

TUMOR OVÁRICO, CÉLULAS DE LA GRANULOMATOSA JUVENIL. A PROPÓSITO DE UN CASO. HOSPITAL INFANTIL DOCTOR ROBERT REID CABRAL (HIRRC), REPÚBLICA DOMINICANA

*Ovarian tumor, cells of the granulomatosa juvenile. About a case.
(Presentation of case), Robert Reid Cabral Children's Hospital,
Dominican Republic*

Elvyn Alcántara^a, Firelys Roa^b, Zaimy Díaz^c, Juan Espinosa^d y Luis Feliz^e

Recibido: 26 de julio, 2020 • Aprobado: 12 de septiembre, 2020

Cómo citar: Alcántara E, Roa F, Díaz Z, Espinosa J, Feliz L. Tumor ovárico, células de la granulomatosa juvenil. A propósito de un caso. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral (HIRRC), República Dominicana. *cysa* [Internet]. 9 de junio de 2021 [citado 16 de junio de 2021];5(2):169-76. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2214>

Resumen

Los tumores ováricos de las células de la granulosa son neoplasias raras, que constituyen solo de 2 % a 5 % de los tumores ováricos. Tienen una incidencia de 1 caso/100,000 mujeres por año. Existen dos subgrupos: la forma adulta y la juvenil. Esta última comprende solamente el 5 % del total de casos y se diagnostica en las primeras tres décadas de la vida, con mediana de 8 a 9 años y se han visto hasta los 30 años. La mayoría de las pacientes se presenta con dolor abdominal localizado, distensión abdominal y masa palpable en pelvis o abdomen. El 10 % de los casos puede debutar con abdomen agudo, debido a ruptura del tumor y hemoperitoneo o por torsión del mismo. La mayoría de las pacientes pre-púberes tienen pubertad precoz isosexual. El tumor es bilateral en 3 % de los casos, generalmente está limitado al ovario al momento del diagnóstico. Suelen responder muy bien a la quimioterapia^{1,2}.

Presentamos un caso de una femenina de 5 meses de edad procedente de San José de Ocoa; República Dominicana. La cual presenta historia de aumento progresivo del

Abstract

Granulosa cell ovarian tumors are rare neoplasms, accounting for only 2% to 5% of ovarian tumors. They have an incidence of 1 case / 100,000 women per year. There are 2 subgroups: the adult form and the juvenile. The latter comprises only 5% of all cases and is diagnosed in the first 3 decades of life, between 8 to 9 years and has been seen up to 30 years. Most patients present with localized abdominal pain, bloating, and a palpable mass in the pelvis or abdomen. 10% of cases may debut with an acute abdomen, due to rupture of the tumor and hem peritoneum or due to torsion of the same. Most pre-pubertal patients have isosexual precocious puberty. The tumor is bilateral in 3% of cases, it is generally limited to the ovary at the time of diagnosis. They tend to respond very well to chemotherapy^{1,2}.

We present a case of a 5-month-old female from San José De Ocoa; Dominican Republic. Which presents a history of progressive increase in breast diameter from the second week of life. The patient was given an external follow-up

^a Director Servicio de Cirugía Pediátrica. Cirujano Pediatra del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral (HIRRC), Santo Domingo, República Dominicana. Correo-e: drelvynalcantarar@gmail.com

^b Coordinadora Residencia de Cirugía Pediátrica. Cirujana Pediatra (HIRRC). Correo-e: firelysroa@hotmail.com

^c Cirujana Pediatra (HIRRC). Correo-e: zadadiva@gmail.com

^d Cirujano Pediatra (HIRRC). Correo-e: mannyespinosa@hotmail.com

^e Residente de Cirugía Pediátrica (HIRRC). Correo-e: dr LuisFeliz@hotmail.com



diámetro mamario desde su segunda semana de vida. A la paciente se le realizó un seguimiento externo en nuestro servicio, donde compaginó la exploración física con un aumento progresivo de la circunferencia abdominal junto con estudios complementarios que evidenciaron líquido libre en la cavidad abdominal.

Palabras clave: tumor ovárico; tumor de células de la granulomatosa; pubertad precoz; tumor maligno del estroma de los cordones sexuales; tumor de células de la granulomatosa juvenil.

