

Rev. Arch Med Camagüey Vol19(5)2015

Tumor adulto de células de la granulosa del ovario: presentación de un caso

Adult granulosa cell tumor of ovary: a case presentation

Dr. Diosdado Coll Bujardón^I; Dr. Félix González González^I; Dra. Sandra López Lamezón^{II}; Dra. Yisell González Ríos^I

I Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

II Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el tumor de células de la granulosa ovárica representa del 2 al 5 % de todos los tumores de ovario. Producen hormonas esteroideas con acciones estrogénicas o androgénicas, por lo que esto facilita su diagnóstico precoz. Se reconocen dos subtipos histopatológicos, uno adulto y otro juvenil.

Objetivo: describir el cuadro clínico y hallazgo histopatológico de una paciente con tumor de células de la granulosa.

Caso clínico: se muestra el caso de una paciente de 49 años de edad que clínicamente presentó signos de virilización progresiva. Se le diagnosticó por estudio de imagen de ultrasonido transvaginal y tomografía axial computarizada un tumor en el ovario derecho, se realizó su intervención quirúrgica y biopsia que dio como resultado tumor de células de la granulosa.

Conclusiones: los tumores que producen estrógenos son los que se encuentran con mayor frecuencia, representando las tres cuartas partes de los tumores de la granulosa. La virilización en la mujer post-

menopáusicas por un tumor de células de la granulosa es infrecuente, sin embargo, fue el diagnóstico histopatológico en esta paciente.

DeCS: TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA/patología; VIRILISMO; NEOPLASIAS OVÁRICAS; ADULTO; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Background: ovary granulosa cell tumors represent the 2 to 5 % of all ovary tumors. It produces steroid hormones with estrogenic or androgynous actions which makes easier its early diagnosis. Two histopathological subtypes are recognized: adult and juvenile.

Objective: to describe the clinical manifestation and histopathological findings in a patient with a granulosa cell tumor.

Clinical case: the case of a forty-nine-year-old patient, who clinically presented signs of progressively acquiring male characteristics, is presented. She was diagnosed a tumor in the right ovary by means of a transvaginal ultrasound and a computerized axial tomography. A surgical procedure and a biopsy were conducted; the results of the biopsy confirmed the presence of a granulosa cell tumor.

Conclusions: tumors that produce estrogens are more frequently found and represent the three quarters of the granulosa tumors. Acquiring male characteristics by a granulosa cell tumor in postmenopausal women is infrequent; nevertheless, it was the histopathological diagnosis for this patient.

DeCS: GRANULOSA CELL TUMOR/pathology; VIRILISM; OVARIAN NEOPLASMS; ADULT; CASE REPORTS.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de ovario representan un gran reto actual para el diagnóstico ginecológico, constituyen el tercer grupo de tumores en la mujer.¹ Aproximadamente una de cada diez féminas lo tendrá a lo largo de la vida, la mayoría de las cuales requerirá de una evaluación quirúrgica. En Cuba en el 2011, se notificaron 383 casos con este diagnóstico.² Estos se presentan desde edades tempranas hasta avanzadas. La experiencia clínica revela la alta incidencia en la etapa del climaterio, comprendida entre los 35 y 65 años de edad.³

El tumor de células de la granulosa (TCG) representa del 2 al 5 % de todos los tumores de ovario. Como su propio nombre lo indica, deriva de las células de la granulosa, que son las responsables de la producción de estradiol, pertenecen al grupo de tumores de cordones sexuales-estroma del ovario, constituyendo el 70 %.⁴

Se reconocen dos subtipos histopatológicos, uno adulto y otro juvenil. El primero ocurre principalmente en mujeres peri y postmenopáusicas, con una *peak* entre 50 y 55 años, mientras que la forma

juvenil se observa en niñas y mujeres jóvenes, la mayoría en las primeras tres décadas de la vida. Son tumores habitualmente unilaterales, de color amarillento y de superficie lisa lobulada, cuyo tamaño puede variar desde unos pocos milímetros hasta 20 cm o más de diámetro, pueden producir hormonas femeninas o masculinas (efecto virilizante sobre la mujer); no obstante, los que producen estrógenos son los que se encuentran con mayor frecuencia, pues representan las tres cuartas partes de los tumores de la granulosa.⁵

