Caso clínico
Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (12): 1002-1008.

https://doi.org/10.24245/gom.v89i12.5510

Tumor de las células de la granulosa del adulto

Adult granulosa cell tumor.

Elga López-González, Ana Sillero-Castillo, María Escribano-Cobalea

Resumen

ANTECEDENTES: El tumor de células de la granulosa representa del 2 al 5% de las neoplasias del ovario. Su manifestación clínica no siempre es específica.

OBJETIVO: Analizar el comportamiento del tumor de las células de la granulosa y aportar experiencia para su tratamiento.

CASO CLÍNICO: Paciente de 52 años, con proliferación de células de la granulosa con escaso citoplasma y núcleos ovoides, algunos de ellos con surcos prominentes, con patrón de crecimiento trabecular y difuso. La manifestación inicial fue un episodio de sangrado posmenopáusico que hizo sospechar la patología endometrial. La inmunohistoquímica reportó positividad para inhibina y débilmente positivo para alfa-fetoproteína, negativo para citoqueratinas de amplio espectro, EMA y cromogranina; ki-67: 5-10%. Se indicó histerectomía y doble anexectomía por laparoscopia y omentectomía. Con el diagnóstico de tumor de células de la granulosa estadio IC se indicó tratamiento coadyuvante con quimioterapia, 3 ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino. El seguimiento se efectuó con ecografía y concentraciones de inhibina B, que han permanecido en límites de normalidad en el control periódico.

CONCLUSIÓN: El tumor de células de la granulosa es de bajo grado de malignidad y diseminación preferentemente local. Su pronóstico es excelente, aunque debido a su recurrencia, años después del diagnóstico inicial parece razonable prolongar la vigilancia con exámenes físicos y el estudio de marcadores tumorales.

PALABRAS CLAVE: Tumor de células de la granulosa; neoplasias ováricas; proliferación; citoplasma; postmenopausia; inmunohistoquímica; alfafetoproteína; histerectomía.

Abstract

BACKGROUND: Granulosa cell tumor represents 2 to 5% of ovarian neoplasms. Its clinical manifestation is not always specific.

OBJECTIVE: To analyze the behavior of granulosa cell tumor and to provide experience for its treatment.

CLINICAL CASE: A 52-year-old patient with granulosa cell proliferation with scant cytoplasm and ovoid nuclei, some of them with prominent grooves, with trabecular and diffuse growth pattern. The initial manifestation was an episode of postmenopausal bleeding that raised suspicion of endometrial pathology. Immunohistochemistry was positive for inhibin and weakly positive for alpha-fetoprotein, negative for broad-spectrum cytokeratins, EMA and chromogranin; ki-67: 5-10%. Hysterectomy and double adnexectomy by laparoscopy and omentectomy were indicated. With the diagnosis of granulosa cell tumor stage IC, adjuvant treatment with chemotherapy was indicated, 3 cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin. Follow-up was carried out with ultrasound and inhibin B concentrations, which have remained within normal limits in the periodic control.

CONCLUSION: Granulosa cell tumor is of low malignancy grade and preferably local dissemination. Its prognosis is excellent, although due to its recurrence, years after the initial diagnosis it seems reasonable to prolong surveillance with physical examinations and the study of tumor markers.

KEYWORDS: Granulosa cell tumor; Ovarian neoplasms; Proliferation; Cytoplasm; Postmenopausal; Immunochistochemistry; Alpha fetoprotein; Hysterectomy.

Ginecología y Obstetricia, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: agosto 2021

Correspondencia
Elga López González
elga_t@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
López-González E, Sillero-Castillo A, Escribano-Cobalea M. Tumor de las células de la granulosa del adulto. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (12): 1002-1008.

ANTECEDENTES

El tumor de células de la granulosa representa del 2 al 5% de todos los tumores de ovario. Puede dividirse en una forma adulta y en una juvenil. Esta última (5%) se inicia antes de la pubertad, casi siempre en mujeres menores de 30 años y tiene un alto grado de proliferación, pero menor riesgo de recurrencia que en el adulto.[1,2]

El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de los síntomas con las pruebas de imagen compatibles y la determinación de la inhibina, pero la certeza la ofrece la anatomía patológica.

