumor de células de la granulosa de tipo juvenil en ovario izquierdo. Técnicas quirúrgicas que permitan preservar la capacidad reproductiva a niñas con neoplasias malignas,

resultan usadas ahora con frecuencia y garantizan una mayor calidad de vida.

Palabras clave: tumor de ovario; células de la granulosa; adolescente; carcinoma ovárico

ABSTRACT

A 14-year-old girl presented to the pediatric surgery department at the Pediatric Teaching Hospital “Pedro Agustín Pérez” in Guantánamo. She reported a diffuse abdominal pain and distention. The examination revealed a visible and palpable tumor in the lower hemiabdomen. Complementary imaging studies showed an ecogenic and heterogeneous mass situated in the left hypogastrium. After a multidisciplinary team meeting, an oophorectomy was performed, and anatomopathological studies confirmed the presence of juvenile granulosa



cells tumor on the left ovary. Surgical techniques that allow girls with malignant neoplasms to preserve their reproductive capacity are now frequently used and they guarantee higher life quality.

Keywords: ovarian tumor; granulosa cells; girl; ovarian carcinoma

Cómo citar este artículo:

Giraudy-Zuñiga M, Rodríguez-Marcheco CM, Espichicoque-Megret A. Tumor de células de la granulosa de tipo juvenil en ovario izquierdo. Rev Inf Cient [en línea]. 2020 [citado día mes año]; 99(5):478-486. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3071>

INTRODUCCIÓN

Las afecciones tumorales de ovario en las niñas representan el 1 % de los cánceres infantiles. El ovario tiene una gran capacidad para desarrollar tumores de diversa estructura, cuya evolución y pronóstico resulta peculiar, donde se imbrican factores genéticos, embriológicos, estructurales y funcionales.⁽¹⁾

Los problemas se plantean en el diagnóstico, debido a dos aspectos; en los primeros estadios puede ser asintomático o con escasa sintomatología y, segundo, afecta por lo común a mujeres posmenopáusicas, por lo que en edad pediátrica suelen identificarse tardíamente.⁽¹⁾

El cáncer de ovario es la segunda lesión maligna más frecuente del tracto genital femenino y el que más muertes causa.⁽²⁾ Se trata de una gran variedad de tumores clasificados de acuerdo a su origen histológico.^(1,2,3,4)

Los tumores estromales de los cordones sexuales del ovario son un grupo heterogéneo y poco frecuente. Surgen a partir de los componentes no germinativos gonadales, como las células de la granulosa, células de Sertoli y de Leydig^(1,3); representan el 7 % de los tumores de ovario⁽³⁾ y del 1-5 % de los tumores malignos de esta gónada.^(3,5)

Desde que los tumores de células de la granulosa (TCG) del ovario fueron descritos por Rokitansky, en 1855, la etiopatogenia de estas neoplasias permanece aún sin precisar.⁽⁵⁾ Hay dos tipos histológicos: adulto y juvenil, muestran características clínicas e histológicas diferentes.^(3,5,6)

Los tumores estromales de los cordones sexuales, grupo que incluye a los TCG, son predominantemente sólidos cuando tienen poco tamaño y según crecen forman cavidades con contenido líquido de volumen variable. Su grado de malignidad es bajo. Su incidencia es de 0,5 a 1,6/ 100 000 casos al año.^(3,5,6,7)

La mayor parte de los tumores de células de la granulosa de tipo juvenil (TCGJ) son hormonalmente activos y producen estradiol, progesterona o andrógenos, provocando pseudoprecocidad sexual en las niñas y, en ocasiones, hemorragias uterinas irregulares.⁽⁵⁾ En raros casos se ha sospechado su diagnóstico en periodo prenatal y confirmado tras el nacimiento por estudios histológicos⁽⁸⁾, así como su aparición en lactantes.^(5,9)



Al reportarse una adolescente con TCGJ en ovario izquierdo, en el servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Pediátrico Docente "Gral. Pedro Agustín Pérez" de Guantánamo, surge la motivación para, con enfoque integral y pensamiento oncológico, realizar un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno a la misma; aspectos determinantes en el pronóstico, calidad de vida y capacidad reproductiva. Además, se propone el objetivo de socializar la experiencia de la atención a esta paciente por lo infrecuente de este tipo de tumoración maligna.