Se acepta que son tumores con bajo grado de malignidad, de lenta evolución y diseminación preferentemente local. Su pronóstico, en general, es bueno y son infrecuentes las recurrencias después del tratamiento cuando se diagnostican en estadios poco avanzados.⁶

Por lo infrecuente del TCG secretor de andrógeno y al tener en cuenta la clínica florida de la paciente casi totalmente androgenizada con resultado de la Biopsia 649 del 10-02-2011, se encontró como diagnóstico histopatológico un tumor de la granulosa. Por esta razón se decide realizar la presentación de este caso.

CASO CLÍNICO

Paciente HAM, de 49 años, raza negra, sexo femenino, sin antecedentes oncológicos familiares.

Antecedentes patológicos personales: hipertensión arterial hace 20 años, cardiopatía isquémica hace 10 años, diabetes mellitus tipo 2 hace cinco años, hipotiroidismo primario hace 20 años y fumadora desde los 29 años. Lleva tratamiento para cada una de estas enfermedades.

Motivo de consulta: salida de pelo en la cara.

Refiere la paciente que hace un año ha notado salida del vello en la cara, en el pecho, brazos, espalda, de características gruesas y oscura con caí-

da del cabello y ausencia de menstruación desde los 36 años que se ha intensificado de forma progresiva, con cambios en su voz la cual se escucha ronca, además, a todo este cuadro se asocia dolor en bajo vientre asistiendo a servicios de urgencias en varias ocasiones, por lo que es ingresada en el servicio de cirugía remitida de la consulta externa de endocrinología para efectuar estudio y tratamiento.

Se realizó examen físico con los datos positivos siguientes:

-. Fascie androide, presencia de los recesos frontales, alopecia frontotemporal, cambio de la voz, acantosis nigricans.

-. Peso: 119 kg, talla: 176 cm, índice de masa corporal: 37 m²sc, obesa grado III, obesidad central

-. Índice de hirsutismo según los criterios de Ferriman y Gallway: 28 puntos. Hirsutismo severo.

-. Atrofia mamaria

Resultados de los exámenes complementarios indicados:

-. Hormona folículo estimulante (FSH): 71,39 U/L.

-. Hormona luteinizante (LH): 42,96 U/L.

-. Prolactina: 286 mu/L.

-. Testosterona: 17,6 nm/L.

-. Tomografía axial computarizada (TAC) de territorio suprarrenal: normal.

-. Cortisol post inhibición con 2 mg de dexametasona: 17,7 nm/L.

-. Ultrasonido ginecológico transvaginal: útero de 110 x79 mm, de aspecto fibromatoso, con imagen ecogénica de 16x32 mm hacia el fondo uterino que guarda relación con un mioma. Endometrio de 9 mm, ovario derecho aumentado de tamaño que

mide 68 x 42mm, con imagen de apariencia lobulada, ecogenicidad muy heterogénea, de 38 mm, con áreas anecoicas en su interior.

-. TAC de hemiabdomen inferior: en proyección anexial derecha se visualiza imagen de bordes irregulares, a predominio sólida, multilobulada, que mide 38 x 32 mm, sospechándose que sea esta la causa de la producción excesiva de andrógenos.

Por todo lo anterior se decide efectuar histerectomía total el 9 de febrero de 2011 para establecer el diagnóstico anatomopatológico.

Resultado de Anatomía Patológica: leiomioma uterino intramural. Endometrio secretor. Quiste de Naboth. Trompa sin alteraciones histológicas. En el ovario derecho se observa macroscópicamente tumoración de coloración amarillenta-parduzca. Microscópicamente: se visualizan las células de la granulosa bien diferenciadas con sus núcleos característicos en grano de café formando pequeñas áreas quísticas de líquidos y restos celulares, los cuerpos de Call-Exner, patrón característico de los tumores de células de granulosa tipo adulto. El ovario izquierdo: quistes foliculares. Cuerpo albicans.

