



11201  
Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS  
DE POSTGRADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

16  
2ef

PREVALENCIA, CARACTERISTICAS CLINICAS Y  
CONDUCTA BIOLOGICA DE TUMORES DE CELULAS  
DE LA GRANULOSA EN PACIENTES DEL HOSPITAL  
DE GINECO OBSTETRICIA No. 3 DEL CENTRO MEDICO  
NACIONAL "LA RAZA" EN UN PERIODO DE 5 AÑOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
Especialista en Anatomía Patológica

PRESENTA:

Dra. Josefina López Lizardi

ASESOR: DR. JUAN MANUEL GARCÍA CEBADA  
DRA. FEDIA ELSA ARAGON GARZA

7/9/10 Aragon

26715



IMSS TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F. 1998.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

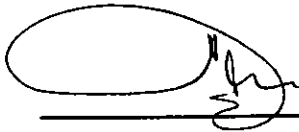
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CONDUCTA BIOLÓGICA DE TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" EN UN PERÍODO DE 5 AÑOS.**

NÚMERO DE REGISTRO

98 - 692 - 0033



---

**DR. ARTURO ROBLES PÁRAMO**  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DEL CMN "LA RAZA"

---

**DR. MARTÍN MEZA VARGAS**  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL  
HGO. NO. 3 DEL CMN "LA RAZA"



---

**DRA. ANA MARÍA GÓMEZ RAMÍREZ**  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN



---

**DRA. JOSEFINA LÓPEZ LIZARDI**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS:**

**POR LOS MARAVILLOSOS REGALOS QUE DAN SENTIDO AL  
ESFUERZO:**

**LA VIDA, MI FAMILIA Y SALVADOR**

**AL PERSONAL DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL  
HGO No. 3 DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA".**

**MUY ESPECIALMENTE A LA DRA. ELSA FEDIA ARAGÓN GARZA Y AL  
DR. JUAN MANUEL GARCÍA CEBADA POR SU APOYO  
INCONDICIONAL.**

**AL DR. MANUEL MARIO MATUTE Y AL DR. CESAR BACELIS , POR SU  
COLABORACIÓN DESINTERESADA.**

**A TODOS MIS MAESTROS:**

QUIENES CON SU DEDICACIÓN Y EJEMPLO, ME HAN ENSEÑADO A AMAR LA PATOLOGÍA.

**A LA DRA. ANA MARÍA GOMEZ:**

POR SUS CONSEJOS.

**A MIS AMIGOS:**

VIRGINIA, CARLOS VILLAGOMEZ, JESUS BADILLO Y HUMBERTO, POR SU AMISTAD SIN LÍMITES.

## **RESUMEN**

### **TÍTULO:**

PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CONDUCTA BIOLÓGICA DE TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" EN UN PERÍODO DE 5 AÑOS.

### **OBJETIVO:**

Conocer la prevalencia, características clínicas y comportamiento biológico de los tumores de células de la granulosa.

### **MATERIAL Y MÉTODO:**

Mediante un estudio retrospectivo de enero de 1993 a diciembre de 1997, se realizó la revisión de los archivos del departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Gineco - Obstetricia No. 3. Se localizaron los tumores de ovario y se separaron los diagnosticados como tumores de la granulosa, se analizaron las laminillas y los expedientes clínicos.

### **RESULTADOS:**

De los 1177 casos registrados como tumor de ovario, 27 fueron tumores de células de la granulosa (TCG), representan una prevalencia del 2.2%, 18 fueron subclasificados (66.6%), 16 (59.2%) como de tipo adulto y dos de tipo juvenil (7.4%).

Clínicamente el signo más frecuente fue masa palpable, seguido de dolor abdominal, y la asociación de masa palpable con sangrado se observó en el 30.7% de las pacientes.

No hubo diferencias clínicas demostrables con los tumores de tipo juvenil.

No hay registro de recurrencia ni muerte en las pacientes con seguimiento de 4 meses a 4 años.

**CONCLUSIONES:**

1. Los TCG tienen una prevalencia del 2.2% de todas las neoplasias ováricas.
2. Son más frecuentes los tumores de tipo adulto que los de tipo juvenil.
3. La asociación de masa abdominal y sangrado fue clínicamente más frecuente.
4. La conducta biológica es benigna, sin evidencia de actividad tumoral ni muerte en ningún caso, con seguimiento de 4 meses a 4 años.

**PALABRAS CLAVE:**

Tumor de células de la granulosa (TCG). Neoplasia ovárica.



## **SUMMARY**

### **TITLES:**

OF PREVALENCY, CLINICAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL BEHAVIOR OF THE TUMORS OF GRANULATED CELLS, FROM PACIENTS REGISTERED IN THE HOSPITAL OF GINECOBSTETRIC No. 3 OF THE NATIONAL MEDICAL CENTER "LA RAZA" WITH IN THE TIME PERIOD OF FIVE YEARS.

### **OBJECTIVE:**

To get to know the prevalency of medical characteristics and biological behaviors of the granulated cells.

### **MATERIAL AND METHODS:**

In a study that was taken place from January 1993 to December 1997 a review was made about the Anatomy Pathology records of the Gineco - Obstetric No. 3 Hospital. The ovary tumors were localized and those that were dignozed as granulated tumors were all analized.

### **RESULTS:**

Out of the 1177 cases of ovary tumors, 27 were TCG which represents a 2.2% prevalency, 18 were sub-classified (66.6%), 16 were adult type (59.2%), 2 were juvenil (7.4%).

Clinically the most frequent sign, was touchale mass, followed by abdominal pain and the association with touchable mass and bleeding was observed in 30.7% of the patients.

There were no clinical differences demostrated in the juvenil type.

There is no recurrency or death of patients that followed the treatment from 4 months to 4 years.

**CONCLUSIONS:**

1. The TCG have a prevalency of the 2.2%
2. The adults tumors are more frequent than the juvenil.
3. The association of clinical mass and bleeding were frequent.
4. The biologic behavior is bad with no evidence of tumor activity or any death case, with the followers of 4 months to 4 years.