Presentación de caso clínico

Introducción

Los tumores ováricos de las células de la granulosa son neoplasias raras, que constituyen solo 2 % a 5 % de los tumores ováricos. Tienen una incidencia de 1.5 casos/100,000 mujeres por año. Existen dos subgrupos de acuerdo a su presentación clínica y características histológicas: la forma adulta y la juvenil. Esta última comprende solamente el 5 % del total de casos y se diagnostica en las primeras tres décadas de la vida, con mediana de 8 a 9 años cuando se incluyen solo menores de 16 años, y de 13 a 17 años cuando las series incluyen todas las edades; el 97 % son vistos a los 30 años de edad^{1,2}. La mayoría de los pacientes tienen niveles séricos y niveles de estrógeno urinarios elevados, mientras que los niveles de gonadotropina son bajos. Este perfil ayuda a diferenciar a los niños con estos tumores de aquellos con verdadera precocidad sexual, secretores de gonadotropina lesiones o tumores suprarrenales feminizantes. Las hormonas peptídicas inhibina y hormona antimülleriana son producidas por los ovarios en células de la granulosa y pueden ser marcadores tumorales útiles para el diagnóstico y seguimiento de tumores de células granulosas¹. La mayoría de las pacientes se presenta con dolor abdominal localizado, distensión abdominal y masa palpable en pelvis o abdomen. El 10 % de los casos puede debutar con abdomen agudo, debido a ruptura del tumor y hemoperitoneo o por

to our department, where she combined the physical examination with a progressive increase in the abdominal girth coupled with complementary studies that showed free fluid in the abdominal cavity.

xxxFaltan palabras clave!

torsión del mismo. La mayoría de las pacientes pre-púberes tienen pubertad precoz isosexual, es el signo de presentación en la mayoría de las niñas premenarcales que tienen este tumor, caracterizada por desarrollo prematuro de genitales externos, crecimiento de vello púbico y axilar, secreción vaginal, hemorragia uterina y avanzado edad ósea^{1,2}. El tumor es bilateral en 3 % de los casos, generalmente está limitado al ovario al momento del diagnóstico¹.

La presentación clínica de los tumores de células granulomatosa juvenil muestra un patrón histológico, características y comportamiento biológico muy distintos de la contraparte adulta. La variedad juvenil suele ser relativamente una lesión grande, que promedia 12.5 cm de diámetro. En laparotomía, aparece como una neoplasia sólida de color amarillo bronceado o gris con áreas quísticas, que a menudo contienen líquido hemorrágico. A diferencia de los tumores adultos, el tipo juvenil tiene abundante citoplasma eosinofílico o luteinizado con núcleos atípicos y una tasa mitótica más alta de contenido de ácido desoxirribonucleico y la cinética del ciclo celular analizada por Citometría de flujo no necesariamente se correlacionan con el pronóstico en niños, ya que a menudo lo hacen en adultos¹.

En los niños, estos tumores están asociados con un pronóstico favorable, porque en más del 90 % de niños afectados la enfermedad se encuentra en estadio I. La supervivencia de los pacientes con

estadio FIGO (tabla 1); IA fue del 100 %, el estadio IC fue del 76 % y el estadio II / III fue del 67 %.¹

Materiales y métodos

Descripción de un caso clínico y revisión de la literatura.

Tabla 1. Estatificación del carcinoma de ovario: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. (FIGO)

