

REVISIÓN DE CONJUNTO

Tumor de la granulosa del adulto: caso clínico de presentación en la ancianidad y revisión bibliográfica

S.P. González-Rodríguez^a, J.A. Pérez-Escanilla^a, M.A. Ruiz^a, M.H. García-Sánchez^a, A. Rodríguez-Llamas^a, E.M. Morán^a, A. Tejerizo^b y A. Henríquez^a

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca. España. ^bDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

ABSTRACT

Adult ovarian granulosa cell tumours (OCGT) are interesting due to their unpredictable behaviour and capacity to produce hormones, which may cause alterations in other organs of the genital tract. The clinical course of ovarian granulosa cell tumours is characterized by its slow course, and tendency to late recurrence.

We present the case of an 82 year old woman with a large primary granulosa cell tumour, complicated by hypovolaemic shock caused by a metrorrhagic episode and bleeding from pleural metastases.

This case, and the literature relevant to the clinical characteristics and epidemiology of these tumours is discussed in this article. Also, their diagnosis, prognosis, and therapeutic characteristics.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de las células de la granulosa ovárica (TCGO) son interesantes, dado su comportamiento impredecible y su producción hormonal, que puede originar alteraciones en otros órganos del aparato genital¹. Son tumores poco frecuentes que se caracterizan por sus altas tasas de supervivencia (su malignidad es, generalmente, menor que la de la mayoría de los carcinomas ováricos) y recurrencias tardías (a los 5, 10 o más años, y que se asocian a alta mortalidad). Su potencial riesgo de malignidad no se relaciona claramente con criterios clínicos o histológicos^{2,3}.

CASO CLÍNICO

Paciente de 82 años, hipertensa, múltipara, a la que se realizó exéresis de quiste hidatídico pulmonar 37 años antes y carente de antecedentes ginecoobstétricos de interés, que ingresa en el servicio de medicina interna por dolor sordo en el hipogastrio y síndrome constitucional. En la exploración física, se aprecia abdomen globuloso, empastado, doloroso a la palpación profunda en el hipogastrio y con signos de ascitis. Asimismo, se observa hipofonía generalizada con crepitantes y respiración soplante en el hemitórax derecho. La analítica realizada resulta normal, exceptuando anemia moderada normocítica normocrómica.

En la ecografía abdominal se encuentran ascitis y signos de nefrosclerosis renal bilateral. La tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal revela la presencia de una masa pelviana derecha, de 17 x 11 x 16 cm, con áreas quísticas que se extienden desde la región umbilical a la pelvis. Se observa también líquido libre peritoneal perihepático, periesplénico y pelviano (fig. 1). Existe, asimismo, un discreto aumento de densidad nodular en el epiplón mayor y en el lóbulo superior pulmonar derecho, que sugiere atelectasia y derrame pleural localizado. Con el diagnóstico de tumoración pelviana de posible origen ovárico, con carcinomatosis peritoneal, y tras un cuadro de shock hipovolémico por el hemotórax agudo probablemente secundario al sangrado de metástasis pleurales y a un episodio de metrorragia moderada, la paciente es trasladada a nuestro departamento.

El tacto bimanual aprecia una gran tumoración que llega a la parrilla costal, que parece independiente del útero, pero no se puede precisar su origen. La vagina y los genitales externos son normales. El cérvix es de múltipara, se encuentra bien epitelizado y sin sangrado activo de cavidad, con parametrios libres. En la ecografía ginecológica, se aprecia el útero en posición intermedia, regular y vacío, y el endometrio homogéneo

Aceptado para su publicación el 19 de febrero de 2004.

Fig. 1. Imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal. Se revela la presencia de una masa pelviana derecha, de 17 × 11 × 16 cm, con áreas quísticas que se extienden desde la región umbilical a la pelvis. Líquido libre peritoneal perihepático, periesplénico y pelviano.

de 13 mm. Existe una imagen heterogénea, ecomixta que se extiende desde la pelvis hasta 2 traveses de dedo por encima del ombligo (12,5 – 19 cm) y ascitis moderada; no puede descartarse el origen anexial, ya que no se pueden visualizar ambos ovarios (fig. 2).

Al día siguiente se realiza laparotomía media infra y supraumbilical, con exéresis de tumoración pelviana dependiente del ovario izquierdo, con adherencias en el epiplón y el parametrio derecho, que se completa con una histerectomía total y una salpingo-ooforectomía derecha. El examen macroscópico de la pelvis identifica implantes miliarenses intestinales en el asa y el epiplón libre.

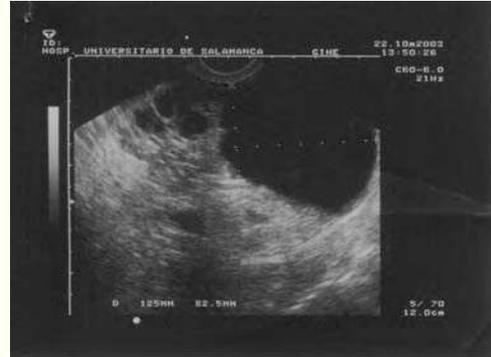


Fig. 2. Estudio ecográfico transvaginal. Se aprecia una imagen heterogénea, ecomixta que se extiende desde pelvis hasta 2 traveses de dedo por encima del ombligo (12,5 – 19 cm), y ascitis moderada; no puede descartarse el origen anexial, ya que no son visualizables ambos ovarios.