PRESENTACIÓN DE CASO

Adolescente femenina, de 14 años de edad, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de interés. Refirió notar hace un año gradual aumento de volumen de todo el abdomen, más acelerado en los últimos seis meses. Además, hace un mes sufrió dolor abdominal difuso, de aparición brusca, moderada intensidad y sin irradiación, que alivió tras ser medicada con dipirona en su área de salud, sin acompañarse de otras manifestaciones. Por esa causa, procedente de su área de salud, acudió al servicio de Cirugía Pediátrica, en el Hospital Pediátrico Docente "Gral. Pedro Agustín Pérez", en compañía de sus padres, donde se decidió ingresar para estudio y tras valoración multidisciplinaria aplicar tratamiento.

Examen físico por aparato (datos positivos):

Abdomen: globuloso, con tumor visible y palpable en hemiabdomen inferior, más lateralizado hacia la izquierda, redondeado, de consistencia dura, escasa movilidad, no doloroso a la palpación y no adherido a planos superficiales.

Estudios complementarios realizados:

De laboratorio clínico:

Eritrosedimentación: 36 mm/h (discretamente acelerada).

Hemograma completo: hematócrito: 0,38L/L; hemoglobina: 129 g/L; proteínas totales: 75.5 g/L; leucocitos: $6,9 \times 10^9/L$; polimorfonucleares: 0,45; linfocitos: 0,55; eosinófilos: 0,00; transaminasa glutámico-pirúvica: 8,6 U/L; transaminasa glutámico-oxalacética: 19,6 U/L; bilirrubina directa: 3,0 $\mu\text{mol/L}$; bilirrubina total: 5,3 $\mu\text{mol/L}$

Colesterol total: 4,2 $\mu\text{mol/L}$; triglicéridos: 0,8 $\mu\text{mol/L}$; glicemia: 5,4 $\mu\text{mol/L}$

Creatinina: 61,2 $\mu\text{mol/L}$; ácido úrico: 147,1 $\mu\text{mol/L}$; urea: 4,2 $\mu\text{mol/L}$

Coagulograma: tiempo de sangrado: 1 minuto; tiempo de coagulación: 8 minutos; coágulo retráctil: 1 hora. Conteo de plaquetas: $270 \times 10^9/L$.

Lámina periférica: normocromía y ligera anisocitosis. Plaquetas adecuadas. Leucocitos normales.

Gonadotropina coriónica (HCG): 9,4 mUI/ml en rango dudoso y alfafetoproteína: 4,54 UI/ml normal, según valores de referencia del laboratorio de la institución.



Estudios imagenológicos:

Ultrasonido diagnóstico abdominal: hígado de tamaño y ecogenicidad normal. Bazo y ambos riñones ecográficamente normales. Útero de tamaño normal, endometrio lineal. Se observó masa ecogénica de 145 x 83 mm, heterogénea que ocupaba hipogastrio, más lateralizado hacia la izquierda, cuello uterino entreabierto.

Ultrasonido diagnóstico de tiroides: el lóbulo derecho medía 11,5 x 14,4 x 30 mm y el lóbulo izquierdo 12 x 15 x 31mm, se observó discreta heterogenicidad del parénquima de la glándula.

Tomografía abdominal simple y contrastada (No. 19-30) reportó que a 5 mm de espesor del corte se observó una imagen que medía 152 x 92 mm, localizada en la pelvis, lateralizada hacia la izquierda con área de necrosis en su interior, sin calcificaciones, con realce tenue del contraste hacia la periferia y ligera compresión de la vejiga. Útero de tamaño normal sin alteraciones tomográficas. Resultó difícil precisar los anejos.

De acuerdo con las manifestaciones clínicas de la paciente y los hallazgos al examen físico, con el empleo del método clínico y los resultados de los estudios complementarios, se realizó la discusión multidisciplinaria del caso. Se planteó como resumen sindrómico, el síndrome tumoral de hemiabdomen inferior. Se consideró como el aparato más probablemente afectado el ginecológico. Fueron descartados los tumores uterinos y los epiteliales del ovario por la sintomatología referida y su infrecuente aparición en la adolescencia.