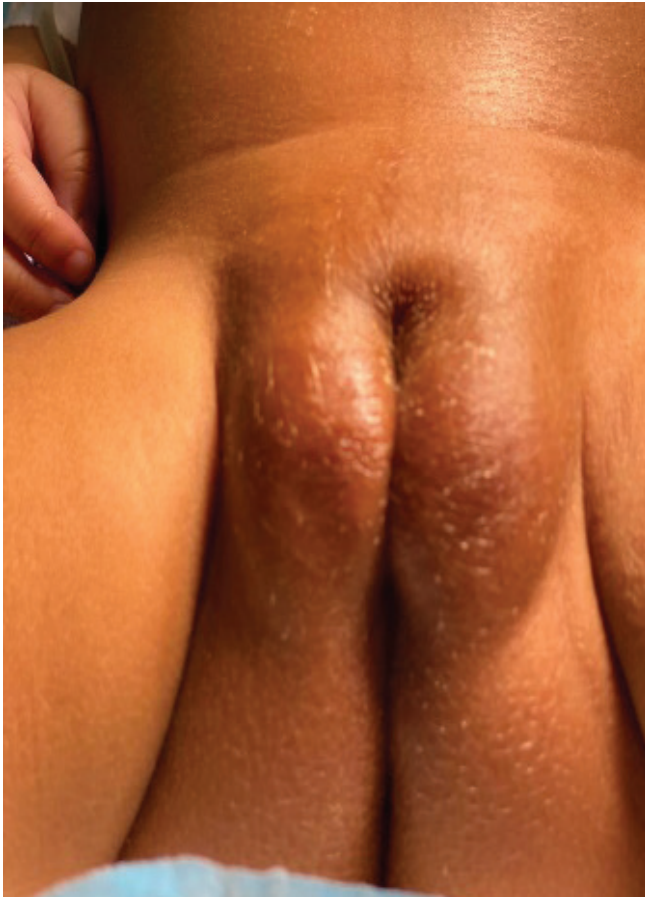
<i>Estatificación del carcinoma de ovario: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. (FIGO)</i>	
0	El tumor primario no se puede evaluar o no hay evidencia de tumor primario.
I	Tumor confinado a los ovarios.
IA	Tumor limitado a un ovario, cápsula intacta. Sin tumor en la superficie ovárica. Sin células malignas en ascitis o lavados peritoneales.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios, cápsula intacta. Sin tumor en la superficie ovárica. Sin células malignas en ascitis o en lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios, con cualquiera de los siguientes: Cápsula rota, tumor en la superficie ovárica, células malignas en ascitis o en lavados peritoneales.
II	El tumor involucra uno o ambos ovarios con extensión pélvica.
IIA	Extensión o implantes en el útero, tubos o ambos sin células malignas en ascitis o en lavados peritoneales.
IIB	Extensión a otros órganos pélvicos. Sin células malignas en ascitis o en lavados peritoneales.
IIC	IIA o IIB con células malignas positivas en ascitis o en presentes en lavados peritoneales.
III	El tumor involucra uno o ambos ovarios con microscopía metástasis peritoneal confirmada fuera de la pelvis o regional metástasis en los ganglios linfáticos.
IIIA	Metástasis peritoneal microscópica más allá de la pelvis.
IIIB	Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis 2 cm o menos en su mayor dimensión
IIIC	Metástasis peritoneales más allá de la pelvis más de 2 cm en mayor dimensión o metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
IV	Metástasis a distancia más allá de la cavidad peritoneal.
Fuente: Coran, Arnold G. Pediatric Surgery. "Ovarian Tumors" Daniel Von Allmen. Cap 39. p. 529-548. 7th edition © Elsevier Saunders 2010.	

Reporte de caso

Presentamos un caso de paciente femenina de 5 meses de edad, procedente de San José de Ocoa, República Dominicana. La cual presenta aumento del perímetro abdominal secundario a líquido libre en cavidad, concomitante a aumento progresivo del diámetro mamario desde su segunda semana de vida. La paciente fue referida por endocrinología para seguimiento de forma externa en nuestro departamento, donde se le realizaron estudios complementarios. Se le realiza sonografía pélvica, donde se evidencia masa a expensa en ovario izquierdo, líquido libre sin aspecto grumoso, de cantidad moderada; útero aumentado de tamaño con paredes engrosadas. Se considera presencia ante pubertad precoz. Estadísticamente a correlacionar con lesión de células germinales (las afecciones ginecológicas malignas representan aproximadamente el 2 % de todos los tipos de cáncer en los niños y del 60 % al 70 % de estas lesiones surgen en el ovario¹) a excluir teratoma, lesión de la granulomatosa, tumor de células germinales tipo Leidy y Germinoma.

Al ser evaluada la paciente está alerta, activa, afebril, hidratada, eupneico; en condiciones generales estables.

Al examen físico (figura 1) presenta mamas aumentadas de tamaño de forma bilateral, onda ascítica abdominal; masa a nivel inguinal que protruye a nivel izquierdo y que reduce de forma espontánea. Genitales con labios mayores aumentados de tamaño, secreción blanquecina vaginal.



