

Tumor de las células de granulosa: pubertad precoz en lactante menor de 1 año. Caso clínico

Granulosa cell ovarian tumor: precocious puberty in infant less than 1 year of age. Case report

Patricia Lacourt^a, Julio Soto^b, Hana Rumié^{a,c}, Roger Gejman^d,
Juan Carlos Pattillo^e, Cristián García^f, Hernán García^c

^aEndocrinología Infantil, Hospital Dr. Sótero del Río y Clínica Indisa. Santiago, Chile

^bBecado de Pediatría, Universidad Concepción. Concepción, Chile

^cEndocrinología Pediátrica, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^dDepartamento de Anatomía Patológica, División de Imágenes, Laboratorios y Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^eSección Cirugía Pediátrica, División de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^fDepartamento de Radiología, División de Imágenes, Laboratorios y Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido el 8 de agosto de 2017; aceptado el 21 de agosto de 2017

Resumen

Introducción: Los tumores de las células de la granulosa de tipo juvenil (TCGJ) son muy poco frecuentes, especialmente en menores de 1 año. Los signos de pubertad precoz constituyen la presentación clínica más importante. **Objetivo:** Presentar una lactante con pubertad precoz periférica, con diagnóstico de TCGJ, discutiendo las claves de su tratamiento y seguimiento. **Caso Clínico:** Lactante de 10 meses que presentó telarquia, vello púbico y tumor abdominal palpable acompañado de niveles plasmáticos de Estradiol aumentados, gonadotrofinas muy bajas e imágenes que mostraban masa ovárica gigante. Se realizó salpingooforectomía, obteniéndose regresión absoluta de signos y síntomas. La biopsia demostró TCGJ por lo que se tomó inhibina B (InB) como marcador después de la cirugía. Esta hormona estaba alta inicialmente, pero descendió rápidamente. El seguimiento se basó en InB, Hormona antimülleriana (AMH) y estradiol como se describe en este tipo de tumores. **Conclusiones:** Los TCGJ son muy infrecuentes en pediatría; deben sospecharse en niñas con pubertad precoz periférica. El tratamiento quirúrgico en la gran mayoría es curativo, pero debe mantenerse un estricto control con marcadores tumorales, siendo los más específicos la InB y la AMH y en menor escala los niveles de Estradiol.

Palabras clave:

Tumor de células de la granulosa tipo juvenil, pseudopubertad precoz, inhibina B, hormona antimülleriana

Abstract

Introducción: Juvenile granulosa cell tumors (JGCT) are very rare, especially in infants under the age of one. The most frequent presentation is with signs of precocious puberty. **Objective:** Present an infant with peripheral precocious puberty, diagnosis of JGCT and follow up. **Clinical case:** 10-month-old female infant with thelarche, pubic hair and palpable abdominal mass accompanied with elevated levels of estradiol, very low gonadotrophins and images that show a very large ovarian mass. A salpingo-oophorectomy was carried out with full regression of symptoms and signs and improvement of laboratory exams. The biopsy showed TCGJ so inhibin B (InB) was taken as tumoral marker after surgery. This hormone was high initially, but rapidly declined. Follow-up was based on InB, antimüllerian Hormone (AMH) and estradiol as described in this type of tumors. **Conclusions:** Juvenil granulosa cell tumors are very infrequent in pediatric age, but should be suspected in girl with peripheral precocious puberty. The majority of cases improve with surgery, but strict surveillance of tumoral markers is needed. The most specific markers are inhibin B and anti mullerian hormone (AMH), followed by estradiol levels.

Keywords:

Granulosa cell ovarian tumor;
peripheral precocious puberty;
inhibin B;
anti mullerian hormone

Introducción

La pubertad precoz es infrecuente en niñas menores de 1 año. El diagnóstico diferencial debe realizarse entre pubertad precoz central *versus* periférica.

En el tipo central, la causa más frecuente en el lactante son los tumores hipotalámicos (hamartomas), a diferencia de niñas mayores que es idiopático. En la pubertad precoz periférica hay activación ovárica debido a Síndrome de McCune Albright, quistes, tumores ováricos o a la administración exógena de estrógenos. La distinción entre ambos tipos de pubertad se basa en la medición de gonadotrofinas y estradiol, que puede ser muy difícil de interpretar en menores de 2 años por presentar la “minipubertad”, entidad que se acompaña de valores altos de dichas hormonas¹.