El tumor de células de la granulosa es parte de los tumores de los cordones sexuales y del estroma, supone el 70% de estos.[2]

Son tumores funcionantes, con capacidad para producir hormonas esteroides y se inicia con signos de exceso estrogénico. Secretan proteínas, como la inhibina, que pueden constituir un marcador diagnóstico específico. La forma de presentación clínica más frecuente es la distensión abdominal y el sangrado uterino anormal que puede acompañarse de hiperplasia endometrial en el tipo adulto y pubertad temprana con virilización, a causa del hiperestrogenismo ovárico, secundario al aumento de las concentraciones de estradiol en sangre en la forma juvenil.[3,4]

Su tratamiento es motivo de controversia. La cirugía confirma el diagnóstico y es el principal tratamiento. Son tumores con bajo grado de malignidad, de lenta evolución y diseminación preferentemente local. Su pronóstico, en general, es bueno en contraste con los tumores epiteliales de ovario, aunque se caracterizan por su tendencia a recurrir, incluso tiempo después de la cirugía.

En el seguimiento del tumor de células de la granulosa puede ser útil la determinación de la inhibina sérica, que estará aumentada cuando exista enfermedad activa. El estadio clínico al momento del diagnóstico es el factor pronóstico de supervivencia y recurrencia más importante en esta enfermedad.[4]

Enseguida se describe el caso de una paciente con un tumor de células de la granulosa de tipo adulto y se hace una revisión bibliográfica de este tipo de tumor, infrecuente pero con características propias que lo diferencian notablemente de los tumores epiteliales de ovario.

CASO CLINICO

Paciente de 52 años, sin antecedentes médicos de interés, que consulta por sangrado genital anómalo. Dos embarazos, un parto y un aborto. Menopausia a los 45 años. Citología normal según el cribado rutinario. En la exploración física la paciente se encontró en buen estado general, con abdomen blando y depresible. A la especuloscopia el cuello del útero se encontró debidamente epitelializado, con restos hemáticos en la vagina. En la ecografía pélvica el endometrio se visualizó de 7 mm, junto con un quiste anexial derecho en localización retrouterina, de 90 x 60 mm, predominantemente sólido, con zonas anecoicas, el anejo izquierdo no visible y mínima cantidad de líquido libre en el fondo de saco de Douglas. Signos de adenomiosis en el cuerpo uterino. Por los síntomas de la paciente y los hallazgos ecográficos se llevó a cabo el aspirado endometrial; los marcadores tumorales CA 19.9, CA 125 se reportaron dentro de la normalidad.

En la consulta de Ginecología oncológica, debido a la normalidad del aspirado endometrial, se amplió el estudio con estradiol: 329 e inhibina: 923. **Figuras 1 y 2**

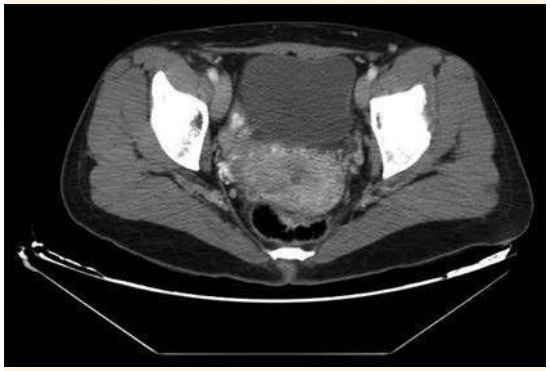


Figura 1. Tomografía axial computada abdomino-pélvica: masa pélvica de 9.7 x 10.9 x 8.4 cm de diámetros transversal, craneocaudal y anteroposterior, respectivamente, con una pared hipointensa en T2 indicativa de contenido fibroso de contornos bien definidos, sin signos de infiltración periférica, que desplaza al cuerpo uterino posteriormente, con muy probable origen ovárico derecho.

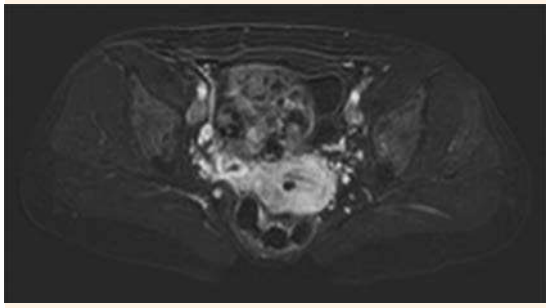


Figura 2. Resonancia magnética nuclear abdomino-pélvica: masa ovalada, heterogénea e hiperintensa: estructura multiloculada con zonas líquidas, algunas con contenido hemorrágico y otras sólidas de diversa señal que realzan luego de la administración de gadolinio, con restricción de la difusión. En el anejo izquierdo se visualiza otra formación redondeada y sólida, que restringe la difusión homogénea, de señal reducida en T2, que sugiere contenido fibroso.