**KEY WORDS:**

Granulated cell tumors (TCG). Ovary Neoplasm

## INTRODUCCION

Los tumores de células de la granulosa del ovario, fueron descritos por primera vez por Rokitansky en 1855, los describió como tumores de etiología y grado de malignidad incierto (1), ahora sabemos que pertenecen al grupo de los tumores del estroma y los cordones sexuales, con este nombre se hace referencia al origen bifásico de muchas de estas neoplasias. La mayoría de los embriólogos están a favor del origen en el epitelio celómico (1), otros consideran que provienen del estroma ovárico especializado (2), de hecho existe una relación embriológica estrecha entre las células de la granulosa y las células estromales ováricas, por lo que algunos investigadores las designan como "mesenquimomas" o tumores estromales gonadales (3). Todo esto refleja los diferentes puntos de vista respecto al origen de las células de la granulosa normales (1).

Los tumores de las células germinales y estromales-cordones sexuales son dos grupos importantes y distintos de neoplasias ováricas (4), a este último grupo pertenecen los tumores estromales - células de la granulosa (TCG) que comprenden varias entidades que incluyen tecoma, fibroma, fibrotecoma y tumores de células de la granulosa juvenil y de tipo adulto (3)

La incidencia de cáncer de ovario ha aumentado gradualmente en las últimas dos décadas y ocupa los primeros lugares como causa de muerte entre las neoplasias malignas ginecológicas. Al cáncer de ovario le corresponde el 5.5% de todos los tumores malignos que afectan a la mujer (1,2,5,6), de estos, los tumores epiteliales ocupan cerca del 90% y los estromales constituyen el 8% de los tumores benignos y malignos de ovario (2) de los malignos el 2-3 % son TCG (7,8,9,10).

La Organización Mundial de la Salud los clasifica de la siguiente manera: (6).

**CLASIFICACIÓN DE TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES  
ESTROMALES  
(OMS )**

- **TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA-ESTROMAL**
- **TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA**
  - TIPO ADULTO
  - TIPO JUVENIL
- **TUMORES EN EL GRUPO TECOMA-FIBROMA**
  - TECOMA
  - TÍPICO
  - LUTEINIZADO
  - FIBROMA-FIBROSARCOMA
  - FIBROMA
  - FIBROMA CELULAR
  - FIBROSARCOMA
- **TUMORES ESTROMALES CON ESCASOS ELEMENTOS DE CORDONES SEXUALES**
  - TUMOR ESTROMAL NO ESCLEROSANTE
  - NO CLASIFICABLE
- **TUMORES DE CÉLULAS ESTROMALES - SERTOLI**
  - TUMOR DE CÉLULAS DE SERTOLI
  - TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG
  - TUMORES DE CÉLULAS SERTOLI-LEYDIG
  - BIEN DIFERENCIADO
  - DIFERENCIACION INTERMEDIA
  - POBREMENTE DIFERENCIADO
  - CON ELEMENTOS HETEROLOGOS
  - GYNANDROBLASTOMA
- **TUMOR DE CORDONES SEXUALES CON TUBULOS ANULARES**
  - NO CLASIFICABLE.

Dos tipos de tumores de la granulosa han sido descritos, basados en la presentación clínica y características histológicas (7); el tipo adulto y el tipo juvenil (1,2,3,6,7,11,). El 90 % de los tumores pertenecen al primer grupo (1), se presentan en mujeres pre y postmenopáusicas (2), el pico de incidencia es similar al del cáncer epitelial del ovario entre la 5a y 6a década de la vida(2,7). Aún cuando son considerados de comportamiento biológico maligno, (bajo potencial de malignidad) (2,8,9), su historia natural generalmente es de lento crecimiento, característicamente de recurrencia tardía en promedio de seis años después del diagnóstico inicial (1,7,9).

Gran parte de ellos son tumores funcionantes (7,9,10,11,12) al igual que los de la teca (7,10), pudiendo causar dolor abdominal, distensión y ascitis (1,7,12), signos de hiperestrogenismo como irregularidades menstruales, sangrado intermenstrual o amenorrea secundaria; en mujeres postmenopáusicas el signo más frecuente es sangrado (6,7,12), ocasionalmente el edema y la flacidez mamaria son los síntomas predominantes. Se han reportado niveles elevados de estrógenos en sangre y orina; el frotis cérvico vaginal típicamente presenta aumento en la maduración de las células escamosas. Todo esto evidencia la producción de estrógenos (12), clásicamente estradiol y niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (GCH) (7); 30 % son esteroidogénicamente inactivos y también producen hormonas peptídicas (2), como la proteína reguladora de folículo (FRP), secretada por las células de la granulosa presente normalmente en el suero de mujeres con menstruación cíclica y regulada por la diferenciación de estas, así como niveles elevados en mujeres con ciclos anovulatorios y bajos en postmenopáusicas o pacientes ooforectomizadas (7,13).

La inhibina es otra hormona peptídica que se ha reportado en pacientes con tumor de células de la granulosa que puede estar presente en premenopáusicas pero ausente en ooforectomizadas y postmenopáusicas (7,14); es estimulada por FSH durante la fase folicular y por LH en la fase lútea.

La sustancia antimülleriana o sustancia inhibidora mülleriana es una hormona glucoproteica producida por las células de la granulosa del ovario, constituye un medio inmunohistoquímico de alta sensibilidad para la detección del tumor (15,16,17).

La virilización es poco frecuente, los cambios androgénicos pueden ser la única manifestación endócrina con franca virilización, aunque algunas solo presentan hirsutismo (11) esto fue reportado en dos casos por Norris en 1969 y se asociaron a cambios macroscópicos quísticos sugestivos de cistadenoma seroso (11), 17 % de TCG compuestos de quistes de paredes delgadas son androgénicos, en contraste al 1.5 % de TCG sólido-quístico; la naturaleza de producción androgénica con la formación de quistes es un enigma (6). Chadha, demostró la presencia de receptores androgénicos y de progesterona en 6/17 TCG y concluyó que los ovarios menopáusicos continúan produciendo andrógenos mientras la producción de estrógeno y progesterona cesa, los andrógenos se acumulan localmente probablemente por disminución o ausencia de la actividad de una enzima aromatasas en las células de tumores ováricos. En la génesis de tumores de ovario en mujeres menopáusicas, es posible que los andrógenos jueguen papel importante (18).

