

## Casos Clínicos

# TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA OVÁRICO CON METÁSTASIS PULMONARES 26 AÑOS DESPUÉS

Carlos López SM. <sup>1</sup>, Rodrigo Mardones G. <sup>1</sup>, Francisco Mucientes H. <sup>2</sup>, Rodrigo Klaassen P. <sup>2</sup>, Alberto Rössle S. <sup>3</sup>, Emilio Alarcón C. <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología; <sup>2</sup> Departamento de Anatomía Patológica; <sup>3</sup> Sección Oncohematología, Departamento de Medicina Interna; <sup>4</sup> Sección de Cirugía Torácica, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

## RESUMEN

*Antecedentes:* El tumor de células de la granulosa (TCG) ovárico es considerado una neoplasia de la cuerda sexual, de baja frecuencia, en su mayoría debuta en etapas tempranas, con patrón de crecimiento lento y puede presentar metástasis tardías. *Objetivo:* Presentar un caso clínico de metástasis pulmonares de TCG ovárico 26 años después del diagnóstico. *Caso clínico:* Mujer de 70 años, con antecedentes de TCG ovárico diagnosticado en 1976, tratado con histerectomía, salpingooforectomía bilateral y quimioterapia triasociada. En buenas condiciones generales hasta el 2002, detectándose múltiples nódulos tumorales pulmonares bilaterales correspondientes a metástasis de TCG. Recibió quimioterapia con platino y etopósido. Actualmente la paciente se encuentra viva, con enfermedad tumoral pulmonar de lento crecimiento. *Conclusión:* A lo mejor de nuestro conocimiento, se trata del tercer caso a nivel mundial de un TCG ovárico con metástasis pulmonares tardías, 26 años posdiagnóstico del tumor primario. Se señala el curso clínico de lenta evolución de esta neoplasia y la relevancia de los controles a largo plazo incluyendo niveles de estradiol o inhibina.

**PALABRAS CLAVE:** *Tumor de células de la granulosa, metástasis pulmonares, ovario*

## SUMMARY

*Background:* Granulosa cell tumor of the ovary (GCT) of the ovary is a sex cord related tumor. It is a low frequency neoplasm with low clinical progression but it may show late metastases. *Objective:* To present a 70 year old female with a GCT of the ovary with multiple pulmonary metastases after 26 years from the initial diagnosis of the primary tumor. *Clinic case:* The patient had an ovarian GCT diagnosed by histology in 1976 and underwent hysterectomy, bilateral salpingoophorectomy and chemotherapy. The clinical course was satisfactory until 2002 when she presented with respiratory symptoms and images showing multiple bilateral pulmonary nodules that were histologically confirmed to be GCT metastases. The patient underwent chemotherapy with platinum and ethoposide. Actually the patient is alive with metastatic disease. *Conclusion:* To the best of our knowledge, this is the third case in medical literature of a GCT of the ovary with late pulmonary metastases 26 years after the initial diagnosis. This case illustrates the protracted clinical course of the neoplasm and the importance of the long term follow up including levels of estradiol and inhibin.

**KEY WORDS:** *Granulosa cell tumor, lung metastasis, ovary*

## INTRODUCCIÓN

El tumor de células de la granulosa (TCG) representa el 2-5% de los cánceres ováricos (1) y se considera en el grupo de los tumores de la cuerda sexual. Usualmente es productor de estrógeno aunque también puede serlo de andrógenos. La mayor incidencia se encuentra entre los 50-54 años pero también puede aparecer en niñas. El 85-90% debuta en etapa I (2,4), muestran un patrón de crecimiento lento con diseminación local y recurrencias tardías. La metástasis es rara y puede ocurrir muchos años después de su aparente cura.

El objetivo de esta comunicación es presentar el caso clínico de una paciente con TCG ovárico con metástasis pulmonares, 26 años después del diagnóstico primario.

### Caso clínico

Mujer de 70 años, múltipara de 1, hipertensa en tratamiento, quien debuta en noviembre de 1976 con cuadro de abdomen agudo por tumoración pelviana, siendo sometida a anexectomía derecha y omentectomía parcial. Se resecó un tumor ovárico sólido quístico, amarillento, de 19 cm, con rotura capsular hemorrágica. El epiplón mostró diseminación con varios nódulos tumorales de hasta 10 cm. La histología del ovario y epiplón reveló un TCG con numerosos cuerpos de Call-Exner (Figura 1). En marzo de 1977 se completa cirugía con histerectomía total, anexectomía izquierda y omentectomía. Se inicia quimioterapia trisociada con ciclofosfamida, 5 fluoracilo y metotrexato.