Los teratomas de ovario, pueden cursar con varias formas de presentación durante la pubertad, ser asintomáticos o con escasos síntomas y aparecen como hallazgo casual en estudios ecográficos abdominales. Los disgerminomas de ovario, son generalmente sólidos, pueden cursar con rápido crecimiento, dolor abdominal recurrente y es frecuente la ruptura de su cápsula, diagnosticándose durante la intervención de la paciente ante un hemoperitoneo. Ambos tumores suelen mostrar elevación de marcadores tumorales como la alfafetoproteína y la Gonadotropina coriónica, también se excluyeron.

Los tumores estromales de los cordones sexuales, poseen capacidad de producir hormonas y generan pseudoprecocidad sexual como forma de presentación más frecuente, también, pueden presentarse con bocio. El aumento de volumen del abdomen es gradual y no modifican con frecuencia los valores de alfafetoproteína ni gonadotropina coriónica, por lo que se planteó como diagnóstico nosológico presuntivo, tumor estromal de los cordones sexuales de ovario izquierdo, a definir su tipo tras estudios histológicos.

Se realizó oforectomía izquierda, constatando tumor de ovario izquierdo de 13 cm en su diámetro mayor, superficie íntegra, lisa con zonas de coloración amarillentas, no adherido a otras estructuras (Figura 1). Útero y ovario derecho normales. No adenomegalias ni otras alteraciones.





Fig.1. Tumor de células de la granulosa juvenil (TCGJ) de ovario izquierdo. Obsérvese el aspecto bilobulado, superficie grisácea con zonas amarillentas e integridad de su cápsula.

Tras procesada la pieza en el departamento de Anatomía Patológica se informó:

Macroscópico: se observó en revisión de varios cortes de tejido correspondiente a ovario izquierdo de 13 x 7 cm, constituido en casi más del 90 % de su superficie por un patrón sólido con formaciones quísticas de tamaño variable (Figura 2).



Fig.2. Pieza de Anatomía Patológica: tumor de células de la granulosa juvenil de ovario izquierdo seccionado que muestra patrón sólido con formaciones quísticas (flechas) de tamaño variable en su interior.

Microscópico: se observó proliferación anárquica de células que se disponen en nidos o cordones con variabilidad nuclear, más de cinco mitosis atípicas por campo de mayor aumento, nucleolos, extensas áreas de necrosis tumoral y hemorragia, invasión vascular mínima y proliferación vascular. En los cortes revisados no se observó infiltración de la cápsula del ovario. Se identificaron algunas estructuras que recuerdan los cuerpos de *Call-Exner* (Figura 3).

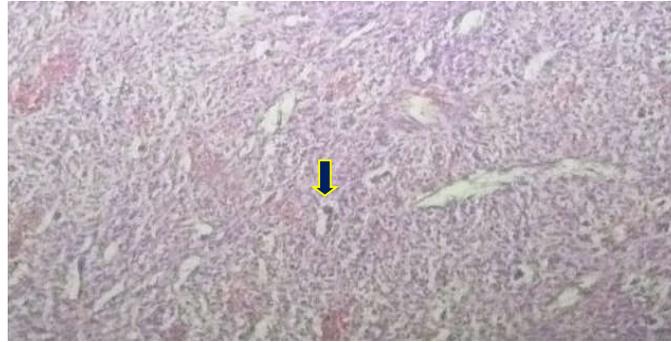


Fig.3. Cortes de tumor de células de la granulosa juvenil de ovario izquierdo. Obsérvese las estructuras que recuerdan los cuerpos de Call-Exner (flecha).

La paciente fue trasladada al servicio de Oncopediatría con diagnóstico de tumor de células de la granulosa juvenil de ovario izquierdo, donde se aplicó tratamiento y se mantiene en seguimiento. Se realizaron estudios posoperatorios con descenso de la cifra previa de los marcadores tumorales (HCG: 6,7 mUI/ml y alfafetoproteína: 3,53 UI/ml). Continuó la valoración clínica y ecográfica de las modificaciones del tiroides, que mostró evolución favorable.