Para establecer los efectos de estimulación estrogénica en el endometrio debido a la presencia de estos tumores, requiere de biopsia al momento de conocer el diagnóstico, desafortunadamente en la mayoría de las ocasiones, ésta no se realiza.

De los 307 estudios de Novak solo 79 endometrios se estudiaron, encontrando hiperplasia adenomatosa en el 65% y adenocarcinoma en el 23% (12), porcentaje elevado para Stenwning quien desde 1979 establece una asociación de carcinoma con tumores de la granulosa menor del 5% (10), otros estudios han mostrado una incidencia de 22 a 65% para hiperplasia endometrial y de 9 a 23% para adenocarcinoma (1,7,10,12).

Los tumores de la teca muestran mayor frecuencia de adenocarcinoma endometrial que los de la granulosa (26 vs 13%), por lo que se considera un riesgo a la lesión endometrial maligna o pre maligna en todos los grupos de edad. Endometrio activo en mujer post- menopáusica debe alertar al clínico de la presencia de un tumor secretor de estrógenos (10).

Macroscópicamente varían en tamaño, desde los demasiado pequeños, clínicamente no detectables, hasta masas que llegan a pesar 15.4 Kg. El diámetro promedio es de 12 cm. Pueden ser sólidos o predominantemente quísticos, unilaterales en el 95 % de los casos (1,2,6,7,8,19). Al corte el tumor es sólido de color amarillo a blanco grisáceo dependiendo del contenido de lípidos. Puede ser de consistencia blanda o firme dependiendo del contenido de células neoplásicas y estroma fibrotecomatoso, también se observan áreas de necrosis y áreas masivas de hemorragia. Característicamente el tumor es predominantemente quístico, con numerosos compartimentos llenos de líquido o émbolos sanguíneos separados por tejido sólido (2,8,12,19).

Microscópicamente los TCG están constituidos por células de la granulosa, y muchas veces un componente adicional de células de la teca, fibroblastos o ambos, en algunos casos este último tipo de células es el predominante (3,19).

Las células de la granulosa crecen en una gran variedad de patrones, comúnmente entremezclados. Los mejor diferenciados típicamente tienen patrón micro, macrofolicular, insular, trabecular, sólido – tubular, y raramente patrón tubular hueco (8,19). El microfolicular se caracteriza por la presencia de pequeñas cavidades que simulan cuerpos de Call-Exner del folículo de Graaf en desarrollo, estas cavidades pueden contener material líquido eosinófilo con escasos núcleos con degeneración de membrana basal hialinizada o raramente líquido basófilo. Los microfoliculos están separados por células de la granulosa bien diferenciadas que contienen escasos citoplasma y núcleos angulares a ovales, frecuentemente hendidos arreglados al azar en relación unos con otros y con los folículos (6).

El patrón macrofolicular está caracterizado por quistes cubiertos por células de la granulosa bien diferenciadas generalmente localizadas por debajo de las células de la teca. El grado de diferenciación en la pared de los quistes puede ser marcada, distinguiéndose en alto poder de los quistes foliculares. Los TCG quísticos ocasionalmente son difíciles de distinguir de otros tumores quísticos y de quistes no neoplásicos, sobre todo cuando las células de la granulosa que revisten los quistes están denudadas en áreas extensas, en estos casos es necesario un muestreo minucioso para identificar focos de TCG (6).

La forma trabecular e insular está constituida por bandas e hileras de células de la granulosa separadas por un estroma fibromatoso o tecomatoso.

En el patrón sólido tubular los túbulos pueden ser uniformemente celulares o contener núcleos periféricos y masas centrales de citoplasma en ocasiones unos pocos túbulos vacíos o estructuras que parecen glándulas. Los patrones tubulares encontrados en los TCG son indistinguibles de los tumores de células de Sertoli bien diferenciados

Las formas menos diferenciadas de TCG típicamente muestran patrón en seda acuosa (moire-silk), giriforme o difuso (sarcomatoide), solos o en combinación los dos primeros, se presentan como ondulaciones o hileras en zig zag de células de la granulosa, generalmente en una sola fila. El patrón difuso se caracteriza por células monótonas con crecimiento semejante a sarcoma de células redondas de bajo grado. Las mitosis pueden ser numerosas; un error diagnóstico frecuente en la patología de TCG es la de carcinoma indiferenciado, ocasionalmente puede confundirse con un sarcoma del estroma endometrial; en estadio avanzado así como la bilateralidad de este último, aunado a la presencia de numerosas arteriolas y rico en retículo, son guía para el diagnóstico diferencial, en este como en otros problemas diagnósticos de TCG y otros tumores de los cordones – sexuales estromales, además de un muestreo exhaustivo, que son de utilidad (6).

Algunos TCG contienen células con abundante citoplasma denso o vacuolado semejantes a las células de la granulosa del cuerpo lúteo denominándose TCG luteinizado (6).

Se han observado carcinomas ováricos endometrioides que sugieren tumores estromales – de los cordones sexuales, uno de los casos reportados por Young y Scully, mostró apariencia de cuerpos de Call – Exner y hendiduras nucleares (20), existe un caso reportado de TCG con diferenciación hepatoide que simula luteinización estromal (21).

Como ya se mencionó las células productoras de hormonas esteroideas muestran características histoquímicas particulares que demuestran el contenido de lípidos o actividad enzimática u oxidativa (14,18). Se ha llegado a la conclusión de que el componente de células de la teca en los TCG producen hormonas responsables de las manifestaciones estrogénicas (18), ya que la presencia de TCG fuera de tejido ovárico,



donde hay ausencia de células de la teca, no son estrogénicos. Likewise y cols. demostraron inmunohistoquímicamente la presencia de una variedad de hormonas esteroideas en las células de la granulosa (13,14,15,18,19).