Los estudios anatomopatológicos son negativos para células malignas en las 3 citologías de esputo y en la de líquido pleural y ascítico (hiperplasia mesotelial reactiva, con signos de inflamación aguda y crónica inespecífica). Los cultivos microbiológicos son igualmente negativos para el líquido ascítico (fig. 3).

El estudio macroscópico de la pieza de ooforectomía (14 × 10 × 5 cm y 720 g de peso) refleja tumoración multicavitada, de contenido hemorrágico, que alterna con áreas sólidas blanquecinas. En el estudio microscópico se describe una proliferación con pocas mitosis y densamente celular, de células de escaso citoplasma y núcleos vesiculosos monomorfos, algunos de ellos con hendiduras, con un nucleolo excéntrico poco prominente. El patrón predominante es difuso, aunque también es frecuente la presencia de cavidades quísticas con áreas macro y microfoliculares, así como focos trabeculares y giriformes. Todo ello permite el diagnóstico de tumor de células de la granulosa.

En el examen anatomopatológico del útero se encuentran cervicitis crónica con quistes mucinosos y pólipo endometrial sobre el endometrio hiperplásico,

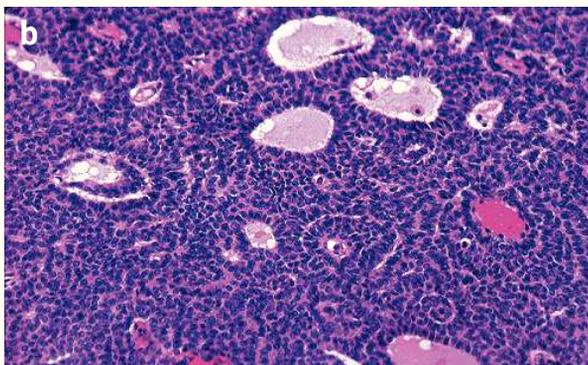
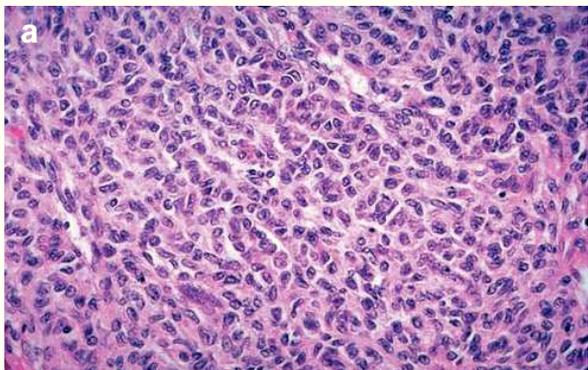


Fig. 3. Cortes histológicos de tumor de la granulosa. a) Las células de la granulosa tumorales presentan escaso citoplasma y un núcleo oval a veces hendido, y pueden mostrar un grado variable de luteinización. b) Los tumores de células de la granulosa muestran con frecuencia áreas microquísticas, llamadas cuerpos de Call-Exner, que pueden reconocerse también en la granulosa normal.

con focos de hiperplasia atípica. El ovario derecho presenta hiperplasia cortical y quistes de inclusión celómicos. El postoperatorio transcurre de forma normal, por lo que es dada de alta 7 días después. Actualmente, la paciente se encuentra en valoración por parte del servicio de oncología.

DISCUSIÓN

El caso presentado es interesante debido a la tardía edad de aparición del tumor primario: existen muy pocos casos descritos de presentación en la ancianidad. La edad media de presentación, aunque variable, en la serie de Ohel et al⁴, sobre 172 casos, se sitúa entre los 40 y los 69 años. En la serie de Chua et al⁵, la mayoría de las pacientes son perimenopáusicas o posmenopáusicas recientes (63,2%), y en la de Lauszus et al⁶, la media de edad es de 58 años, con un rango de presentación de entre 33 y 82 años, de manera similar a lo hallado en las series de Unkila-Kallio et al⁷

(media de 53 años), de Savage⁸ (53 años; rango, 13-77) o Kovrigina et al⁹ (11-73 años); Krommer et al¹⁰ también encuentran que la edad más frecuente de aparición se sitúa entre los 50 y los 60 años, mientras que en la serie de Mulvany y Riley¹¹ las pacientes son algo más jóvenes (una media de 46 años).

En cuanto a la descripción de tumores primarios en edades avanzadas, Sayegh et al¹² también recogen un caso de TCGO virilizante en una paciente de 78 años, y Poma¹³, una presentación con hemoperitoneo en una paciente de 76 años.

Según Vesco y Carney¹⁴, que describen un caso de TCGO en una paciente de 83 años, previamente historectomizada por hiperplasia endometrial atípica y doblemente aneختomizada, con hallazgo incidental microscópico de TCGO en la pieza quirúrgica, las recurrencias tardías extensas pueden tener su origen en un tumor inicial, clínicamente indetectable (microscópico), con lo que concluyen que las pacientes han de tener un seguimiento estricto tras el diagnóstico, incluso en casos de tumor oculto. Se han descrito recurrencias incluso tras 23 y hasta 37 años del diagnóstico inicial^{15,16}.