Analítica pre quirúrgica:

Alfa feto proteína	29.40 ng/ml
Gonadotropina coriónica cuantitativa	<0.200 mIU/ml
TSH	2.36 UI/ml
T3	2.51 ng/ml
T4	11.68 ug/dl
Fosfatasa alcalina	182 U/L
LDH	282 U/L
Androstenediona	1.34 ng/ml
Estradiol	2,407 pg/ml
Estrógenos	1,000 pg/ml
FSH	<0.3 Mui/ml
LH	<0.3 Mui/ml
Prolactina	59.5 ng/ml
Testosterona	0.03 ng/ml
TSH	3.05 UI/ml
T4 Libre	1.37 ng/dl

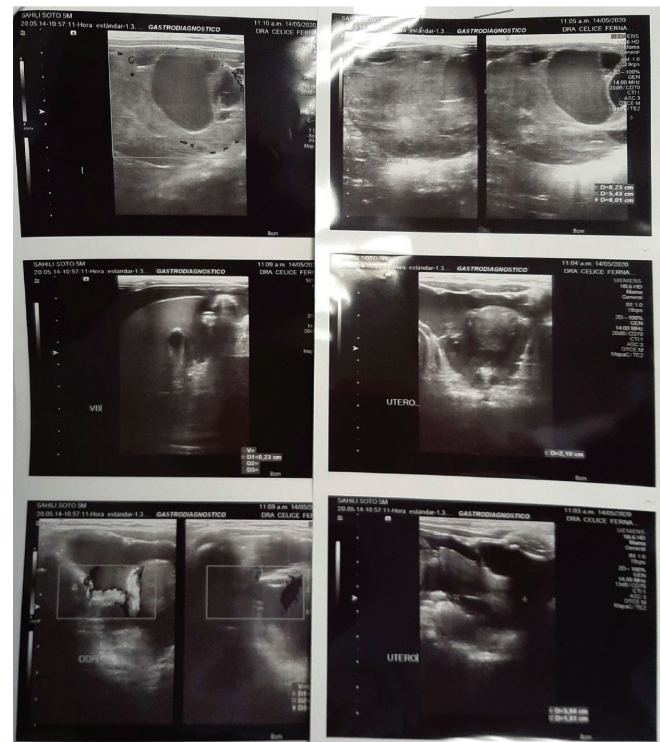


Figura 1. Imágenes de la paciente

Figura 2. Sonografía Abdomino-pélvica

1. Masa en ovario izquierdo estadísticamente a correlacionar con lesión de células germinales a excluir teratoma.
2. Útero aumentado de tamaño para la edad con evidencia de estímulo hormonal.
3. Ascitis.

Tras valorar presencia de masa ovárica, la paciente se ingresa en quirófano para exéresis y biopsia del área afectada. Entre los hallazgos se evidencia masa a nivel de ovario izquierdo (figura 3) por lo que se realiza Salpingo-ooforectomía izquierda por compromiso del anexo izquierdo, de igual manera se observan a nivel de la placa de Petri, áreas blanquecinas vacuoladas contenidas por capa superficial, aunado a nivel del ovario. A nivel del epiplón con forma engrosada y vasos ingurgitados; donde se consideran exéresis así como posterior realización de herniorrafia izquierda.