Lyon en 1990 postuló que la patogénesis de TCG se debe a la presencia del oncogen gip. Un estudio posterior identificó una mutación en la sub – unidad alfa de la proteína G, donde la histidina es sustituida en el codón 179, ésto sugiere que lo encontrado por Lyon carece de significado, y que la patogénesis permanece inexplicable (23).

Para fines prácticos los TCG son usualmente negativos para AME, desmina y antígenos asociados a carcinoma ovárico como C 125 y CA 19-9, pero positivos para vimentina y actina músculo liso y variable positividad para citoqueratinas (4, 22, 24).

Los TCG con cualquier patrón histológico que muestren, tienen potencial maligno con capacidad de extenderse más allá del ovario (25), o recurrir después de la resección (6), diseminándose a pelvis y abdomen bajo (19,25). Las metástasis a distancia son raras. (12,25). Aunque las recurrencias puedan aparecer dentro de cinco años, en ocasiones no son evidentes hasta mucho tiempo después del post – operatorio, reportándose casos de actividad tumoral 20 o 30 años después de la terapia inicial. La sobrevida a 10 años ha sido considerada en la literatura de un 60 hasta un 90 % (10,12,25).

El tratamiento óptimo de TCG en mujeres menopáusicas y post menopáusicas es histerectomía total con salpingooforectomía bilateral; en mujeres jóvenes en quienes la preservación de la fertilidad es una consideración importante, se justifica la remoción del tumor y la salpinge adyacente si no hay diseminación más allá del ovario ni el ovario contralateral está involucrado.(7).

La recurrencia generalmente es fatal, algunos han sido tratados por reoperación, radioterapia o una combinación de ambas, hay poca información de la utilidad de la quimioterapia (14).

El 90 % de TCG son considerados de buen pronóstico (1), y muestran el 86 % de sobrevida a 10 años, en contraste con 49 % de tumores en estadios avanzados (12), en otras series se observa un 96% vs. 26 % de sobrevida (25), la ruptura tiene efectos adversos con 86 % de sobrevida relativa a 25 años en pacientes con tumores intactos

en estadio 1 comparado con el 60 % de los tumores rotos que se encuentran en el mismo estadio (25).

El tamaño ha sido relacionado con su pronóstico (2,25) en diversas series, observándose que todas las pacientes con tumores de 5 cm. o menos de diámetro sobreviven 10 años, 57 % para los que miden de 6 a 15 cm. y un 53 % para los que muestran diámetros mayores (12,25).

Otros estudios reportan 73 % de sobrevida en tumores menores de 5 cm., 63 % para los que miden entre 5 y 15 cm. y un 34 % para los que alcanzan diámetros mayores de 15 cm. En otras series los tumores de 5 cm. o menos en estadio 1 fueron asociados con un 100 % de sobrevida relativa a 10 años, en contraste a un 92 % en pacientes con tumores mayores en el mismo estadio. Estas series no son estadísticamente significantes ya que una relación entre el tamaño del tumor y el pronóstico independientemente del estadio no ha sido establecida.

Se ha intentado una correlación con el patrón histológico, el grado de atipia nuclear y actividad mitótica con el pronóstico. Kottmeier reporta mejor pronóstico si el tumor fue bien diferenciado (patrón folicular o cilindromatoso), que si fue pobremente diferenciado (sarcomatoide), esta diferencia refleja una sobrevida a 5 años de 87 y 64 % respectivamente, pero fue más obvia para 10 años en donde la sobrevida fue de 82 vs. 29 %. Esta última cifra enfatiza que es necesario un largo seguimiento para datos de sobrevida en cualquier serie de TCG (1,8,10).

El grado de atipia nuclear dentro de TCG también ha sido correlacionado con su pronóstico, la sobrevida a 5 años en pacientes cuyos tumores no presentan atipia es del 92 %, 80 % en aquellos que la muestran leve y de 30 % con moderada. En otro estudio la sobrevida relativa a 25 años fue de 80 % con atipia nuclear grado 1 en contraste con el 60 % en atipia grado 2, en ambos estudios la atipia nuclear fue el más confiable índice pronóstico en pacientes con estadio 1 (25). Para tumores en estadio alto, la atipia nuclear y el índice de mitosis fueron de significado similar, aproximadamente 2 % de TCG contienen células mono y multinucleadas, con grandes núcleos hiper cromáticos irregulares, esto no parece empeorar el pronóstico, y morfológicamente son semejantes a los vistos en leiomiomas simplásticos o bien, pueden encontrarse en tumores de células de Sertoli – Leyding y tecomas como probables cambios degenerativos.

El número de mitosis se ha correlacionado también con el pronóstico, en tumores con 2 o menos mitosis, el 70% presentó sobrevida a 10 años comparado con el 37% cuando mostraron 3 o más de éstas (1,7,8,10,25).

## **MATERIAL Y METODO**

El estudio fue observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Mediante una revisión de los archivos del departamento de Anatomía Patología del Hospital de Gineco - Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza", se localizaron los tumores de células de la granulosa del 1º de enero de 1993 al 31 de diciembre de 1997, se revisaron las laminillas correspondientes al microscopio de luz, teñidas con hematoxilina y eosina analizando sus características histopatológicas clasificándolo como de tipo adulto y juvenil y el patrón o patrones histológicos que presentan.

De los expedientes del archivo clínico se obtuvieron los siguientes datos: edad, manifestaciones clínicas, datos de actividad tumoral, fecha de diagnóstico y fecha de muerte.

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizaron frecuencias simples.

Por lo reducido de la muestra solo se mencionan los síntomas dominantes y la asociación más frecuente.

El análisis de sobrevivencia de Kaplan Meir no es posible realizarlo ya que no hay ninguna muerte registrada.