DISCUSIÓN DEL CASO

Los TCG incluyen a aquellos compuestos por células de la capa granulosa, células de la teca y fibroblastos derivados del estroma gonadal, ya sea de forma individual o en cualquier combinación posible y distintos grados de diferenciación.⁽³⁾

Se han establecido asociaciones entre algunos factores para padecer estos tumores, aunque la mayoría no son reproducibles y se desconoce su importancia clínica y biológica. Entre estos factores se incluyeron la asociación entre la raza blanca y la obesidad como un estado hiperestrogénico que favorece su aparición.⁽³⁾ No se recogió en el estudio relación posible de la aparición de este tumor con algunos de los factores reportados en la bibliografía.

El 80 % de los TCGJ se presentan con pseudoprecocidad sexual, caracterizada por el desarrollo de los órganos sexuales internos y externos, las mamas, aparición del vello del pubis y axilas. Sin embargo, no se produce ovulación ni la posibilidad de concebir. Otra manifestación es aparición de bocio. El aumento de volumen abdominal rara vez aparece en modo precoz^(3,7), forma en que presentó la adolescente reportada. Cuando la paciente acudió por esta, generalmente, se trata de un estadio II o III. El dolor es excepcional como forma de manifestación inicial, por lo común corresponde a casos avanzados o complicaciones.⁽³⁾

Para diagnóstico de los TCG se cuenta con varios marcadores séricos, que suelen ser sensibles pero con limitada especificidad, por ejemplo, la inhibina, glicoproteína secretada en el ovario que participa en la regulación gonado-hipofisaria, el Calretinin, el factor de transcripción *forkhead* (FOXL2) y el factor esteroideogénico 1⁽¹⁰⁾, la gonadotropina coriónica, una glicoproteína, empleada por su aparición y

aumento ante determinados tumores ováricos; la alfafetoproteína, otra glicoproteína, la hormona antimülleriana, y el estradiol⁽³⁾, entre otros, que junto con las tecnologías diagnósticas de imagenología⁽¹⁾ posibilitan una mejor atención médica integral a las pacientes.

El tratamiento quirúrgico es la estrategia inicial de elección ante un tumor de ovario, con intención diagnóstica y terapéutica; la amplitud de la intervención quirúrgica está determinada por el estadiamiento del tumor, los deseos genésicos de la paciente y la consideración de factores pronósticos, que se determinan durante el acto operatorio, como son: estado de ganglios linfáticos, rotura de la cápsula, citología del líquido peritoneal, diseminación peritoneal, presencia de metástasis.^(3,4,10)

Estas lesiones pueden tratarse en la edad fértil mediante la extirpación del ovario afectado y la trompa de Falopio ipsilateral^(3,4,10), pues en la mayoría al momento del diagnóstico el tumor se encuentra limitado a un ovario, con pronóstico excelente. Sin embargo, las pacientes con estadios superiores deben ser asesoradas acerca del tratamiento adyuvante debido a la abundante evidencia del beneficio para la supervivencia. Probablemente para los TCG en estadios II o III o recidivantes sea la quimioterapia sistémica el mejor tratamiento.⁽³⁾

El aspecto macroscópico de este tumor es muy variable. En ocasiones son sólidos, blandos o duros, en función de la cantidad relativa de células neoplásicas y de estroma fibrotecomatoso que contengan. Pueden ser amarillos o grises, dependiendo de la cantidad de lípidos intracelulares. En el tipo juvenil, se plantea que sus elementos celulares son más grandes y están luteinizados con más frecuencia que en el tipo adulto. De citoplasma abundante. Se observan abundantes mitosis y los núcleos son oscuros. Los folículos suelen variar en forma y tamaño, suelen ser redondos u ovalados y contienen una secreción eosinófila o basófila, que puede teñirse con mucicarmina en dos tercios de los casos. Rara vez contienen cuerpos de Call-Exner (células dispuestas en grupos o rosetas alrededor de una cavidad central, con aspecto similar a los folículos primordiales), estos son más frecuentes en el tipo adulto y junto a células con un surco central, denominadas células en grano de café, le dan su aspecto microscópico característico a ese otro tipo histológico de TCG.^(3,10)