Ante la alta sospecha de tumor de células de la granulosa del adulto se le explicaron a la paciente los alcances y repercusiones y el porqué de la indicación de la histerectomía y la doble anexectomía por laparoscopia, omentectomía y biopsias de la cavidad abdominal.

En la evaluación laparoscópica se objetivó al útero de tamaño y morfología normales, el ovario izquierdo atrófico y un quiste anexial derecho de superficie lisa de 7 a 8 centímetros, aproximadamente, sin excrecencias, discretamente hiperhémico y con áreas amarillentas. La pelvis menor y el resto de la cavidad abdominal se encontraron sin hallazgos patológicos.

La anatomía patológica confirmó el tumor de células de la granulosa de tipo adulto. Es una proliferación de células de la granulosa con escaso citoplasma y núcleos ovoides, algunos de ellos con surcos prominentes, con patrón de crecimiento trabecular y difuso. Además, escasa atipia e índice mitótico de 5/10 CGA. La neoplasia infiltra y rompe la cápsula ovárica. El estudio de inmunohistoquímica reportó positividad para inhibina y débilmente positivo para alfa-fetoproteína, negativo para citoqueratinas de amplio espectro, EMA, cromogranina y ki-67: 5-10%. **Figura 3**

Con base en el diagnóstico de tumor de células de la granulosa estadio IC se indicó tratamiento coadyuvante con quimioterapia: 3 ciclos según el esquema bleomicina, etopósido, cisplatino. El seguimiento se hizo con ecografía y concentraciones de inhibina B, que permanecieron dentro de la normalidad en el control efectuado hasta el envío del manuscrito a publicación.

DISCUSIÓN

El tumor de células de la granulosa representa un 70% de los tumores de los cordones sexuales

https://doi.org/10.24245/gom.v89i12.5510

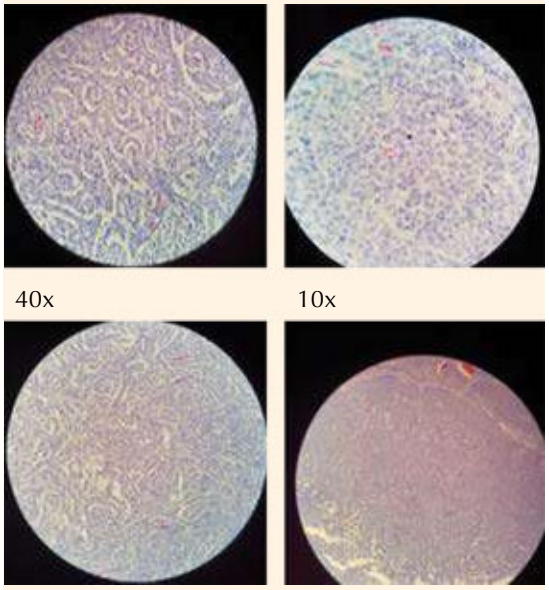


Figura 3. Análisis de anatomía patológica.

y del estroma, y su frecuencia es del 2 al 5% de los tumores de ovario.

El diagnóstico de sospecha se basa en la concurrencia de los signos clínicos con las pruebas de imagen. La distensión abdominal asintomática es el signo clínico más frecuente, aunque los síntomas derivados del hiperestrogenismo abarcan la mayoría de las manifestaciones sintomáticas, como el sangrado uterino anormal, que es el síntoma principal con el que inició la paciente del caso y la pubertad precoz (típica del patrón juvenil).[3]

El diagnóstico es histológico, y la cirugía es necesaria para confirmarlo y llevar a cabo la estadificación y el tratamiento.

En virtud de su baja frecuencia, su diagnóstico, atención y tratamiento pueden constituir un desafío, lo que impide estudios con amplias muestras que permitan un protocolo estandarizado. En la paciente del caso, el sangrado uterino anómalo, sin alteración anatomopatológica, acompañado de un quiste anexial con elevación de la inhibina fue lo que condujo al diagnóstico diferencial.

Existen dos subtipos: el juvenil y el adulto. Este último es el más frecuente y representa el 95% de los casos y aparece entre los 50 y 54 años. El subtipo juvenil (5%) comienza antes de la pubertad, sobre todo en mujeres menores de 30 años; tiene un alto grado de proliferación, pero menor riesgo de recurrencia que el adulto.[1,2] Estas pacientes suelen tener pseudopubertad precoz isosexual o dolor abdominopélvico.[3] La paciente del caso corresponde al subtipo adulto, que es el más frecuente.