## RESULTADOS

En los registros del departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Gineco - Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza", se encontraron 1177 estudios con diagnóstico clínico de tumor de ovario, en un período de 5 años comprendido del 1º de enero de 1993 al 31 de diciembre de 1997. 28 casos fueron reportados histológicamente como tumor de células de la granulosa, uno de ellos tuvo diagnóstico previo de carcinoma de células claras por lo que fue eliminado de nuestro estudio.

Los 27 casos restantes representan una prevalencia del 2.2% (ANEXO I), el patrón histológico predominante fue el mixto en 19 casos (70.3%), 5 casos mostraron un solo patrón (18.5%), siendo el más frecuente el difuso, en 3 casos (11.1%) no fue posible determinar el patrón predominante por la presencia de focos aislados.

De las 27 neoplasias identificadas como de células de la granulosa, 18 (1.5%) fueron subclasificadas, los de tipo juvenil representan el 0.16% (2 casos) del total de tumores de ovario, a los de tipo adulto les corresponde el 1.3% (16 casos), no fue posible la subclasificación en el 0.76% (9 casos). ANEXO II.

El rango de edad fue de 16 a 74 años, con una media de 47 años las pacientes con tumor de células de la granulosa tipo juvenil registran, al momento de diagnóstico, una edad de 16 y 26 años respectivamente, los de tipo adulto una edad promedio de 52 años. ANEXO III

En el 51.8% (14 casos) no hay seguimiento y el 48.1% (13 casos) presentan la siguiente sintomatología:

8 pacientes con masa palpable, 6 con dolor abdominal, 4 presentan opsomenorrea o amenorrea, 4 con sangrado, 1 con distensión abdominal, 1 con hirsutismo, 1 con pérdida de peso, 1 con embarazo y 1 no presentó sintomatología considerándose como hallazgo quirúrgico. ANEXO IV.

Cabe aclarar, que 7 (53.8%) de las 13 pacientes manifestaron más de un síntoma.

La asociación más frecuente fue masa palpable y sangrado en 4 pacientes (30.7%), seguida de masa palpable y dolor en 2 casos (15.38%), masa palpable, sangrado y dolor en 1 de ellos. (7.69%) ANEXO V

El seguimiento de las pacientes fue de 4 meses a 4 años, el tratamiento fue quirúrgico y solo un caso recibió quimioterapia.

En ningún caso se demostró recurrencia ni muerte hasta el momento de la realización de este estudio.

## **DISCUSION**

La prevalencia del 2.2% de tumores de células de la granulosa encontrada en las pacientes del Hospital de Gineco - Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La raza", no muestra diferencias significativas con los estudios realizados por diversos autores. Malmström (1) reporta que los tumores de la granulosa corresponden al 2 - 3% de todas las neoplasias ováricas, al igual que Segal (7) y Hines (9).

Rey y Costa (17, 19), de acuerdo con Lappöns (14) reportan una frecuencia más elevada del 5 - 10%, seguramente esta diferencia se debe a que los estudios realizados por estos autores se basa en la utilización de marcadores séricos, como la hormona antimüleriana y marcadores inmunohistoquímicos, como proteína reguladora del folículo y hormona peptídica inhibina, sustancias producidas por las células de la granulosa que al detectarse aumentan la sensibilidad diagnóstica.

Un 66.6% de los tumores de la granulosa fueron sub clasificados y de estos un 59.2% fueron de tipo adulto, porcentaje inferior al reportado por Young y Scully (2) de un 80%.

El 7.4% de los tumores sub clasificados correspondió a los de tipo juvenil, Young (2) reporta una frecuencia de 5%, en un estudio posterior (5) realizado con neoplasias en pacientes menores de 20 años, encuentra una frecuencia de 5 a 12% rango en donde se encuentran nuestros resultados.

La mayoría de investigadores coinciden en que los tumores de células de la granulosa de tipo adulto son más frecuentes que los de tipo juvenil, nuestros datos muestran la misma relación.

Los tumores de células de la granulosa tipo adulto, se observan en mujeres peri y post menopáusicas (7), en una edad promedio de la quinta década de la vida (1, 7, 10), la edad promedio de presentación en nuestras pacientes con este sub tipo histológico fue de 52 años, sin diferencias con lo reportado en la literatura.

Los de tipo juvenil se presentan en mujeres menores de la tercera década de la vida, con un promedio de 13 años (2), los dos casos encontrados en nuestro estudio se presentan en edad reproductiva (16 y 26 años) hecho poco frecuente pero no raro en este sub tipo (7).

El 51.8% de nuestras pacientes no tienen seguimiento, una causa posible, es la situación económica que prevalece en nuestro país, en donde la disminución de fuentes de trabajo obliga a perder la seguridad social, o bien migrar a otras ciudades en busca de mejores oportunidades de empleo, perdiendo con ello la continuidad del tratamiento.

El 48.1% de las pacientes con seguimiento presentan síntomas similares a los encontrados en la literatura. Segal (7) reporta que la mayoría de las pacientes no presentan síntomas específicos estos pueden ser dolor abdominal, distensión y las manifestaciones endócrinas como consecuencia del efecto de elevación de estrógenos producidos por el tumor, como es la irregularidad menstrual, en mujeres ancianas el sangrado fue el síntoma más frecuente. En nuestras pacientes la masa palpable y el sangrado fue la asociación más frecuente, debemos pensar en tumor de células de la granulosa frente a toda mujer con estos síntomas.

Contamos con el seguimiento de un solo caso de tumor de células de la granulosa en una mujer de 26 años de edad con masa palpable y sangrado anormal, no es posible con un solo caso determinar las características clínicas de este sub tipo histológico, las manifestaciones clínicas reportadas para estos tumores en pacientes en edad reproductiva son el edema abdominal, acompañado de dolor sin evidencia de masa palpable y en el 6% de los casos se presenta abdomen agudo por ruptura y hemoperitoneo (2). Norris (12) presenta a la precocidad sexual como evidencia de tumor de células de la granulosa tipo juvenil en el 83% de los casos, con niveles séricos o urinarios de estrógenos elevados.

