

# Tumor ovárico de la granulosa: causa infrecuente de telarquia prematura

V. Tenorio Romojaró<sup>a</sup>, M. de Diego Suárez<sup>b</sup>, C. Sánchez Garre<sup>c</sup>,  
S. Uriz Urzainqui<sup>a</sup> y V. Marcos Salas<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. <sup>b</sup>Unidad de Cirugía Infantil. <sup>c</sup>Unidad de Endocrinología Infantil.  
Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

La telarquia prematura habitualmente corresponde a un proceso fisiológico, aunque en ocasiones excepcionales puede ser el primer signo de una pubertad precoz. Los tumores de células de la granulosa del ovario son muy infrecuentes en la infancia, provocando una pseudopubertad precoz en la mayoría de los pacientes prepuberales. Durante la adolescencia puede causar irregularidades menstruales, virilización y dolor abdominal. Son tumores de bajo grado de malignidad y el tratamiento quirúrgico suele resultar curativo si están limitados al ovario. Estadios más avanzados precisan poliquimioterapia, son difíciles de curar y presentan elevada mortalidad. Se presenta el caso de una niña de 16 meses con un tumor de células de la granulosa que se manifestó con telarquia prematura progresiva de un mes de evolución y que se resolvió de forma favorable tras la cirugía resectiva. Este caso indica que ante una telarquia prematura rápidamente evolutiva se deben buscar otros signos de desarrollo puberal, recordando los procesos tumorales dentro del diagnóstico diferencial.

## Palabras clave:

*Tumor de ovario. Tumor de células de la granulosa. Telarquia prematura. Seudopubertad precoz.*

## OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS: AN UNUSUAL CAUSE OF PRECOCIOUS THELARCHE

Precocious thelarche usually results from a physiological process but can sometimes be the first sign of precocious pseudopuberty. Ovarian granulosa cell tumors are highly unusual in childhood, appearing as precocious puberty in most prepubertal patients. During adolescence these tumors may cause menstrual irregularities, virilization and abdominal pain. Their malignancy is low and surgical treatment is usually curative if the tumors are limited to the ovaries. More advanced stages require chemotherapy, are difficult to cure and produce high mortality. We present the case of a 16-month-old girl with a granulosa

cell tumor who presented with progressive precocious thelarche over 1 month that was satisfactorily resolved after resective surgery. This case demonstrates that other causes of puberal development should be investigated when precocious thelarche with fast progression is observed, with special attention paid to tumoral disease in the differential diagnosis.

## Key words:

*Ovarian tumor. Granulosa cell tumor. Precocious thelarche. Precocious pseudopuberty.*

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de las masas ováricas en la infancia corresponden a quistes benignos o teratomas<sup>1,2</sup>. Los tumores ováricos representan sólo del 1 al 5% de los tumores infantiles<sup>3,4</sup>, son más frecuentes en edades prepuberales y el porcentaje de malignidad aumenta con la edad. Se dividen en tres grupos, según la clasificación de Robins: tumores del epitelio de superficie, tumores de células germinales y tumores de la estroma y de los cordones sexuales. El tipo histológico más frecuente es el derivado de las células germinales<sup>6</sup>, y de éstos, el teratoma quístico (40-75% de este grupo)<sup>5</sup>.

Los tumores de células de la granulosa constituyen el tipo más frecuente dentro del grupo derivado de la estroma ovárica y de los cordones sexuales, y sólo el 5% de los casos se presentan en edad prepuberal<sup>7</sup>. Prácticamente siempre presentan actividad hormonal, produciendo un adelanto del desarrollo sexual que puede facilitar el diagnóstico precoz<sup>4,8</sup>. Los tumores de células de la granulosa son tumores malignos de bajo grado, de manera que cuando se presentan limitados al ovario tienen un pronóstico excelente tras la tumorectomía. No obstante, si existe enfermedad diseminada debe asociarse tratamiento

**Correspondencia:** Dra. V. Tenorio Romojaró.  
Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa.  
Ctra. de Torrebonica, s/n. 08227 Terrassa. Barcelona. España.  
Correo electrónico: 36012vtr@comb.es, spediatria@csdt.es.

Recibido en enero de 2004.  
Aceptado para su publicación en julio de 2004.

citostático. La supervivencia global es elevada, aunque se han descrito recurrencias hasta 3 años después del tratamiento, las cuales están relacionadas con el estadio del tumor primario en el momento del diagnóstico<sup>8</sup>. La inhibina y la hormona antimülleriana se han descrito como útiles, no sólo en el diagnóstico sino también en el seguimiento de estos tumores<sup>4,9</sup>.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 16 meses, remitida por su pediatra al servicio de endocrinología de nuestro centro por presentar telarquia progresiva de un mes de evolución. No presentaba antecedentes familiares o personales de interés. En la exploración física (fig. 1) destacaban una somatometría en el percentil 90, el aumento del tamaño de las mamas y areolas con hiperpigmentación de ésta y una discreta hipertrofia de labios mayores y menores con flujo vaginal. Estadio de Tanner: S2, A1, P1. El abdomen se encontraba distendido y se palpaba una masa difícil de delimitar en el hemiabdomen inferior derecho. El resto de la exploración fue normal. En los análisis presentaba un hemograma y bioquímica normales y apareció una cifra de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH): 0,1 mU/ml (valores normales: 0,2-1,4 y 0,2-3,8, respectivamente), testosterona normal y 17- $\beta$ -estradiol de 935,7 pg/ml (valores normales < 36). La  $\beta$ -HCG (gonadotropina coriónica humana) y la  $\alpha$ -fetoproteína son normales. La inhibina B fue de 362 pg/ml (valor normal < 15) y la A, de 59 pg/ml (valor normal < 5). Se realizó una citología vaginal en la que apareció un epitelio escamoso con una estrogenización elevada. En la radiografía de codo se calculaba una edad ósea que correspondía aproximadamente a 21 meses.