Es importante considerar la edad en el diagnóstico, ya que algunos autores la señalan con un factor pronóstico menor⁴. Similar en edad al anterior es el caso descrito por Williams et al¹⁷, que afecta al hemidiafragma derecho en la TAC, como recidiva metastásica 15 años después de la lesión ovárica original, tratada con ooforectomía y radioterapia. En lo que respecta al diagnóstico, los TCGO se presentan con frecuencia con metrorragia^{10,18-22}, que llega a suponer el motivo de consulta en el 75% de los casos. Ésta puede correlacionarse histológicamente con la presencia de hiperplasia endometrial quística o, incluso, carcinoma de endometrio, dolor abdominal de localización baja o masa anexial palpable^{18,19,23}, pero también es posible la presentación como síndrome de Meigs en tumores gigantes^{24,25} o con hemoperitoneo¹³; son frecuentes los síntomas de hiperestrogenismo en general⁹ e, incluso, las segundas neoplasias (de endometrio o mama entre otras) asociadas a aquél^{22,26}.

En la serie de Lauszus et al⁶, la secreción estrogénica incrementada se encuentra con más frecuencia en mujeres posmenopáusicas cuando éstas se comparan con las premenopáusicas, pero este factor no afecta a la supervivencia. También los TCGO pueden determinar una menopausia precoz, caracterizada por valores indetectables de hormona foliculostimulante (FSH), valores menopáusicos de estradiol y una concentración significativamente elevada de inhibina²⁸.

Del mismo modo, se han descrito TCGO masculinizantes, que han de considerarse en el diagnóstico

diferencial de las mujeres posmenopáusicas que presenten síntomas de virilización^{12,29,30}. Quizá en relación con estas alteraciones hormonales, los TCGO se han relacionado con la presencia de infertilidad e infertilidad tratada con inductores de la ovulación, pero, en general, puede decirse que cuando estos tumores se producen en edad fértil sí se asocian con nuliparidad y presentación clínica de infertilidad por anovulación; no obstante, si la presentación es más tardía, se asocia con patrones de fertilidad más normales y con aparición de carcinomas endometriales⁷.

Las formas comunes de presentación de los TCGO en la TAC o la resonancia magnética (RM) incluyen la masa quística multiseptada de gran tamaño y la masa de tamaño medio, sólida, con contenido quístico en su interior³¹, que es la presentación más frecuente en la serie de Morikawa et al¹⁸. La hemorragia intratumoral también es un hallazgo común en la RM, así como lo es su grosor endometrial incrementado^{18,31}.

En la serie de Chua et al³², la mayoría de las pacientes experimentan, en la cincuentena, sangrados posmenopáusicos, y se halla un 40% de asociación a hiperplasia endometrial. También en la de Kim, se aprecian estas modificaciones endometriales. Los TCGO pueden presentar una amplia variedad de apariencias histológicas y macroscópicas, lo que crea un espectro de manifestaciones en el diagnóstico por imagen³³. Si bien los tamaños descritos varían entre el hallazgo histológico casual y los mayores de 30 cm, no parece haber correlación entre el tamaño, el patrón histológico o el índice mitótico, y la evidencia de invasión^{34,35}.

Histológicamente, el patrón característico es el de población celular monomorfa, patrón de crecimiento trabecular, células de núcleo oval o redondeado, hendiduras nucleares, escaso citoplasma, baja actividad mitótica y perfil inmunohistoquímico compatible^{35,36}. Las células de la granulosa neoplásica pueden remedar células de la granulosa de los folículos ováricos normales en todas sus fases madurativas y son capaces de producir estrógenos, lo que puede determinar la cohorte sintomática típica del hiperestronismo³⁷.

Pueden encontrarse focos de diferenciación hepática en el seno de la histología típica de los TCGO, como en los 4 casos descritos por Ahmed et al, con células hepáticas positivas inmunohistoquímicamente para citoqueratina, antígeno de la membrana epitelial y alfa-fetoproteína³⁸. Cuando la presentación inicial del TCGO es en forma de metástasis extraovárica, puede ser importante el examen con el microscopio electrónico para efectuar el diagnóstico, según la experiencia de Drachenberg et al³⁹, que encuentran un perfil ultraestructural mantenido, que puede ser muy útil en estos casos.

En cuanto al patrón característico de aberraciones genéticas en los TCGO, Mayr et al⁴⁰ encontraron en su serie un 80% de tumores diploides en la citometría de ADN, mientras que la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) encuentra en el 38% de ellos alteraciones del cariotipo: monosomía del cromosoma 22 en el 40% de los casos, trisomía del 12 en el 25%, monosomía del X en el 10% y pérdida del cromosoma 17 en el 5%, lo que significaría un patrón distintivo de alteraciones citogenéticas en los TCGO.

Gaffey et al⁴¹ encuentran trisomía del cromosoma 12 sólo en las áreas de núcleos bizarros de los TCGO, lo que sugiere que dichas células representarían clones diferentes del tumor, originados de las células de aspecto convencional. Gorski et al⁴² encuentran trisomías 14 en los tumores de su serie.