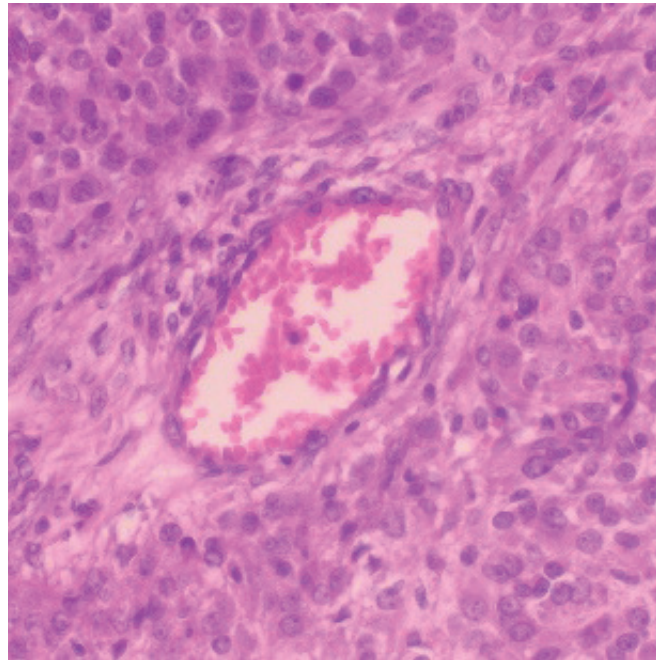
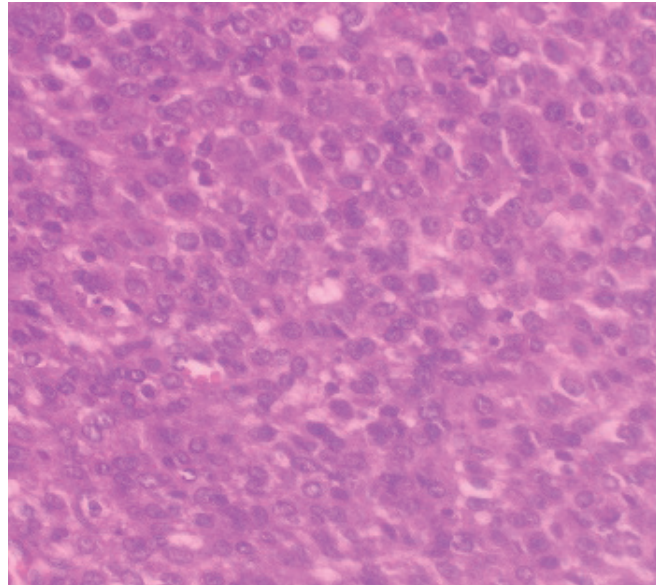
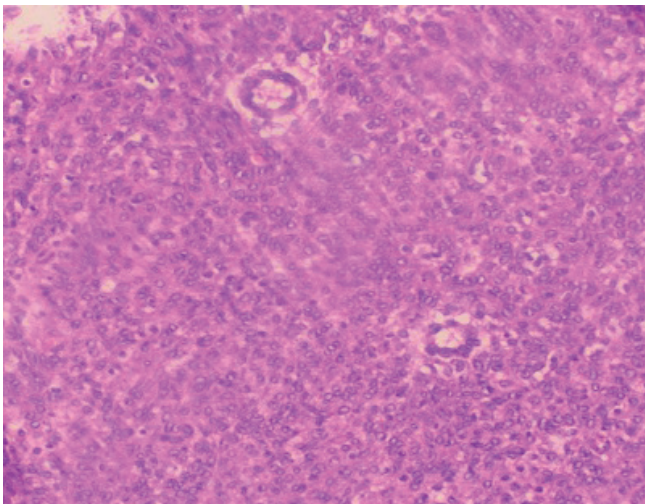


Figura 3. Imágenes Histológicas

Reporte anato-patológico



Figura 4. Tumor de células de la granulomatosa infantil

Analíticas postquirúrgico:

Leucocitos	6.8
Granulocitos	71.1
Linfocitos	25.4
Hemoglobina	10.9
Hematocrito	31.8
Plaquetas	335

NA	137
K	4.2
ALBÚMINA	2.9
GLICEMIA	90

Posteriormente, la paciente fue evaluada por el departamento de Endocrinología, donde orientaron a la madre e indicaron pruebas hormonales control en dos semanas y el inicio de tratamiento con quimioterapia (posterior al reporte patológico).

Discusión

Los tumores de las células de la granulosa juvenil son tumores del estroma gonadal, que se presentan más frecuentemente en niñas, adolescentes y adultas jóvenes, representando aproximadamente el 10 % de todas las neoplasias del ovario en niñas¹. Los tumores del estroma y de los cordones sexuales representan aproximadamente 5 % de las neoplasias de ovario en el paciente pediátrico, debido a que estas células participan en la función ovárica hormonal. La mayoría de los tumores del estroma o de los cordones sexuales son capaces de secretar hormonas (estrógenos, andrógenos y corticoides), lo cual explica la pubertad precoz asociada con estos tipos de cáncer. Estos tumores típicamente se detectan en etapas tempranas y pueden recurrir hasta 30 años después del tratamiento inicial^{1,2}.

Cuando la variante juvenil se presenta antes de la pubertad, se acompaña de manifestaciones de pubertad precoz, además de los signos y síntomas asociados al crecimiento del tumor. Se caracteriza por crecimiento lento e indolente, dando lugar a tumores de gran tamaño al momento del diagnóstico².

Realizar un diagnóstico diferencial en edades jóvenes, se asocia con la endondromatosis, el síndrome de Peutz Jeghers y el síndrome de Maffuci^{1,3}.