Desde el punto de vista histológico, el subtipo adulto se caracteriza por células que proliferan en una variedad de patrones que pueden mezclarse. En todos pueden apreciarse las típicas células con citoplasma escaso y núcleo hendido, conocidas como células en grano de café. **Figura 3**

El diagnóstico histológico se completa con la inmunohistoquímica utilizando anticuerpos contra células de la granulosa como la inhibina *like*, CD99, sustancia mülleriana inhibidora (MIS), vimentina, citoqueratinas, S-100, proteína actínica del músculo.[4]

De todas éstas, la inhibina es la más sensible y específica para tumores de células de la granulosa. Aun así, no es exclusivo de estos tumores, sino que puede tener positividad para tumores endometriales y metástasis de carcinomas ováricos. En la paciente del caso la elevación de la inhibina fue el punto clave que desató la sospecha diagnóstica.

El pronóstico, en ningún caso, guarda relación con el patrón histológico característico de estos tumores.

Debido a que se asocia con hipersecreción estrogénica e hiperplasia endometrial en el 25 al 50% y con adenocarcinoma en el 5 al 10% de los casos, antes de la cirugía debe tomarse una biopsia endometrial.[5,6]

El pronóstico depende, fundamentalmente, del estadio en el momento de la cirugía y de la existencia de una masa residual.[7]

La mayoría de los casos de tumor de células de la granulosa se diagnostican en estadio I y, normalmente, el pronóstico es bueno, con una tasa de supervivencia a 10 años mayor del 80%.[7] El caso actual se corresponde con lo reflejado en la bibliografía y forma parte de esa mayoría de subtipo adulto (95%) que se diagnostica en un estadio inicial con lo que implica para el pronóstico. Sin embargo, la principal característica clínica de estos tumores es su tendencia a la recurrencia tardía, que es de alrededor del 20% de las pacientes con tumor de células de la granulosa diagnosticadas en un estadio temprano. El tiempo promedio de recurrencia es de 5 años después del tratamiento quirúrgico del tumor primario, a pesar de que existan numerosos casos de recidiva descritos en la bibliografía después de 20 o 30 años.[4,7]

El estadio de la enfermedad ha demostrado ser el factor pronóstico de supervivencia más importante hasta el momento.[7,8]

En los estadios IC de la FIGO, en adelante, el tratamiento con quimioterapia ha demostrado mejorar el factor pronóstico de forma independiente para la recurrencia y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumor de células de la granulosa en etapa inicial. Este estadio se correlaciona con el de la paciente del caso y, ante la evidencia encontrada en la bibliografía, se indicó el tratamiento coadyuvante después de la cirugía primaria.

El acceso quirúrgico convencional es el de la resección tumoral completa, con histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía, biopsias y lavados peritoneales.[9,10,11]

El acceso en pacientes jóvenes permite una cirugía conservadora para el subgrupo de quienes reciben el diagnóstico en edad fértil (alrededor de 30% del total) y en estadio I de la enfermedad porque solo son bilaterales en el 2 al 8% de los casos.[9,12]

La preservación de la fertilidad permite conservar el útero y, al menos, un ovario, siempre que se realice la estadificación completa, junto con una biopsia endometrial para descartar un carcinoma concomitante.[7,9]

A pesar de esto, el papel de la cirugía conservadora sigue siendo controvertido porque algunos autores sostienen que la tasa de recaída es mayor y la supervivencia más baja en las pacientes en quienes se practica.[7]

La quimioterapia coadyuvante también demostró aumentar el periodo libre de recidiva[13] en el subtipo juvenil, recomendándose también en estadio IC o estadios más avanzados y alto índice mitótico.[4] El régimen más comúnmente administrado es la combinación bleomicina, etopósido y cisplatino.[14]

En cuanto al seguimiento de la enfermedad, los marcadores más utilizados son las concentraciones de estradiol plasmático y de la subunidad alfa de la inhibina.[15]

Con más frecuencia se detecta aumento de la inhibina B y esas concentraciones pueden usarse para el seguimiento del tratamiento y para

https://doi.org/10.24245/gom.v89i12.5510

detectar recidivas.[14] En la paciente del caso la inhibina, en su seguimiento, fue indetectable y, ante su elevación al inicio, constituyó un buen marcador analítico para el seguimiento del proceso. El estradiol puede estar elevado en un 30% de los casos, pero lo más específico es la MIS, que puede elevarse hasta 12 meses antes de una recaída clínica o radiológica.[8]

Las recomendaciones para el seguimiento consisten en un examen pélvico y determinación de las concentraciones de inhibina B cada tres meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses del tercer al quinto año y, posteriormente, anuales.[14]

CONCLUSIONES

El tumor de las células de la granulosa del adulto es raro, con características que lo hacen diferente y que es necesario conocer de cara a una buena atención, tratamiento y seguimiento.