Sin embargo, en las metástasis pulmonares del caso descrito por Duhig et al⁴³, las áreas de TCGO no presentaron rastro de heterocigosidad o inestabilidad para los microsátélites analizados. Los errores en la reparación del ADN, frecuentes en los TCGO, pueden encontrarse implicados en el desarrollo o progresión de este tipo tumoral y contribuir a su patogenia; esta deficiencia es un episodio temprano en su evolución⁴⁴.

La inhibina y la P53 pueden expresarse en un 95-100% de estos tumores⁴⁰. La expresión de esta última no se encuentra significativamente asociada con la fase, pero su expresión incrementada se asocia con un intervalo libre de enfermedad disminuido y un pronóstico desfavorable^{45,46}.

Para Homesley et al⁴⁷, la actividad proliferativa muy baja y la ausencia de sobreexpresión de la proteína p53 podrían relacionarse con el comportamiento clínico benigno mayoritario en estos tumores. En relación con la inhibina, los TCGO con potencial para producir la subunidad alfa podrían presentar un pronóstico más favorable que los tumores inhibina inmunonegativos⁴⁸. La aportación de Iwahashi et al⁴⁹, que proponen las determinaciones seriadas de colágeno tipo IV sérico y laminina (que se encuentran muy elevados prequirúrgicamente, y decrecen rápidamente después), en conjunción con otros marcadores tumorales y la concentración estrogénica, que podría ser de ayuda en la evaluación del pronóstico, detección de metástasis, recurrencias y monitorización de la respuesta al tratamiento, no ha presentado aplicación práctica ulterior.

Sobre las características ecográficas para el diagnóstico, la apariencia más frecuente de los TCGO es para Sharony et al⁵⁰ semisólida, y se halla un incremento del grosor endometrial en casi todos los casos. Los estudios Doppler de los vasos del interior o la pe-

riferia tumorales presentaron un índice de resistencia de $0,448 \pm 0,018$, de modo que se concluye que el estudio de ecografía-Doppler color no aporta datos que puedan ser definitivos para diferenciar los TCGO y los tumores epiteliales del ovario

Como señalan Hong et al⁵¹, el hallazgo de estructuras ultrasonográficas multiquísticas complejas observado con la ultrasonografía de alta resolución, asociado a los valores de estradiol elevados preoperatorios y a los síntomas clínicos, puede establecer el diagnóstico preoperatorio de TCGO. De modo similar, Varma et al⁵² señalan que la RM unida a los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden ayudar a establecer un diagnóstico preoperatorio.

Un aspecto que cabe destacar es la complicación de efectuar el diagnóstico diferencial en los casos de TCGO quísticos uniloculares¹¹. Estos casos se distinguen por la infrecuente producción de marcadores tumorales séricos y la evidencia clínica de actividad endocrina, si bien la confirmación diagnóstica será, por supuesto, histológica.

La citología por lavado vesical puede permitir el diagnóstico de TCGO metastásico cuando, como en el caso descrito por Vodovnik⁵³, obtiene agregados sincitiales de células características, inmunorreactivas para el receptor estrogénico, inhibina, vimentina o calretinina. En cuanto a las determinaciones séricas, los tumores ováricos producen una variedad de péptidos relacionados con las inhibinas, incluyendo la B, que se detecta en más tumores que la A, pero que no discrimina tan bien como la determinación de subunidad alfa⁵⁴.

Estas determinaciones son mucho más útiles que en otro tipos tumorales del ovario, puesto que son positivos sólo en los casos de tumores de la granulosa o de células de Sertoli^{23,61}. Al parecer, la mayor parte de TCGO segregan cantidades de inhibina A dimérica, mientras que los tumores mucinosos y serosos, que segregan también este marcador, producen predominantemente otras formas de inhibina sérica inmunorreactiva, que se encuentra elevada en sangre preoperatoriamente de manera típica y puede permanecer elevada hasta unos 2 años tras la cirugía. De este modo, las concentraciones de inhibina sérica parecen ser un marcador tumoral válido para el diagnóstico de TCGO primarios o recurrentes^{55,57}. La secreción de esta inhibina puede responder a estimulación con gonadotropinas exógenas y por FSH endógena⁵⁸.

Robertson et al⁵⁹ describen la combinación de la determinación de la subunidad alfa de la inhibina sérica combinada con la de CA-125 como método de mayor sensibilidad y especificidad para todos los tipos de cánceres ováricos. Existen también trabajos

que proponen que la hormona antimülleriana sérica es un marcador sensible, específico y altamente reproducible en los TCGO, y tiene utilidad a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento y en la detección temprana de recurrencias⁶⁰.

Por supuesto, la elevación de estrógenos que se encuentra en muchos de estos tumores puede ser útil como marcador en estas pacientes. Característicamente, se elevan tanto el estradiol como la estrona, mientras que las cifras séricas de gonadotropinas se encuentran disminuidas^{61-63,88}. La supervivencia de las pacientes con TCGO es, en general, excelente, dado que la mayoría de las pacientes son diagnosticadas en estadios precoces de la enfermedad⁶⁴, debido a la presencia de síntomas hormonales que posibilitan el diagnóstico temprano⁶⁵. Para algunos autores, el estadio es el factor pronóstico más importante, con un mayor riesgo de recidivas entre los estadios II y IV⁶⁴.