Se ha reportado asociación con enfermedad de Ollier (encondromatosis) (26) y con Síndrome de Maffucci's (encondromatosis con hemangiomas) (27).

Los tumores de células de la granulosa son considerados de bajo potencial maligno (1, 7, 10), su historia natural es de lento crecimiento y una recurrencia tardía con una media de 6 años después del diagnóstico inicial (1, 7), otros autores reportan una sobrevida elevada con recurrencia a los 20 años o más (9, 15, 17) cuando hay



recurrencia el pronóstico es pobre con una mortalidad del 80% (7) y el riesgo de metástasis es mínimo (1).

La mayoría de neoplasias en estadio temprano (EI, FIGO) tienen una supervivencia del 90% a 5 años (7) Malmström reporta un 100% de supervivencia a 4 años, nosotros no encontramos ninguna muerte registrada con seguimiento de 4 meses a 4 años, contrario a lo reportado por Evans (10) del 17.9% de muerte en un periodo menor de 5 años, y a Sweden (1) quien encuentra el 43% de supervivencia a 5 años.

Los de tipo juvenil tienen un buen pronóstico con una mortalidad de solo el 1.5% en etapa temprana aumentando a 20% en estadios avanzados.

La recurrencia se ha reportado en promedio de 5.6 años después del diagnóstico inicial (10), otros reportan un promedio de 4 años (1). Existen casos de recurrencia tardía de 9 a 37 años después del diagnóstico inicial (1, 9) para el tipo adulto.

La recurrencia en los tumores de sub tipo juvenil se ha considerado típicamente temprano.

El seguimiento de los tumores de tipo adulto en el periodo comprendido de 4 meses a 4 años, no demuestra actividad tumoral en ningún caso.

En los tumores de tipo juvenil, contamos con el seguimiento de un caso durante 1 año, hasta el momento sin actividad tumoral; un segundo caso diagnosticado en 1993 ha sido reglamentariamente depurado de los archivos.

El seguimiento de estas pacientes es de importancia dado que se reportan casos de recurrencia tardía por lo que se sugiere un forma de identificación para evitar su depuración.

## **CONCLUSIONES**

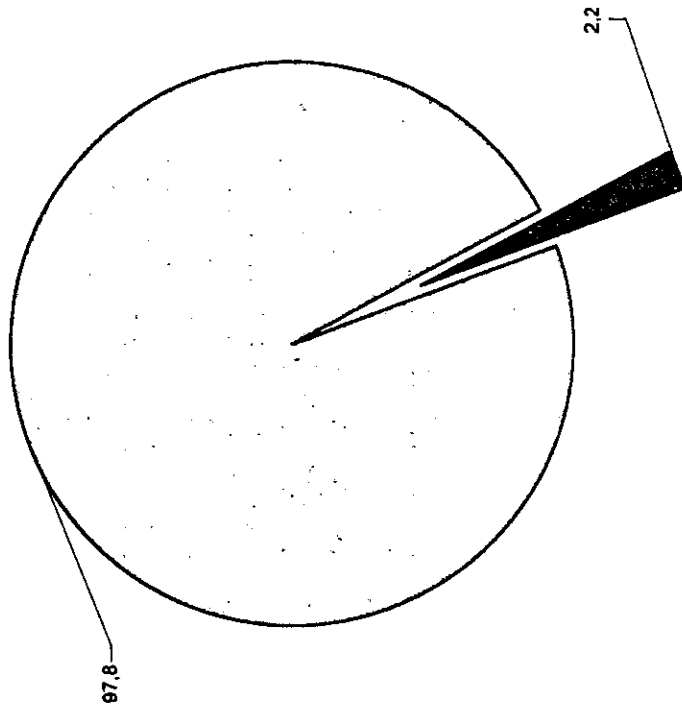
1. Los tumores de células de la granulosa tienen una prevalencia del 2.2% de todas las neoplasias ováricas.
2. Los tumores de células de la granulosa tipo adulto son más frecuentes que los de tipo juvenil.
3. La edad promedio de presentación de los tumores de células de la granulosa tipo adulto es de 47 años y los de tipo juvenil se presentan en la primera y segunda década de la vida. El signo más frecuentemente observado fue masa palpable, seguido de dolor abdominal y la asociación más frecuente fue masa palpable y sangrado.
4. No se registra ninguna muerte en un período de seguimiento de cuatro meses a cuatro años.
5. No existe evidencia de actividad tumoral en ninguno de los casos con seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. - Malmstöm Henric , Hogberg Thomas . Granulosa cell tumor of the ovary: Prognosticfactors and outcome. *Gynecol. Oncol* 52:50-55,1993.
2. - H. Young H. Robert, M.B., Dickersin .Richard G., M.D. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am. J. of Surgical Pathology*. 8(8), 1984.
3. - Fletcher Jonathan A., Zenon gibas and cols. Ovarian granulosa-stromal cell tumours are characterized by trisomy 12 *Am. J. of Pathol*. 138(3): 515-520, 1991.
4. - Miettinen Markku, M.D.and cols. Celular diferentiation in ovarian sex-cord-stromal and germ-cell tumors studied with antibodies to intermediate- filament proteins. *Am. J. of Surg. Pathol*. 9(9): 640-651, 1985.
5. - Jacobay F Alison. DNA content in juvenile granulosa cell of the ovary: A study of early and advanced- stage disease. *Ginecol. Oncol* 46:97-103, 1992.
6. - Kulman Blaustein's J. Robert. "Pathology of the female genital tract". 3a de. springer-verlag. New York berlin Heidelberg. 1989.
7. - Segal R,MD, DePetrillo A.D. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 56, 338-344,1995.
8. -Roush R. Gregory M.D.,El- Naggar Adel K M.D. Granulosa cell tumor of ovary: A clinicopathologic and flow citometric DNA analysis *Gynecol Oncol* 56, 430-434, 1995.
9. -Hines F. Jeffrey, M.D., Khalifa Mahmoud,M.D. Recurrent Granulosa cell tumor of ovary 37 years after initial diagnosis : A case report and review of the literature. *Gynecologic. Oncology*. 60,484 - 488, 1996.
- 10.-Evans T. Arthur T. and cols. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstetrics & Ginecol*. 55(2): 231-237,1980.
- 11.-Norris J. H. MD, Taylor B Herbert, MD Virilization associated with cystic granulosa tumors. *Obstet. And Gynecol* 34(5) 1969..
- 12.-Novak R. Edmund, M.D and cols. Feminizing gonadal stromal tumors (analysis of the granulosa-theca cell tumors of the ovarian tumor registry). *Obstetrics and gynecology* 38(5): 701-713. 1971.
- 13.- Rodgers E. Kathleen, Ph. D.,Marks F.Jaime. Follicle regulatory protein: A novel for granulosa cell cancer patients. *Gynecol oncol* 37, 381-387, 1990.
- 14.- Lappöhn E. Richard .M.D., Burger G. Henry M.D. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *The new england journal of medicine* 321 (12): 790-793. 1989.