DISCUSIÓN

Cuando se presenta un cuadro de hiperandrogenismo, se debe realizar una adecuada historia clínica endocrinológica que incluya un exhaustivo interrogatorio, examen físico y exámenes complementarios dirigidos a identificar la fuente productora de andrógenos. Con las características clínicas de esta paciente, sus antecedentes, el examen físico realizado, el hallazgo ultrasonográfico de una tumoración ovárica, demostrado también en la TAC, se confirmó prácticamente la sospecha clínica de un tumor funcionante del ovario. Los tumores funcionales del ovario pueden secretar diferentes hormonas, tales como, estrógenos, andrógenos,

gonadotropina coriónica y hormonas tiroideas, entre otras, lo cual está en dependencia de la variante histológica de que se trate.⁷

Si se está ante una paciente prepúber y el tumor que presenta produce estrógenos de forma abundante, ésta tendrá una pubertad precoz periférica isosexual, mientras que si por el contrario, la producción es de andrógenos, se producirá una variante de pubertad precoz periférica heterosexual.⁸ En el caso de que el tumor aparezca en la etapa pospuberal y secrete estrógenos, la mujer pudiera quejarse de cambios en el patrón menstrual y referir, hiperpolimenorrea y hasta metrorragia. Si la secreción fuera de andrógenos pudiera producirse, en este caso, la virilización de la mujer (presencia de hirsutismo, voz grave, acné, alopecia frontotemporal, clitoromegalia y amenorrea, entre otros hallazgos clínicos) cuya intensidad dependería de la cantidad de hormonas masculinas liberadas por el tumor.⁹ Todo este cuadro representa el subtipo juvenil del tumor.

Por su parte, si el tumor aparece durante la posmenopausia y sintetiza estrógenos, aparecerá un sangrado posmenopáusico y pudieran activarse también algunos tipos de cáncer hormonodependiente que se presentan con mayor frecuencia a esta edad, como el de endometrio y el de mama. Si por el contrario, la síntesis fuera de andrógenos, ocurrirá, al igual que en la mujer fértil, la virilización de la mujer posmenopáusica.^{7, 8, 10} Sin embargo, esto ocurre de forma infrecuente y generalmente se presenta como única manifestación, un hirsutismo moderado o severo, o una virilización franca, con todo su cortejo clínico sintomático. Desde este punto de vista, esta paciente, tal como está descrito, se caracterizó por signos y síntomas de virilización progresiva que fueron el motivo de consulta.

En cuanto a la dosificación hormonal, los marcadores habituales utilizados en su evaluación y seguimiento han sido los niveles de estradiol plasmático y de inhibina (subunidad alfa), siendo esta última,

el principal marcador tumoral de las neoplasias estromales ováricas ^{7,8}, dado que se encuentra elevada en el 17 a 80 % de los casos; sin embargo, su elevación no es un evento exclusivo de esta situación clínica, ya que esta hormona también puede estar aumentada cuando se presentan otros tipos de tumores ováricos, como son, las neoplasias epiteliales mucinosas del ovario. Además, la interpretación de su incremento como algo anormal en las mujeres jóvenes, debe hacerse de forma muy cuidadosa, dado que sus concentraciones varían a lo largo del ciclo menstrual, por lo que se recomienda que en estas pacientes la medición de la hormona se haga inmediatamente después de la menstruación, cuando se produce el nadir de secreción de la inhibina.

Por su parte, los niveles de estradiol pueden ser útiles también para valorar la respuesta al tratamiento y la aparición de diseminación o de una posible recurrencia tumoral; no obstante, el 30 % de los tumores de células de la granulosa no producen hormonas esteroideas o en otros casos, los niveles de producción hormonal son tan bajos que no pueden ser usados para la valoración del seguimiento de estos tumores. ⁷ Otro marcador tumoral de este tipo de neoplasia, es la hormona antimülleriana, la cual suele elevarse incluso 12 meses antes de la recaída tumoral clínica o radiológica. ⁷ En los casos infrecuentes de un tumor de células de la granulosa secretor de andrógenos, puede ser posible el uso de testosterona o sus precursores como marcadores tumorales.