Las pacientes con TCGJ tienen buen pronóstico y alcanzan una supervivencia a largo plazo entre 75 a 90 %^(3,5). Los tumores hormonalmente activos tienen pronóstico más favorable que los inactivos. A diferencia del tipo adulto, que cursa lentamente y produce recidivas tardías, el tipo juvenil es agresivo en estadios avanzados de la enfermedad, provocando recidivas y la muerte en los tres años posteriores al diagnóstico.⁽³⁾

La conducta a seguir frente a los tumores de ovario en Pediatría constituye una línea de investigación activa en Cirugía Pediátrica. Estas pacientes, internacionales y nacionalmente, generan grandes retos al momento de realizar su diagnóstico y definir su tratamiento, sobre todo en neoplasias malignas, con la intención, cada vez más creciente, de garantizar una adecuada capacidad reproductiva futura.



CONSIDERACIONES FINALES

En la actualidad, técnicas quirúrgicas y tratamientos que generaban la pérdida total de la capacidad reproductiva a niñas con neoplasias malignas, como los tumores de células de la granulosa de tipo juvenil, van quedando solo con interés histórico. El estudio integral y el tratamiento quirúrgico conservador resultan usados ahora con más frecuencia. Estos combinados con otras modalidades terapéuticas han mostrado superior supervivencia y mayor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López Milián M, Méndez López M, Méndez López L. Quiste de ovario en niñas: enfoque actual del problema. Rev Inf Cient [en línea]. 2016 [citado 27 Ago 2019]; 95(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/151>
2. Coleman Robert L, Ramirez Pedro T, Gershenson David M. Neoplastic Diseases of the ovary. Compreh Gyn [en línea]. 2017 [citado 3 Ago 2020]; 33:733-780. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323322874000338?scrollTo=%23hl0002144>
3. Penick Emily R, Hamilton Chad A, Maxwell G, Larry MD, Marcus Charlotte S. Oncología Ginecológica Clínica [en línea]. 9ed. España: Elsevier; 2018. [citado 3 Ago 2020]; vol. 12 p. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491133087000121?scrollTo=%23hl0000794>
4. Veneris J, Mahajan P, Frazier AL. Contemporary management of ovarian germ cell tumors and remaining controversies. Gyn Oncol [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2020]; 158(2): 467-475. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.007Get rights and content>
5. Frías Sánchez Z, Rodelgo del Pino A, Pantoja Garrido M, Rubio Valtueña J, Álvarez Bernardi J. Tumor de células de la Granulosa. Neoplasia estromal de los cordones sexuales. Revisión de la literatura, a propósito de dos casos clínicos. Rev Chil Obst Gin [en línea]. 2017 Nov [citado 4 May 2019]; 82(5):579-588. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262017000500579>
6. Carrillo Angeles LG, Flores Hernández D, Aguilera P, García Salazar JM. Tumor de células de la granulosa juvenil. Gac Mex Oncol [en línea]. 2016 Mar-Abr [citado 21 Abr 2019]; 15(2): 93-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.03.006>
7. Lacourt P, Soto J, Rumié H, Gejman R, Pattillo JC, García C, *et al.* Tumor de las células de granulosa: pubertad precoz en lactante menor de 1 año. Caso clínico. Rev Chil Ped [en línea]. 2017 Dic [citado 24 May 2019]; 88(6):792-797. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000600792>
8. González BI, Tejero CEL, Marquina II, Lerma PD, Rojas PEB, Pérez P. Diagnóstico prenatal de tumor de células de la granulosa de tipo juvenil. Rev Chil Obst Gin [en línea]. 2015 Jun [citado 24 May 2019]; 80(3):251-255. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000300009>
9. Tapia EO, Delgado SMC, Bellolio JE, Villaseca HM. Tumor de Células de la Granulosa del Testículo, tipo Juvenil: Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura. Int J Morphol [en línea]. 2010 Jun [citado 24 May 2019]; 28(2):477-82. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=52959772&lang=es&site=ehost-live>



10.Blake G. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology [en línea]. 11ed. 2018 [citado 3 Ago 2020]; vol. 35 p. 1367-1431. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323263399000354?scrollTo=%23hl0002255>

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

MGZ y CMRM participaron en la conceptualización, análisis formal, y redacción del borrador inicial.

AEM: realizó la búsqueda bibliográfica y tomó las fotografías.

Todos los autores participaron en la revisión y edición de la versión final.