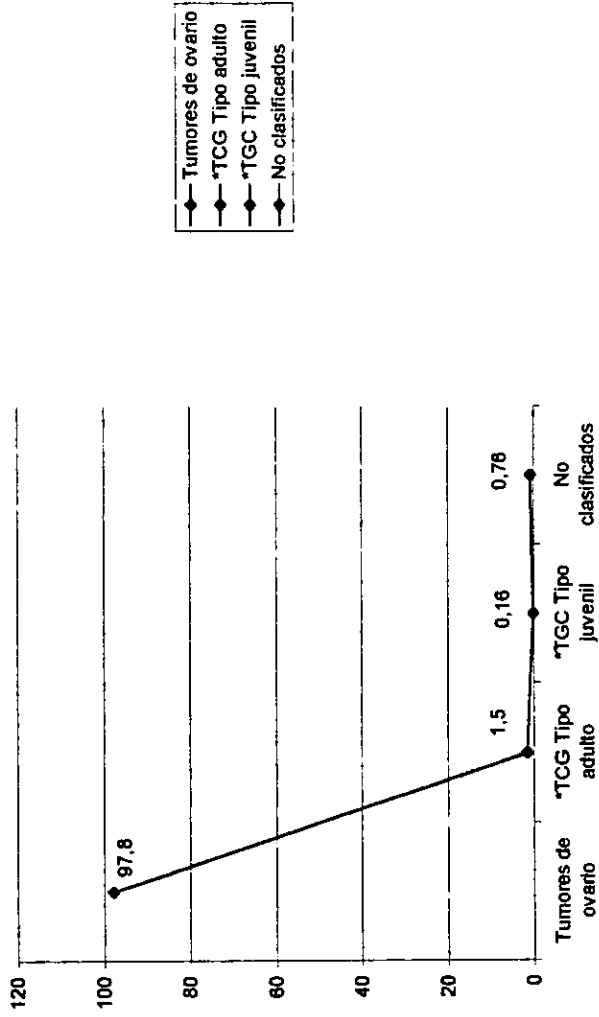
- 15.- Flemming Peer, Wellmann Axel, M.D. Monoclonal antibodies against inhibin represent key markers of adult granulosa cell tumors of the ovary even in their metastases. *Am. J. Of Sug. Pathol* 19(8): 927-933, 1995,
- 16.- Silverman A. Lawrence, MD, and Gitelman E. Stephen, MD. Immunoreactive inhibin, müllerian inhibitory substance, and activin as biochemical markers for juvenile granulosa cell tumors. *The Journal of Pediatrics* 129: 918 - 21, 1996.
- 17.- Rey A. Rodolfo, MD, Lhommé Catherine, MD. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alfa-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol*; 174: 958-65, 1996.
- 18.- Chadha S. MD, Rao R.B. MD. An immunohistochemical evaluation of androgen and progesterone receptors in ovarian tumors. *Hum Pathol* 24: 90-95 1993.
- 19.- Costa J. Michael, MD, DeRose B. Patricia MT(ASCP). Immunohistochemical phenotype of ovarian granulosa cell tumors: absence of epithelial membrana antigen has diagnostic value. *Hum Pathol* 25: 60-66 1994.
- 20.- Young H. Robert MB, Prat Jaime, MD, Scully E. Robert MD. Ovarian endometrioid carcinomas resembling sex cord- stromal tumors. A clinicopathological analysis of 13 cases. *Am. J. Surg. Pathol* 6: 513-522,1982.
- 21.- Nogales F. Francisco, MD, Concha Angel MD., Granulosa cell tumor of the ovary with diffuse true hepatic differentiation simulating stromal luteinización. *Am. J. Surg Pathol* 17(1): 85-90, 1993.
- 22.- Otis N Christopher, MD., Powell L. John, MD., Intermediate filamentous proteins in adult granulosa cell tumors. *Am J. Surg Pathol* 16(10): 962-968, 1992.
- 23.- Shen Yan, Mamers Pamela, Absence of previously reported G protein oncogene (gip2) in ovarian granulosa cell tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 4159-4161, 1996.
- 24.- Leung F.K.A. & Chan C.K.J. Immunohistochemical staining of ovarian granulosa cell tumors with MIC2 antibody. *Histopatology* 27, 388-390, 1995.
- 25.- Hitchcock L. Charles, Maj, Usaf,MC, MD. Flow cytometric analysis of granulosa tumors. *Cancer* 64 2127-2132,1989.