El 1% de los tumores pediátricos son de origen ovárico y de estos el 60% corresponden a neoplasias derivadas de células germinales²⁻¹⁴. Menos del 8% son tumores secundarios a cordones del estroma sexuales²⁻¹³. Los cordones sexuales embrionarios en la niña derivan a células de la granulosa, estroma y células de la teca². Por lo tanto los tumores de los cordones sexuales son derivados de estas células, siendo los de la granulosa más frecuentes (90%)³.

Las células de la granulosa constituyen el componente somático de los folículos y su función es producir esteroides sexuales y factores de crecimiento requeridos para la foliculogénesis y ovulación. Se describen dos subtipos de tumores de las células de la granulosa basados en la clínica y las características histopatológicas: una forma adulta y una juvenil³⁻¹⁰. La forma adulta es la más frecuente (95%), con una media de edad de presentación de 50-54 años; mientras que la forma juvenil (5%) (TCGJ), se diagnostica principalmente en menores de 10 años²⁻¹⁴. Ambos pueden ocurrir en eda-

des inversas pero es infrecuente. Los reportes de TCGJ en menores de 1 año corresponden a menos del 10% del total³.

La telarquia prematura, pigmentación areolar, secreción/sangramiento genital y masa abdominal son los signos clínicos de pubertad precoz más frecuentes de encontrar en niñas prepuberales.

Presentamos a una lactante con pubertad precoz periférica debido a TCGJ, con el objetivo de resaltar las claves de su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Caso clínico

Paciente de 10 meses que acudió a endocrinología por presentar telarquia y vello púbico de 4 y 2 meses de evolución respectivamente, asociado a olor apocrino y flujo vaginal blanquecino.

Sin antecedentes perinatales ni mórbidos se relevancia, consumo de medicamentos ni de productos con fitoestrógenos. Al examen físico destacaba: Peso: 10,5 kg, Talla: 76 cm, índice talla/edad percentil (p)96 índice peso/talla p89 (referencia WHO). Se apreciaba piel pálida y sin manchas café con leche. El abdomen era globuloso y se palpaba masa 10 cm bajo reborde costal de consistencia aumentada. Presentaba mamas Tanner (T)III de 3,5 cm de diámetro, con aréolas oscuras, vello púbico TIII abundante, pero de aspecto fino, largo y oscuro en toda la región del monte de Venus. Sus genitales estaban estrogenizados, con clítoris normal (figura 1).

Con los antecedentes descritos se planteó diagnóstico de pubertad precoz, solicitándose estudio con exámenes de laboratorio. Entre los exámenes destacaban: gonadotrofinas bajas, estradiol (457 pg/mL) y LDH (2.690 mUI/mL) elevados (tabla 1).

Figura 1. Mamas TIII (mamas sobrepasan areolas sin separación contornos), areolas grandes y pigmentadas. VPTIII (pelo oscuro sobre pubis) y genitales estrogenizados (palidez de mucosa, aumento de grosor, sin flujo).



La ultrasonografía (US) abdominal y pélvica mostraba una gran masa sólido-quística abdominopelviana (figura 2). La tomografía computada (TC) confirmó la presencia de un gran proceso expansivo abdominopelviano de 15 x 13 x 12 cm, con gran efec-

to de masa y estructura compleja, probablemente de origen ovárico (figura 2). El útero estaba aumentado de tamaño (7 cm largo), con engrosamiento significativo de la cavidad endometrial. No se identificaron los anexos.

A los diez días de la primera consulta, se realizó salpingooforectomía izquierda y resección de gran masa anexial de 800 g (figura 3). El estudio histológico mostró un tumor constituido por células medianas y grandes, de moderado a abundante citoplasma granular y núcleos levemente pleomórficos ovoideos que en partes mostraron presencia de folículos de distintos tamaños, sobre estroma laxo, edematoso. Se encontraron áreas de necrosis y hemorragia. Los hallazgos a la histología fueron compatibles con TCGJ (figura 4).

La paciente evolucionó con regresión de signos puberales y de las alteraciones ultrasonográficas. Un control con TC dos meses después de la cirugía no mostró hallazgos patológicos.

A los dos años del seguimiento presentó mamas TII y secreción vaginal. Se repitió US pelviana que mostraba aumento de volumen de ovario derecho de 2.6 cc. Se produjo regresión espontánea de los síntomas con marcadores tumorales, test de GnRh con valores bajos, US pelviana y edad ósea normales, por lo que finalmente se diagnosticó telarquía transitoria inespecífica (tabla 2).