La rotura tumoral, el estadio de la FIGO y la incidencia de sangrados vaginales irregulares antes del reconocimiento del tumor presentan un valor pronóstico significativo para Bidzinski et al⁶⁶, mientras que para Fontanelli et al⁶⁷, el factor pronóstico más importante parece ser la extensión extraovárica del tumor. La recurrencia o la presencia de metástasis presentan correlación estadísticamente significativa con la supervivencia⁶⁸. Según Fujimoto et al⁶⁸, el pronóstico de las pacientes con TCGO depende de 2 factores histopatológicos principales: el índice mitótico y la invasión del espacio linfocelular. También Wu et al⁶⁹ señalan el índice mitótico y el estadio tumoral como factores pronósticos principales, si bien reconocen que es difícil predecir recurrencias tardías usando estos parámetros clinicopatológicos.

Costa et al⁷⁰ demuestran una posible base molecular para la pobre posibilidad de predicción del comportamiento clínico en función de la histopatología, puesto que encuentran que los TCGO recurrentes desarrollan una transformación de los marcadores moleculares, fundamentalmente mediante el incremento de la actividad proliferativa y sobreexpresión de la P53, y constituyen un tumor diferente del primario.

Sin embargo, Miller et al⁷¹ sentencian de manera clara la cuestión pronóstica: el estadio y el tamaño tumorales son, a su juicio, los únicos parámetros clínicos de importancia pronóstica en los TCGO, mientras que la atipia celular, el índice mitótico —también éste es el factor pronóstico más importante para otros autores^{62,72}— y la ausencia de cuerpos de Call-Exner son los únicos factores pronósticos anatomopatológicos.

Sin embargo, Scharl et al⁷³ coinciden con los factores pronósticos básicos, mientras que también en-

cuentran peor pronóstico en tumores muy monomorfos, de baja actividad mitótica. En cuanto a los factores pronóstico moleculares, la ploidía, la Ki-67 y la p53 deben considerarse factores pronósticos importantes en estos tipos tumorales, en combinación con otros más estudiados^{72,74}. De este modo, la citometría de flujo puede proporcionar un método rápido y válido para predecir el comportamiento biológico de los TCGO⁷⁵. Asimismo, se han descrito otros, como la heterogeneidad del ADN, el perímetro nuclear o el área nuclear⁷⁶.

En cuanto al tratamiento, parece adecuado realizar una ooforectomía unilateral en pacientes con estadios Ia, mientras que en aquellos superiores a éste, la cirugía debe incluir histerectomía abdominal y salpingo-ooforectomía bilateral, dado que la enfermedad residual puede afectar significativamente a la supervivencia^{19,21,77-80}.

En estadios iniciales, la cirugía conservadora puede tener un 69% de supervivencia a los 5 años⁸¹, y alcanzar en algunos grupos el 85,3% para el estadio Ia⁸⁸; sin embargo, existen autores que proponen sólo la anexectomía bilateral o la ooforectomía con amputación supravaginal del útero⁸⁸. En la serie de Malemonkol et al⁸², consistente en efectuar histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral seguida de quimioterapia en la mayoría de los casos, se consiguieron *ratios* de supervivencia global del 62% en conjunto, si bien la mayoría de las pacientes se encontraban en estadio I. El resto de los estadios requieren radiación adicional y/o poliquimioterapia^{3,20} e, incluso, para algunos autores, las casos en estadio I con factores de mal pronóstico asociados requerirían también radioquimioterapia complementaria, así como las recurrencias, sean locales o no⁸⁰. En cambio, otros autores conceden escaso valor a estas terapias complementarias²¹.

Algunos autores realizan en todas las pacientes una irradiación del área pelviana, que se extiende en función de los hallazgos linfográficos^{79,88}. Las pautas quimioterápicas son variables, y pueden emplearse regímenes adyuvantes de ciclofosfamida, vinblastina y 5-fluorouracilo o, más recientemente, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo. El tratamiento con regímenes que incluyan cisplatino puede ser de elección para pacientes con enfermedad recurrente⁸³. En tumores más avanzados existen combinaciones de ciclofosfamida, platino y adriblastina o vinblastina, adriblastina y bleomicina, o regímenes de vinblastina, platino y bleomicina⁸⁸.

El empleo de quimioterapia neoadyuvante o radioterapia se ha asociado en ocasiones con intervalos libres de enfermedad prolongados en pacientes con ca-

racterísticas tumorales de alto riesgo⁸³. La combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino parece ser un régimen activo como quimioterapia de primera línea de los tumores malignos del estroma ovárico⁴⁷. La quimioperfusión intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria continua con cisplatino parece ser, según Chatzigeorgiou et al⁸⁴, un procedimiento prometedor en adición a la citorreducción quirúrgica y la quimioterapia sistémica para el tratamiento de TCGO avanzados o recurrentes.