En 1985, presenta recurrencia local, sometiéndose a nueva cirugía y radioterapia abdominopélvica, recibiendo una dosis total de 2100 cGy a abdomen total y sobredosis pelviana hasta 5040 cGy.

Permanece en buenas condiciones generales y controles anuales hasta mediados del 2002, cuando debuta con sintomatología respiratoria. La radiografía de tórax y TAC, mostraron múltiples nódulos pulmonares de hasta 10 mm sospechosos de metástasis (Figura 2). Se efectúa toracotomía mínima con extirpación de uno de los nódulos subpleurales. La biopsia mostró un fragmento pulmonar de 2,5 cm con un nódulo firme, amarillento central, formado por células ovaladas y fusadas, presencia de trabéculas y núcleos aislados en grano de café (Figura 3). El estudio de inmuno-histoquímica realizado en el tumor ovárico de 1976 y el nódulo pulmonar de 2002, mostraron fuerte positividad para vimentina, calretinina y alfa inhibina. Se observó positividad focal para citoqueratina. Las tinciones de S100, HMB45, actina, desmina, cromogranina, sinaptosifina y CD56, fueron todas negativas.

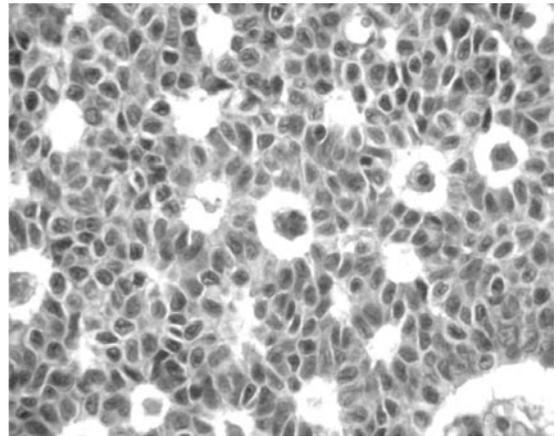


Figura 1. Cuerpos de Call-Exner en el tumor ovárico diagnosticado en 1976.

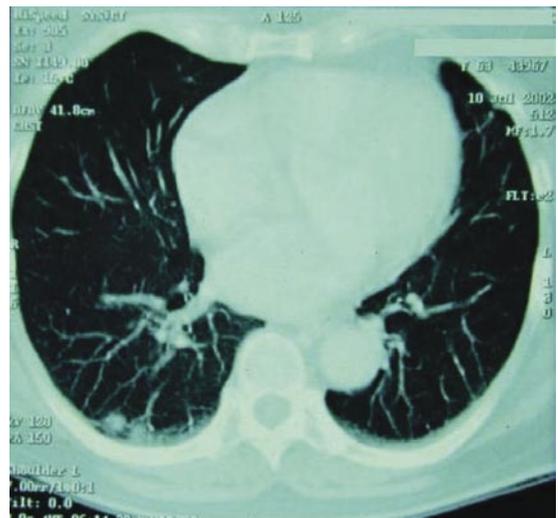


Figura 2. TAC de tórax del 2002, con múltiples nódulos adyacentes a la pared posterior.

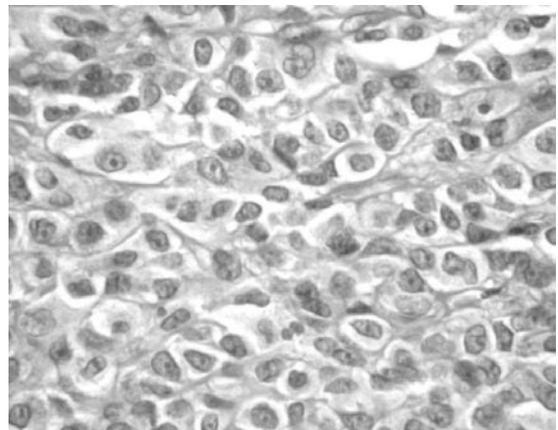


Figura 3. Patrón trabecular del tumor pulmonar del 2002.