La determinación periódica de Inhibina B (InB), Hormona antimülleriana (AMH) y estradiol siguieron dentro de límites normales (tabla 2).

A los 4 años de seguimiento (5 años de edad), presentó olor apocrino de 3 meses de evolución, sin desarrollo mamario ni de vello pubiano al examen. US pelviana con útero normal para edad y ovario derecho de 1,7 cc.

Tabla 1. Diagnóstico: Resultados exámenes iniciales

	Resultado	Rango referencia
Hematocrito (%)	27,6	33-37
Hemoglobina (gr/%)	8,3	10-11
LDH (mUI/ml)	2.690	210-420
GOT (U/L)	58	5-32
GPT (U/L)	16	7-33
GGT (U/L)	14	5-27
Estradiol (pg/ml)	457	< 12
LH (mUI/ml)	< 0,5	0,02-0,3
FSH (mUI/ml)	0,66	0,2-4
Testosterona (ng/ml)	25	0,2-0,6
DHEA-S (ug/dL)	38,2	5-48
Androstenediona (ng/ml)	1,06	0,06-0,6
17-hidroxiprogesterona (ng/ml)	0,77	0,1-10
TSH (mUI/L)	1,84	0,9-7,7
T4L (ng/dL)	1,19	0,9-2,6
βHCG (mUI/mL)	2,3	< 5
CEA (ng/mL)	1,0	<5
α feto proteína (ng/mL)	10,7	<40

LDH: lactodeshidrogenasa; LH: hormona leuteinizante; FSH: hormona foliculo estimulante; DHEAS: dehidroepiandrosteron sulfato; TSH: hormona tiroestimulante; T4L: tetraiodotironina libre; βHCG: gonadotropinacoriónica beta; CEA: antígeno carcinoembrionario

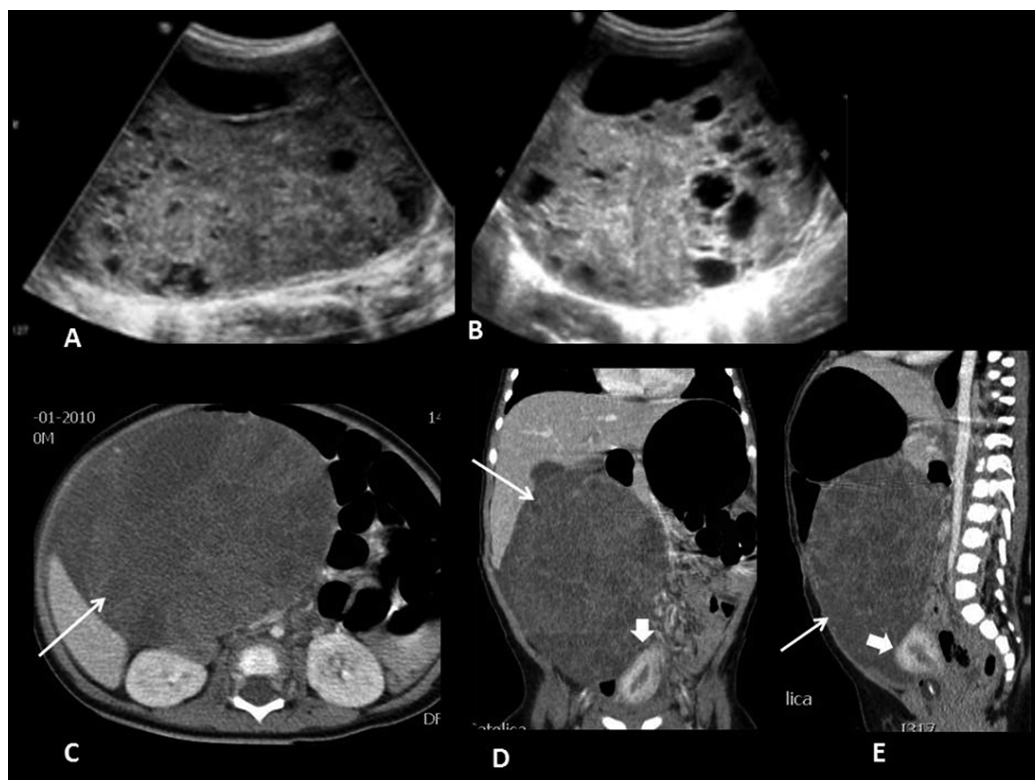


Figura 2. Ultrasonografía (A, B) mostraba una gran masa sólida abdominopelviana con áreas quísticas en su interior. Tomografía Computada en cortes axial (C), coronal (D) y sagital (E) confirmó un gran proceso expansivo de 15 x 13 x 12 cm que ocupaba el abdomen y la pelvis, de estructura heterogénea, con gran efecto de masa sobre las estructuras vecinas (flechas); el útero estaba aumentado de tamaño, con engrosamiento endometrial (cabezas de flecha).