Para pacientes en estadios avanzados, la cirugía y la radioterapia han sido las modalidades terapéuticas principales, que permiten la radioterapia en estadios inoperables un 50% de tasa de respuesta. Sin embargo, la quimioterapia en regímenes que contengan cisplatino resulta muy activa también en estos casos⁴².

Para Al-Badawi et al⁸⁶, la presencia de enfermedad macroscópica residual después de la cirugía primaria en TCGO avanzados (n = 60) es el factor pronóstico más importante, y en la supervivencia en conjunto se ha encontrado una tendencia (pero no significación estadística) a resultados peores en las pacientes que recibieron quimioterapia postoperatoria de primera línea.

CONCLUSIÓN

Si bien la edad media de presentación de los TCGO ronda los 50 años, debe considerarse este tipo histológico como opción diagnóstica en mujeres ancianas con tumoraciones ováricas, especialmente de cierto tamaño, en las cuales coexistan, además, signos y síntomas derivados de la hiperproducción estrogénica.

RESUMEN

Los tumores de células de la granulosa ovárica del adulto son interesantes, debido a su comportamiento impredecible y a su capacidad de producir hormonas, que puede originar alteraciones en otros órganos del aparato genital. El curso clínico de los tumores de células de la granulosa ovárica se caracteriza por su curso indolente, que tiende a la recurrencia tardía.

Presentamos el caso de una paciente de 82 años con un gran tumor primario de células de la granulosa, complicado con shock hipovolémico causado por episodio metrorrágico y sangrado de metástasis pleurales.

En este artículo se discuten el caso y la bibliografía relativa a las características clínicas y epidemiología de estos tumores, así como su diagnóstico, pronóstico y modalidades terapéuticas.

AGRADECIMIENTO

A las Dras. María Teresa Nieto y María de la O Rodríguez, por su colaboración en el caso como ecografistas.

BIBLIOGRAFÍA

- Martelotto G, Frede S, Ortiz S, Hliba E. Granulosa cell tumors: structural and ultrastructural analysis. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2001;58:117-23.
- Van den Berghe I, Dal Cin P, De Groef K, Michielssen P, Van den Berghe H. Monosomy 22 and trisomy 14 may be early events in the tumorigenesis of adult granulosa cell tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;112:46-8.
- Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55:231-8.
- Ohel G, Kaneti H, Schenker JG. Granulosa cell tumors in Israel: a study of 172 cases. *Gynecol Oncol* 1983;15:278-86.
- Chua IS, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH. A clinical review of granulosa cell tumours of the ovary cases in KKH. *Singapore Med J* 2001;42:203-7.
- 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;81:456-60.
- Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Wahlstrom T, Lehtovirta P, Leminen A. Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumour at a fertile age. *Hum Reprod* 2000;15:589-93.
- Volders W, Billen M, Claes P, Gelin J, Palmers Y. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Belge Radiol* 1998;81:256.
- Kovrigina AM, Anurova OA, Shabanov MA, Bogatyrev VN. Cytomorphological diagnosis of granulosa cell tumor of the ovary. *Klin Lab Diagn* 1998;1:37-9.
- Krommer K, Goczé P, Garamvolgyi Z, Kovacs K, Szabo I. Therapeutic results in patients with malignant granulosa cell tumors at the Gynecologic Clinic of the City of Pecs. *Orv Hetil* 1999;140:1583-6.
- Mulvany NJ, Riley CB. Granulosa cell tumors of unilocular cystic type. *Pathology* 1997;29:348-53.
- Sayegh RA, DeLellis R, Alroy J, Lechan R, Ball HG. Masculinizing granulosa cell tumor of the ovary in a postmenopausal woman. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:821-5.
- Poma PA. Hemoperitoneum in a postmenopausal woman. *J Natl Med Assoc* 1998;90:317-9.
- Vesco KK, Carney ME. Granulosa cell tumor of the ovary: extensive late recurrence after initial occult microscopic disease. *Obstet Gynecol* 2002;99:888-91.
- Gyuris J, Poller I, Felber M. Spinal metastasis from ovarian granulosa cell tumor—after 23 years. *Orv Hetil* 1994;135:1701-3.
- 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.
- Williams RJ, Kamel HM, Jilaihawi AN, Prakash D. Metastatic granulosa cell tumour of the diaphragm 15 years after the primary neoplasm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:516-8.
- Morikawa K, Hatabu H, Togashi K, Kataoka ML, Mori T, Konishi J. Granulosa cell tumor of the ovary: MR findings. *Comput Assist Tomogr* 1997;21:1001-4.
- Sfar E, Rhimi Z, Boubaker S, Eloufir A, Chelli H, Kharouf M, Challi M. The anatomo-clinical characteristics of granulosa tumors observed at the maternity unit of Rabta-Tunisia. Review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992;21:37-44.
- Baumann D, Donat H, Bohme M, Lenz E. Clinical experiences with treatment of granulosa cell tumors. *Zentralbl Gynakol* 1992;114:361-4.
- Schewpe KW, Beller FK. Clinical data of granulosa cell tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1982;104:161-9.
- Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors. The clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;59:361-5.
- Costa MJ, Ames PF, Walls J, Roth LM. Inhibin immunohistochemistry applied to ovarian neoplasms: a novel, effective, diagnostic tool. *Hum Pathol* 1997;28:1247-54.
- Papathanasiou K, Papageorgiou C, Tsonoglou D. A case of Meigs' syndrome with a gigantic granulosa ovarian tumor. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;25:61-3.
- Martin F, Brouche S, Haidar A. Demons-Meigs' syndrome. Report of a case with ovarian tumor of the granulosa. *Rev Pneumol Clin* 1990;46:123-4.
- Bjorkholm E, Silfversward C. Granulosa- and theca-cell tumors. Incidence and occurrence of second primary tumors. *Acta Radiol Oncol* 1980;19:161-7.
- 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;81:456-60.
- Hiroi H, Momoeda M, Yamauchi N, Abe Y, Yoshikawa H, Tsutsumi O, et al. An earlier menopause as clinical manifestation of granulosa-cell tumor: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:9-12.
- Nakashima N, Young RH, Scully RE. Androgenic granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 17 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:786-91.
- Jarabak J, Talerma A. Virilization due to a metastasizing granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:316-24.
- Kim SH, Kim SH. Granulosa cell tumor of the ovary: common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:756-61.
- Chua IS, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH. A clinical review of granulosa cell tumours of the ovary cases in KKH. *Singapore Med J* 2001;42:203-7.
- Ko SF, Wan YL, Ng SH, Lee TY, Lin JW, Chen WJ, et al. Adult ovarian granulosa cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1227-33.
- Aboud E. Adult granulosa cell tumours of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:520-2.
- Aboud E. A review of granulosa cell tumours and thecomas of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 1997;259:161-5.
- Nguyen GK, Redburn J. Aspiration biopsy of granulosa-cell tumor of the ovary: cytologic findings and differential diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1992;8:253-7.
- Gaffney EF, Majmudar B, Hertzler GL, Zane R, Furlong B, Breding E. Ovarian granulosa cell tumors-immunohistochemical localization of estradiol and ultrastructure, with functional correlations. *Obstet Gynecol* 1983;61:311-9.
- Ahmed E, Young RH, Scully RE. Adult granulosa cell tumor of the ovary with foci of hepatic cell differentiation: a report of four cases and comparison with two cases of granulosa cell tumor with Leydig cells. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1089-93.
- Drachenberg CB, Mendenhall S, Papadimitriou JC. Adult-type granulosa cell tumor, presenting as extraovarian metas-