**Anexo I**  
**PREVALENCIA DE TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA EN PACIENTES DEL HOSPITAL**  
**DE GINECO OBSTETRICIA No. 3 DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

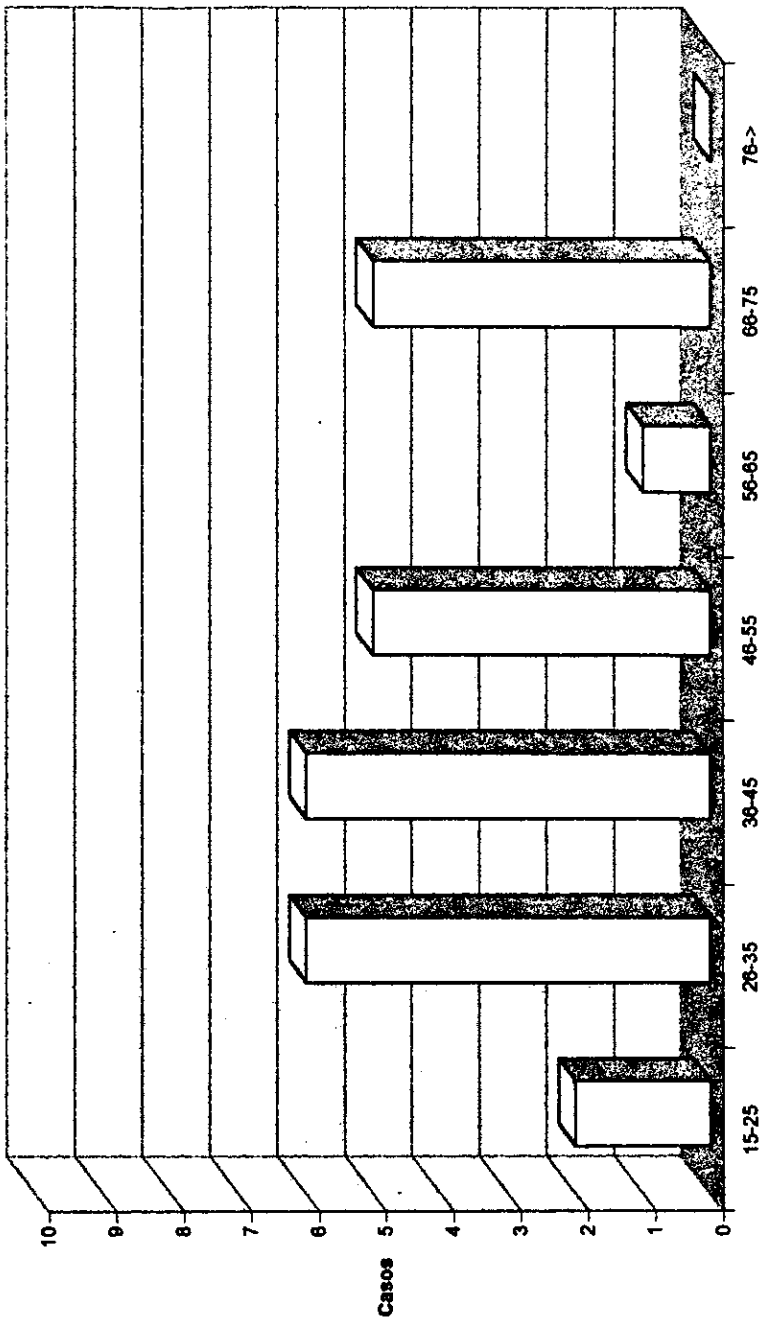


- Tumores de ovario
- Tumores de células de la granulosa

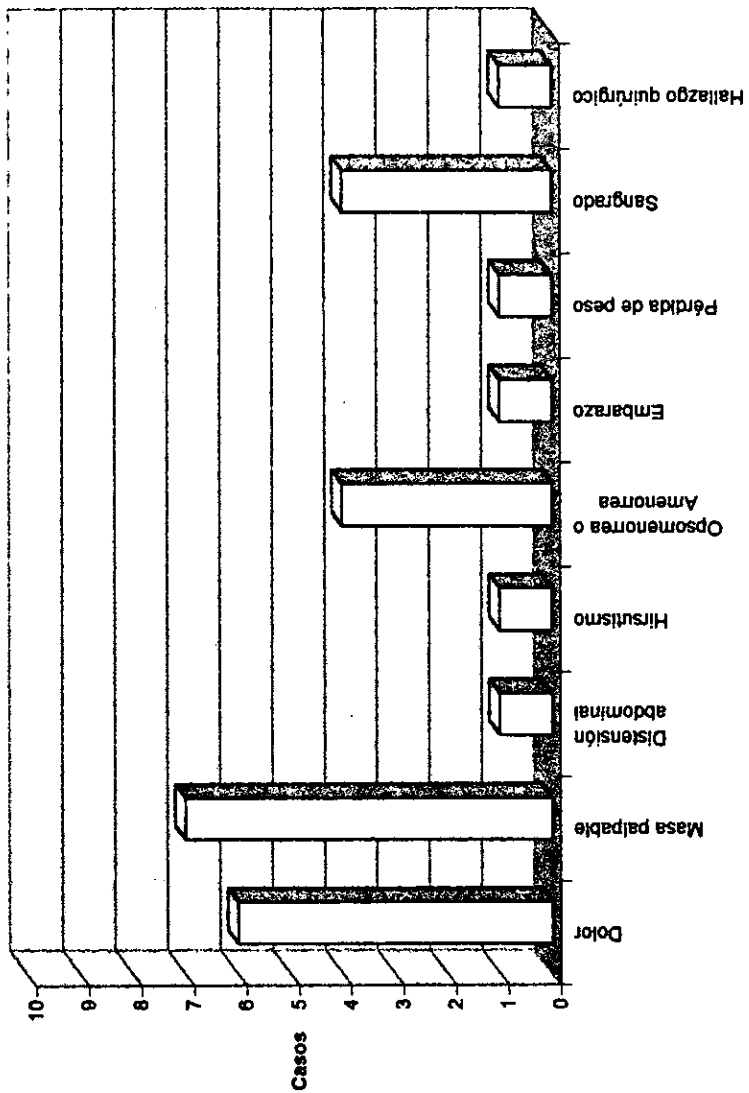
**Anexo II**  
**FRECUENCIA DE TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA TIPO ADULTO Y JUVENIL**



Anexo III  
EDAD DE PRESENTACIÓN DE TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA



**Anexo IV**  
**PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS EN PACIENTES CON TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA**





**Anexo V**  
**FRECUENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS EN PACIENTES CON TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA**