Figura 3: Masa anexial izquierda de 800 g, con signos de necrosis y hemorragias.

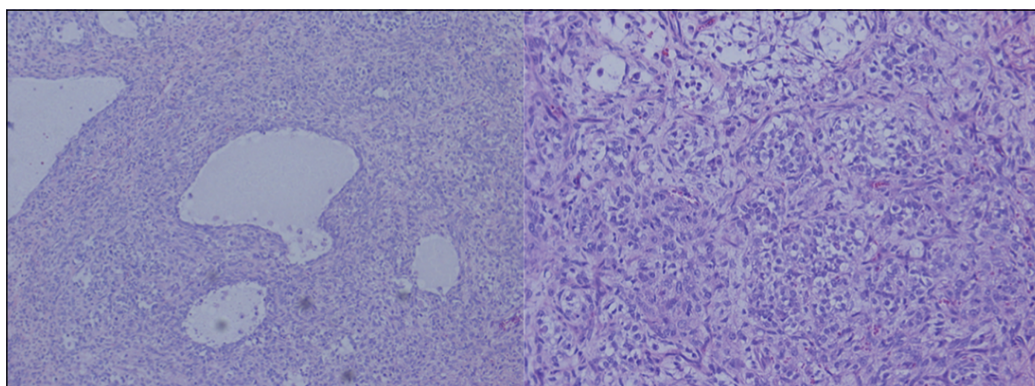


Figura 4: Corte Histopatológico: abundante citoplasma granular y núcleos pleomórficos ovoideos con presencia de folículos de distintos tamaños.

Tabla 2. Resultados de exámenes de seguimiento

Edad	10 meses	18 meses	2 años	3 años 4 meses	4 años	5 años	5 años 6 meses
Estradiol (pg/ml) (VN < 12)	457	15	7			6	< 5
Inhibina B (pg/ml) (VN < 44)		50	17				10,8
AMH (ng/ml) (VN 0,5-4,7)			1,24	1,23	1,26		
Test de GnRH							
LH peak			2,2				
FSH peak			45				
Edad ósea	1 año		2 años				6 años

VN: valor normal; GnRH: hormona liberadora de gonadotrofinas, AMH: Hormona antimülleriana, LH: hormona leuteinizante; FSH: hormona foliculo estimulante.

Discusión

La forma de presentación de TCGJ es la pubertad precoz periférica, siendo la telarquia prematura, pigmentación areolar, secreción vaginal blanquecina, sangramiento genital y vello púbico lo más frecuente²⁻¹³. A esto se suma el hallazgo de masa abdominal, a veces dolor abdominal y ascitis^{2-12,14}. Pocos casos (6%) se complican con rotura o torsión²⁻¹⁴. Dentro de la historia se constata aumento de velocidad de crecimiento y adelanto de edad ósea¹¹. La mayor parte de los casos se presenta con tumores grandes, en promedio de 12 cm (3-35 cm) y unilaterales².

En el laboratorio destaca aumento de los niveles de estradiol, sin aumento concomitante de gonadotrofinas, las cuales se encuentran frenadas debido al feedback negativo producido por los propios estrógenos. Las células de la granulosa secretan gran cantidad de estrógenos por sobreexpresión de la enzima aromataasa, la cual estimula la transformación de andrógenos en estrógenos¹⁴. El estradiol es responsable de las manifestaciones de la enfermedad, pero no es útil como marcador en el seguimiento por alza más tardía³.

La Inhibina es sintetizada por células de la granulosa y se expresa en los folículos. Presenta acción paracrina y autocrina y además regula la secreción y síntesis de FSH. Hay dos subtipos (A y B), pero se secreta principalmente la inhibina B por lo que su determinación es útil como marcador tumoral en el seguimiento²⁻⁴.