El estadio es el factor pronóstico que se relaciona en forma inequívoca con recurrencia, donde a mayor estadificación mayor será la recurrencia^{1, 2}. Otros factores pronósticos que se mencionan como significativos son la ruptura del tumor, aunque según las series los resultados son variables². Los tumores recidivantes muestran un alto grado de actividad mitótica, entonces, el alto índice mitótico del tumor

es proporcional a una próxima recaída y se asocia a estadificaciones altas, así como a la mortalidad^{4,5}. Los pacientes que reciben quimioterapia junto a la exéresis del tumor abdominal o con terapia adyuvante presentan mejores pronósticos y baja recurrencia, si se realiza una cita programada de recurrencia. Los tumores rotos con ascitis serosa, y que se presenten bilaterales, no fueron tratados después de la cirugía, presentan mayor grado de recurrencia así como de mortalidad. Por eso deseamos enfatizar la importancia del análisis citológico ascítico en la evaluación de la extensión de la enfermedad⁶.

Por esta razón, el índice mitótico puede ser un factor pronóstico valioso; y de esta forma también la actividad oocítica de PI3K transforma las células de la granulomatosa. La resección tumoral completa siempre debe intentarse, ya que la enfermedad tumoral residual se asocia con un mal pronóstico y es mayor al expresar el gen P53^{7, 8, 9}.

Conclusión

Ante el dato de pubertad precoz se debe considerar la posibilidad de una causa neoplásica, ya que secretan hormonas sexuales o gonadotropinas, como en el caso de los tumores de células de la granulosa variedad juvenil. Como estudio de diagnóstico precoz, se propone el ultrasonido como primera opción, valores hormonales y la tomografía computarizada, que es lo suficientemente sensible para la identificación de tumores intrapélvicos gonadales.

Las intervenciones quirúrgicas se utilizan para la estadificación, la confirmación histológica y en cirugía cito reductora. A menudo, el tratamiento inicial consiste en una histerectomía abdominal total y una Salpingo-ooforectomía bilateral. A las pacientes con la enfermedad localizada se les ofrece procedimientos quirúrgicos que preserven la fertilidad. En ausencia de infiltración significativa, en niñas se intenta preservar el útero junto con el ovario y la trompa contralateral. A las pacientes

con tumores avanzados se les administra quimioterapia postquirúrgica.

La cirugía de preservación de la fertilidad es y debe ser el tratamiento de elección para el tumor de células de la granulosa juvenil ovárica; su pronóstico general es bueno.

Financiación

No hemos recibido financiación para la realización del manuscrito.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

Referencias

1. Jaimes-García Y, Hernández-Pliego G, Sadowinski-Pine S, Palomo-Colli MÁ, Juárez-Villegas L, Cortés-Sauza J. Tumor de células de la granulosa juvenil del ovario asociado a síndrome de Maffucci. *Gac mex oncol*. 2013;12(3):196–200.
2. Coran, AG. *Pediatric Surgery. Ovarian Tumors*. D Von Allmen & ME. Fallat. Cap 39. p. 529-548. 7th edition © Elsevier Saunders; 2010.
3. INSERM US14. Orphanet: Tumor maligno del estroma de los cordones sexuales de los ovarios [Internet]. Orpha.net. [cited 2021 Apr 30]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=35808&lng=ES
4. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Harms D, Göbel U. Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa cell tumors. *Klin Padiatr*. 2002;214(4):173–8.
5. 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(8):575–96.

6. Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nihoul-Fekete C, Lemerle J. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. *J Clin Oncol*. 1988;6(6):990–5.
7. Rodríguez ÁLP, Consuegra NM, Kuttothara AJ, Serrano A. Tumor de células de la granulosa. Factores de pronóstico adverso en un tumor infrecuente del ovario [Internet]. Medigraphic.com. [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2009/bc092j.pdf>
8. Kim S-Y, Ebbert K, Cordeiro MH, Romero MM, Whelan KA, Suarez AA, et al. Constitutive activation of PI3K in oocyte induces ovarian granulosa cell tumors. *Cancer Res*. 2016;76(13):3851–61.
9. Sánchez Jiménez J, Gómez Ángel D, Galera Ruiz H. Valor pronóstico del parámetro inmunohistoquímico p53 en los estadios I y II del carcinoma epidermoide de lengua móvil. *Rev esp cir oral maxilofac*. 2003;25(5):280–7.