En virtud de su poca incidencia no se establece un algoritmo específico en las guías estandarizadas de cáncer ginecológico.

La clínica asociada de hiperestrogenismo, tan característica, debe ponerlo como sospecha diagnóstica porque su relación con esa alteración hormonal de forma preoperatoria puede facilitar el tratamiento adecuado con una cirugía óptima, descartando en todos los casos la patología endometrial.

La cirugía constituye la primera línea de tratamiento. La quimioterapia reporta beneficio a partir del estadio IC, asociándose al aumento de periodos libre de enfermedad en virtud de la tendencia del tumor a la recidiva; ahí radica la importancia del seguimiento de las pacientes. En general, se asocia con un buen pronóstico, a pesar de su asociación con las recidivas, su baja agresividad y su estadio temprano al diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Young RH. Sex cordo-stromal tumors of the ovary and testis: Their similarities and differences with consideration of selected problems. Mod Pathol 2005; 18: 81.https://doi.org/10.1038/modpathol.3800311
2. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Cote TR, et al. Pathology and classification of ovarian tumors. Cancer 2003; 97 (10): 2631-264. doi: 10.1002/cncr.11345
3. Iqbal A, Novodvorsky P, Lubina-Solomon A, Kew FM, Webster J. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary presenting with hyperprolactinaemic amenorrhoea and galactorrhoea. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2016; 2016 (6). https://doi.org/10.1530/EDM-16-0006
4. Babarovic E, Franin I, Klaric M. Adult granulosa cell tumors of the ovary: A retrospective study of 36 FIGO stage I cases with emphasis on prognostic pathohistological features. Analytical Cellular Pathology 2018; 2018. doi: 10.1155/2018/9148124
5. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelian ovarian and fallopian tube cancers. In practical Gynecologic Oncology. Philadelphia 2000; 539. https://doctorlib.info/gynecology/berek-novak-gynecology/37.html
6. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. Eur J Gynaecol Oncol 2004; 25: 431-38. http://europepmc.org/abstract/MED/2752440
7. Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. Gynecol Oncol 1981; 11 (3): 261-74. doi: 10.1155/2019/2912361
8. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. Gynecol Oncol 2009; 52 (1): 50-5. doi: 10.1155/2019/2912361
9. Wang D, Cao D, Jia C, Huang H, Yang J, Wu M, et al. Analysis of oncologic and reproductive out-comes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. Gynecol Oncol 2018; 151 (2): 275-81. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.004
10. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Nonepithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (4): 1-18. doi:10.1093/annonc/mdy001
11. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). Cochrane Database Syst Rev 2014; v4: CD006912. doi: 10.1002/14651858.CD006912
12. Iavazzo C, Gkegkes ID, Vrachnis N. Fertility sparing management and pregnancy in patients with granulosa cell tumour of the ovaries. J Obstet Gynaecol 2015; 35 (4): 331-5. doi: 10.3109/01443615.2014.968107
13. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the litera-

ture. Gynecol Oncol 1996; 60 (3): 484-8. doi:10.1186/1477-7800-1-4

14. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Ramondetta LM, Burke TW, Munsell MF, et al. The activity of taxanes in the treatment of cord sex-stromal ovarian tumors. J Clin Oncol 2005; 97: 489-96. doi:10.1007/s00595-012-0198-5

15. C.H. Mom, M.J. Engelen, P.H. Willemse, J.A. Gietema, K.A. Ten Hoor, E.G. de vries. Granulosa cell tumors of ovary: The clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. Gynecol Oncol 2007; 105: 365-72. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.034

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de re ferencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Gou, ZW, Deng CJ, Liang X, et al.* A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015.**

* Cuando la referencia contiene hasta tres autores, éstos se colocarán de forma completa. En caso de 5 autores o más, solo se colocan cuatro, seguidos de la palabra en latín "et al".

** El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).

https://doi.org/10.24245/gom.v89i12.5510