La AMH también es cosecretada por estas células, se produce más en período reproductivo y controla la formación de folículos primarios. También sirve como marcador, aunque de menor valor que el anterior²⁻⁵.

El estudio de imágenes debe incluir US abdominal-pelviana y TC o resonancia magnética (RM). Si bien

puede presentarse como una masa puramente sólida o quística, lo más común es que tenga ambos componentes, lo que ocurre tanto en la forma tipo adulto o en la forma juvenil². Típicamente se presenta como una masa grande, unilateral, de aspecto multiquístico, con septos irregulares en su interior, con o sin hemorragia, lo que se asocia a crecimiento uterino y engrosamiento endometrial por efecto estrogénico⁶⁻¹⁴ (figura 2).

En el estudio anatomopatológico, la forma juvenil se presenta como tejidos encapsulados, unilaterales y sólidos con zonas quísticas de contenido hemorrágico. Microscópicamente se pueden objetivar micro o macrofolículos en formaciones nodulares. Esta particularidad de su arquitectura sumada a la ausencia de cuerpos de Call-Exner son dos de las características que más los diferencian de la forma adulta²⁻¹⁰.

Estos tumores se pueden etapificar por la categoría FIGO del I al IV^{9,10,14}, lo cual se relaciona al pronóstico. La etapa I corresponde a sólo compromiso del ovario. La gran mayoría de los TCGJ se diagnostican en etapa I, cuya mortalidad es muy baja, no requieren terapias complementarias y tienen buen pronóstico a 5 años plazo (90-100%)¹²⁻¹⁴. Sólo en estadios avanzados se requiere seguimiento oncológico y uso de quimioterapia, es decir, la cirugía en etapas tempranas es curativa^{2,7,8,14}.

Nuestra paciente presentó una pubertad precoz periférica causada por TCGJ, siendo la clave para el diagnóstico la presencia de una masa con niveles elevados de estradiol, pero gonadotrofinas suprimidas. El pronóstico es muy bueno dado que estaba en etapa I. El seguimiento con Inhibina B y/o AMH es lo indicado, realizándose cada 6 meses inicialmente por 2 años y luego anual, sin presentar recaída a casi 4 años de la cirugía.

Conclusión

La pubertad precoz periférica es una entidad poco frecuente en la práctica pediátrica, y especialmente en menores de 1 año. El desarrollo exagerado mamario con otros signos de desarrollo puberal deben hacer sospechar esta patología y, por consiguiente, realizar los exámenes pertinentes para demostrarla. Detectada precozmente, la cirugía será el tratamiento definitivo y con un muy buen pronóstico a largo plazo. Los pacientes deben mantenerse en estricto control con imágenes y marcadores como la Inhibina B y la AMH.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron

a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Puberty and its disorders in the female. *Pediatric Endocrinology*. Sperling. 2008; 535-7.
2. Jamison S, Fuller PJ. Molecular Pathogenesis of Granulosa Cell Tumors of the Ovary. *Endocrine Reviews*. 2012;33:109-44.
3. Schumer ST, Cannistra SA, Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *J Clin Oncol*. 2003;21:1180-9.
4. Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med*. 1989; 321:79-3.
5. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;74:958-65.
6. Heo SH, Kim JW, Shin SS, et al. Review of Ovarian Tumors in Children and Adolescents: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2014; 34:2039-55.
7. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2944-51.
8. Schultz KA, Sencer S, et al. Pediatric Ovarian Tumors: A Review of 67 Cases. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:167-173.
9. Chobanian N, Dietrich Ch. Ovarian Cancer. *Surg Clin North Am* 2008;88:285-99.
10. Schulin-Zeuthen C, Yamamoto M, Pires Y, Mayerson D, Cattani A. Pubertad precoz periférica por tumor de las células de la granulosa juvenil, con manifestaciones iso y heterosexuales en una niña. *Rev Med Chile*. 2003;131:71-6.
11. Sivasankaran S, Itam P, Ayensu-Coker L, et al. Juvenile Granulosa Cell Ovarian Tumor: A Case Report and Review of Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009;22:e114-e7.
12. Karalök A, Tasci T, et al. Juvenile Granulosa Cell Ovarian Tumor: Clinicopathological Evaluation of Ten Patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16:32-4.
13. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Göbel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol*. 1997; 65:447-52.
14. Leyva-Carmona M, Vázquez-López MA, Lendinez-Molinos F. Ovarian Juvenile granulosa cell tumors in infants. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:304-6.