El estudio de extensión no demostró otras localizaciones. Se indica 6 ciclos de quimioterapia con esquema platino-etopósido. El TAC de julio de 2003 reveló 9 nódulos pulmonares y mediastínicos de 4-5 mm. Nuevos TAC del 2005 y 2006 mostraron múltiples lesiones nodulares pulmonares de mayor número y tamaño que los observados en exámenes previos, siendo considerada fuera del alcance quirúrgico. La paciente ingresa a cuidados paliativos y se indica tamoxifeno 20 mg cada 12 horas.

La radiografía de tórax de enero de 2009 (Figura 4) mostró progresión de las metástasis. En último control de febrero del 2009 la paciente se mantiene estable, con disnea a medianos esfuerzos y sobreinfecciones bacterianas intercurrentes.



Figura 4. Radiografía de tórax de enero de 2009, con aumento del tamaño de los nódulos pulmonares.

## DISCUSIÓN

La historia natural de esta paciente ilustra la indolente progresión de la enfermedad y la susceptibilidad del TCG de presentar metástasis tardías. El tiempo promedio de presentación de las recurrencias es de 4-6 años (3) aunque se han reportado casos con hasta 37 años después del diagnóstico inicial (4). La literatura muestra unos 28 casos con recurrencia mayor a 10 años, incluyendo dos casos con lesión pulmonar a 12 (5) y 24 años (6).

Se ha propuesto el seguimiento a largo plazo de estas pacientes con marcadores séricos, siendo aún controversial en cuanto a mejorar la supervivencia. Sin embargo, puede ser útil en la monitorización de la respuesta a la terapia y detección de precoz de recurrencias potencialmente tratables. Para ello se recomienda control anual con TAC tóraco-abdomi-

nal y niveles de estradiol o inhibina, considerando en esta última las variaciones que puede presentar durante el ciclo menstrual, el embarazo o la presencia de tumores ováricos epiteliales. Los controles a largo plazo deben considerar la particularidad del TCG en producir recurrencias tardías y metástasis luego de décadas, independiente del estatus clínico de la paciente.

El uso de quimioterapia, radioterapia u hormoterapia adyuvante para enfermedad recurrente, aun no está aclarado debido a la rareza de la neoplasia, lo que impide realizar ensayos randomizados prospectivos. Se han reportado algunos casos de TCG recurrente tratados con éxito variable con platino asociado al esquema BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) o CAP (ciclofosfamida, adriamicina, cisplatino) y desde el año 1995, reportes anecdóticos de respuesta a taxol.

Histológicamente, el diagnóstico diferencial más importante del TCG ovárico es con un carcinoma indiferenciado, lo que es un diagnóstico de exclusión (7). La terapia y pronóstico de ambos tumores es muy diferente. Por ello es importante reconocer los patrones histológicos clásicos: las células con núcleos en grano de café y la presencia de cuerpos de Call-Exner. En casos con histología poco usual es importante hacer un estudio complementario con inmuno-histoquímica. Lo mejor es hacer un panel amplio de anticuerpos. El TCG expresa alfa inhibina y calretinina como dos marcadores importantes, a diferencia del carcinoma indiferenciado es fuertemente positivo para citoqueratina y EMA, en tanto que el TCG sólo expresa focal y poco frecuentemente este marcador. La expresión de estos marcadores se repite en las recurrencias y en las metástasis (8,9).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox H, Langly FA. A clinicopathological study of 92 cases of granulosa cell tumors of the ovary with special reference to factors influencing prognosis. *Cancer* 1975;35:231-41.
2. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol* 2001;81(3):456-60.
3. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-44.
4. 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 literature. *Gynecol Oncol* 1996;60:484-8.
5. McCann EC, Zerner J. Granulosa cell tumor of the ovary in a 7-year-old female with late (12-year) lung

- metastasis. A case report and discussion. *J Maine Med Assoc* 1973;64(9):201-3.
6. Piura B, Nemet D, Yanai-Inbar I, Cohen Y, Glezerman M. Granulosa cell tumor of the ovary: A study of 18 cases. *J Surg Oncol* 1994;55(2):71-7.
  7. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: An overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27:161-74.
  8. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Sem Diagn Pathol* 2005;22(1):3-32.
  9. McCluggage WG. Immunohistochemical review and functional markers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:101-20.
-