La evolución clínica de la paciente mostró signos severos de androgenización, lo cual coincide con lo reportado en el caso de los tumores de células de la granulosa secretor de andrógenos que plantea que si se deja evolucionar la enfermedad, se produce atrofia mamaria, uterina, y hábito masculino. Además, casi todos los tumores de célula de la granulosa son unilaterales, de aspecto amarillento-parduzco al corte. Microscópicamente están formados por células de la granulosa, pueden aparecer

solos o combinadas con otros elementos estromales. Estas células de la granulosa son pequeñas, pálidas, redondas u ovals, con núcleos en grano de café. Los cuerpos de Call-Exner son característicos y aparecen en el 30 al 60 % de los casos; son pequeñas áreas quísticas de líquidos y restos celulares alrededor de células de la granulosa bien diferenciadas, tal como se evidencia en el caso presentado.

Es necesario mencionar como diagnóstico diferencial otros tumores ováricos con actividad endocrina, tales como:

- Tecotas y fibrotecomas

Son menos frecuentes que los tumores de la granulosa y aparecen generalmente en la cuarta o quinta década de la vida, en torno a la menopausia, aunque pueden presentarse a cualquier otra edad. Casi siempre son unilaterales, de tamaño variable, en su mayoría benignos, se asocian, en ocasiones, con el síndrome de ovario poliquístico, y pueden producir estrógenos e inducir la aparición de una pubertad precoz periférica isosexual, cuando aparecen en la niña, o provocar sangrado uterino irregular en la mujer adulta fértil y asociarse en el 21 % de los casos con adenocarcinoma endometrial en la mujer posmenopáusica. ⁷

- Tumores de las células de Sertoli-Leydig conocidos como androblastomas o arrenoblastomas.

Estas neoplasias son los tumores ováricos virilizantes más frecuentes en mujeres de 13 a 40 años y constituyen el 10 % de los tumores estromales del ovario, producen hormonas masculinas con mucha frecuencia, por lo que clínicamente aparece en el 70-80 % de los casos una virilización progresiva caracterizada por oligomenorrea, primeramente y luego, por amenorrea franca, además de voz ronca, hirsutismo, acné, alopecia frontotemporal, clitoromegalia, atrofia mamaria y hábito masculino, siendo el resultado de la anatomía patológica confirmatorio para este diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González JL, Menéndez J, Abela A. Tumor extragonadal de células de la granulosa. *Rev Cuba Cir.* 2013;52(2):0-0.
2. Pons Porrata LM, García Gómez O, Salmon Cruzata A, Macías Navarro M, Guerrero Fernández CM. Tumores de ovario: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. *MEDISAN.* 2012;16(6):0-0.
3. Álvarez Sánchez AC. Correlación ultrasonográfica e histopatológica de los tumores de ovario. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2010;36(1):0-0.
4. Bachelot A. Hirsutismo: diagnóstico y conducta práctica. *Tratado de medicina.* 2011;15(2):1-6.
5. Cai-Yan Liu. Clinical experience of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: a clinicopathological analysis of 6 cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(4):4158-4164.
6. Blake EA, Sheridan TB, Wang KL, Takiuchi T, Kodama M. Clinical characteristics and outcomes of uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors (UTROSCT): a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:163-170.
7. Reverchon M, Cornuau M, Ramé C, Guerif F, Royère D. Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Hum Reprod.* 2012 Jun;27(6):1790-800.
8. D'Angelo E, Mozos A, Nakayama D, Espinosa I, Catusus L. Prognostic significance of FOXL2 mutation and mRNA expression in adult and juvenile granulosa cell tumors of the ovary. *Mod Pathol.* 2011 Oct;24(10):1360-7.
9. Kalfa N, Méduri G, Philibert P, Patte C, Boizet-Bonhoure B. Unusual virilization in girls with juvenile granulosa cell tumors of the ovary is related to intratumoral aromatase deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(2):83-91.
10. Corrales Hernández Y, Ayala Reina Z E. Teratoma de ovario. Presentación de un caso. *Medisur* 2012;10(2):0-0.
11. Li, Y.K. CT imaging of ovarian yolk sac tumor with emphasis on differential diagnosis. *Sci Rep.* 2015;5:11000.

Recibido: 26 de febrero de 2015

Aprobado: 25 de agosto de 2015

Dr. Diosdado Coll Bujardón. Especialista de I Grado en Endocrinología. Profesor Asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. Email: coll@finlay.cmw.sld.cu