- tases: ultrastructural diagnosis. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:231-9.
40. Mayr D, Kaltz-Wittmer C, Arbogast S, Amann G, Aust DE, Diebold J. Characteristic pattern of genetic aberrations in ovarian granulosa cell tumors. *Mod Pathol* 2002;15:951-7.
 41. Gaffey MJ, Frierson HF Jr, Iezzoni JC, Mills SE, Clement PB, Gersell DJ, et al. Ovarian granulosa cell tumors with bizarre nuclei: an immunohistochemical analysis with fluorescence in situ hybridization documenting trisomy 12 in the bizarre component [corrected]. *Mod Pathol* 1996;9:308-15.
 42. Gorski GK, McMorow LE, Blumstein L, Faasse D, Donaldson MH. Trisomy 14 in two cases of granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;60:202-5.
 43. Duhig EE, Riha RL, Clarke BE. Test and teach. An unusual tumour presenting in the lungs. Metastatic adult granulosa cell tumour of the ovary, microfollicular patterns. *Pathology* 2002;34:78-81.
 44. Suzuki M, Ohwada M, Saga Y, Ochiai K, Sato I. DNA replication error is frequent in ovarian granulosa cell tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;122:55-8.
 45. Gebhart JB, Roche PC, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Assessment of inhibin and p53 in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000;77:232-6.
 46. Ala-Fossi SL, Maenpaa J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM, Punnonen R. Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;66:475-9.
 47. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131-7.
 48. Ala-Fossi SL, Aine R, Punnonen R, Maenpaa J. Is potential to produce inhibins related to prognosis in ovarian granulosa cell tumors? *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:187-9.
 49. Iwahashi M, Ikoma M, Otani T, Ooshima A, Nakano R. Increased serum concentrations of type IV collagen and laminin associated with granulosa cell tumour of the ovary. *J Clin Pathol* 1997;50:77-9.
 50. Sharony R, Aviram R, Fishman A, Cohen I, Altaras M, Beyth Y, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:229-33.
 51. Hong BK, Jeng CJ, Huang SH, Yang YC, Wang KG. Sonographic and clinical findings of granulosa cell tumor. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996;57:214-8.
 52. Varma DG, Thorneycroft IH, Digeffu S, Eberly SM, Smith LG Jr. Magnetic resonance imaging of adult ovarian granulosa cell tumor. Case report. *Clin Imaging* 1990;14:55-8.
 53. Vodovnik A. Bladder-washing cytology of metastatic ovarian granulosa cell tumor. *Diagn Cytopathol* 2002;26:387-8.
 54. Robertson DM, Cahir N, Burger HG, Mammers P, Groome N. Inhibin forms in serum from postmenopausal women with ovarian cancers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:381-6.
 55. Burger HG, Robertson DM, Cahir N, Mammers P, Healy DL, Jobling T, et al. Characterization of inhibin immunoreactivity in post-menopausal women with ovarian tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:413-8.
 56. Healy DL, Burger HG, Mammers P, Jobling T, Bangah M, Quinn M, et al. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N Engl J Med* 1993;329:1539-42.
 57. Jobling T, Mammers P, Healy DL, MacLachlan V, Burger HG, Quinn M, et al. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1994;55:285-9.
 58. Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, Thorneycroft IH. Endocrine function of granulosa cell tumors in vivo. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33:59-64.
 59. Robertson DM, Stephenson T, Pruyssers E, McCloud P, Tsigos A, Groome N, et al. Characterization of inhibin forms and their measurement by an inhibin alpha-subunit ELISA in serum from postmenopausal women with ovarian cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:816-24.
 60. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:958-65.
 61. Sluijmer AV, Heineman MJ, Evers JL, De Jong FH. Peripheral vein, ovarian vein and ovarian tissue levels of inhibin in a postmenopausal patient with a granulosa cell tumour. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129:311-4.
 62. Noguchi T, Kitawaki J, Tamura T, Kim T, Kanno H, Yamamoto T, et al. Relationship between aromatase activity and steroid receptor levels in ovarian tumors from postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:657-60.
 63. Friedman CI, Iams JD, Schweizer FW, Kim MH. Hormonal screening of hyperestrogenic, elderly, obese females for a granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1981;26:268-71.
 64. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-9.
 65. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52:50-5.
 66. Bidzinski M, Krynicki R, Lindner B, Sobiczewski P, Panek G, Wierzbza W, et al. Granulosa cell tumor – The assessment of some clinical and therapeutic parameters as prognostic factors. *Ginekol Pol* 2001;72:1449-54.
 67. Fontanelli R, Stefanon B, Raspagliesi F, Kenda R, Tomasic G, Spatti G, et al. Adult granulosa cell tumor of the ovary: a clinic pathologic study of 35 cases. *Tumori* 1998;84:60-4.
 68. Fujimoto T, Sakugari N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1069-74.
 69. Wu L, Zhang W, Li L. Prognostic factors in granulosa cell tumor of the ovary. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000;35:673-6.
 70. Costa MJ, Walls J, Ames P, Roth LM. Transformation in recurrent ovarian granulosa cell tumors: Ki67 (MIB-1) and p53 immunohistochemistry demonstrates a possible molecular basis for the poor histopathologic prediction of clinical behavior. *Hum Pathol* 1996;27:274-81.
 71. Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997;79:1951-5.
 72. Suh KS, Silverberg SG, Rhame JG, Wilkinson DS. Granulosa cell tumor of the ovary. Histopathologic and flow cytometric analysis with clinical correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:496-501.
 73. Scharl A, Vierbuchen M, Kusche M, Bolte A. Clinical aspects and prognosis of granulosa cell tumors of the ovary. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988;48:567-73.
 74. Wabersich J, Fracas M, Mazzer S, Marchetti M, Altavilla G. The value of the prognostic factors in ovarian granulosa cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:69-72.
 75. Klemi PJ, Joensuu H, Salmi T. Prognostic value of flow cytometric DNA content analysis in granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1990;65:1189-93.
 76. Haba R, Miki H, Kobayashi S, Ohmori M. Combined analysis of flow cytometry and morphometry of ovarian granulosa cell tumor. *Cancer* 1993;72:3258-62.
 77. 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;55:71-7.

78. Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R, Mercan R, Yuce K, Ayhan A. Granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological evaluation of 60 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:320-4.
79. Alberti W, Bamberg M, Schulz U. Granulosa cell tumor. The results of postoperative irradiation. *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109:750-2.
80. Bartl W, Spornol R, Breitenecker G. The significance of clinical and morphological parameters for the prognosis of granulosa cell tumors of the ovaries. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984;44:295-9.
81. Kietlinska Z, Pietrzak K, Drabik M. The management of granulosa-cell tumors of the ovary based on long-term follow up. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14(Suppl):118-27.
82. Maleemonkol S, Chareonitum V, Isariyodom P, Faichamnan S. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Med Assoc Thai* 1996;79:648-53.
83. Uygun K, Aydinler A, Saip P, Kocak Z, Basaran M, Dincer M, et al. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003;88:400-3.
84. Chatzigeorgiou K, Economou S, Zafiriou G, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N. Continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP) in the treatment of advanced stage and recurrent granulosa cell tumors. Report of two cases. *Zentralbl Gynakol* 2002;124:374-7.
85. Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton DP, Blake P, et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10:242-5.
86. Al-Badawi IA, Brasher PM, Ghatage P, Nation JG, Schepansky A, Stuart GC. Postoperative chemotherapy in advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:119-23.
87. Lauszus FF, Petersen AC, Stamp IM, Praest J. Granulosa cell tumor. A 30-year material from a central hospital. *Ugeskr Laeger* 1993;155:3020-3.
88. Ptackova B, Kucera F, Kopecny J. Granulosa cell tumor of the ovary; evaluation of therapeutic results. *Cesk Gynecol* 1989;54:263-7.