En la ecografía ginecológica se observaba un útero de morfología puberal con endometrio de 4 mm y una tumoración sólida de 59 x 46 mm en fosa ilíaca derecha indicativa de masa ovárica. La tomografía computarizada (TC) abdominal mostró una masa pélvica de 7 x 5 x 6 cm que captaba contraste, compatible con tumoración sólida de origen ovárico. No se observaron adenopatías patológicas intraabdominales.

Durante la realización del estudio apareció sangrado vaginal. Con la sospecha diagnóstica de tumor ovárico funcionante, se practicó cirugía resectiva (fig. 2) consistente en anexectomía y salpinguectomía ipsilateral y biopsia de ganglios mesentéricos. El estudio anatomopatológico muestra células de la granulosa, derivadas de la estroma, así como algunas células germinales propias de un ovario inmaduro, y fue diagnosticado de tumores de células de la granulosa. No se encontró infiltración tumoral en las adenopatías biopsiadas ni en el lavado peritoneal.

La hemorragia vaginal persistió 2 días después de realizarse la intervención. En el estudio hormonal realizado tras la intervención los niveles tanto de LH como de FSH se mantenían todavía bajos como consecuencia de la su-



**Figura 1. A)** Telarquia con aumento de tamaño y pigmentación mamarios. **B)** Mamas pocas semanas después de la cirugía.



**Figura 2. A)** Tumor en ovario derecho. **B)** Ovario izquierdo.

presión previa (1 U/l), pero el 17- $\beta$ -estradiol y las inhibinas A y B presentaban valores normales. El resto de hormonas sexuales y marcadores tumorales fueron normales.

En las semanas siguientes, las mamas involucionaron de forma progresiva, así como la hipertrofia de labios y la secreción vaginal. Debido a la evolución benigna de este tipo de tumores en el estadio Ia, en el que fue diagnosticado, no precisó quimioterapia adyuvante, con correcta evolución hasta la fecha, a los 4 meses de haberse practicado la cirugía.

### DISCUSIÓN

Los tumores de células de la granulosa son muy infrecuentes en la infancia. La edad media de presentación es de 8-9 años<sup>4,8,10</sup>. La mayoría son activos desde el punto de vista hormonal y el 80-90% de las pacientes menores de 8 años tienen signos de pseudopubertad precoz isosexual<sup>7,11</sup>, que es el desarrollo de caracteres sexuales secundarios sin maduración de las gónadas ni secreción de gonadotropinas. Los niveles séricos de estradiol suelen estar aumentados, pero puede aparecer pseudopubertad con concentraciones normales o incluso disminuidas de estradiol. Esto podría deberse al cambio diurno de secreción de estradiol por las células de la granulosa<sup>12</sup>. A la exploración, se observa una

**TABLA 1. Estadificación del cáncer de ovario de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)**

Estadio	
I	Tumor limitado a los ovarios
Ia	Tumor limitado a un ovario; no ascitis; no tumor en la superficie; cápsula intacta
Ib	Tumor en ambos ovarios; no ascitis; no tumor en la superficie; cápsula intacta
Ic	Tumor limitado a uno o varios ovarios pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios; o con rotura de cápsula; o con ascitis con células malignas; o con lavado de líquido peritoneal positivo
Estadio	
II	Tumor en uno o ambos ovarios con extensión local pélvica
IIa	Extensión y/o metástasis en el útero y/o trompas
IIb	Extensión a otros tejidos pélvicos
IIc	Tumor IIa o IIb pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios; o con rotura de cápsula; o con ascitis con células malignas; o con lavado de líquido peritoneal positivo
Estadio	
III	Tumor que envuelve uno o ambos ovarios, implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o adenopatías inguinales o retroperitoneales positivas. Metástasis superficie hepática
IIIa	Tumor limitado a la pelvis, con adenopatías negativas pero con siembra peritoneal microscópica
IIIb	Tumor en uno o ambos ovarios con implantes peritoneales que no exceden los 2 cm de diámetro. Adenopatías negativas
IIIc	Implantes peritoneales mayores de 2 cm de diámetro y/o adenopatías retroperitoneales o inguinales positivas
IV	Tumor en uno o ambos ovarios con metástasis extraabdominales. Derrame pleural con citología positiva. Metástasis en parénquima hepático

aceleración de la talla y de la edad ósea, aparición de vello púbico en algunas ocasiones, sangrado vaginal y telarquia prematura rápidamente progresiva con hiperpigmentación y aumento del tamaño de pezón y la areola. En ocasiones, la telarquia puede ser el único signo de hiperestrogenismo<sup>4,7</sup>. Es importante su diferenciación de la telarquia precoz fisiológica que aparece antes de los 8 años de edad (pico a los 4-12 meses) y que se define como una telarquia con diámetro mamario  $\geq 3$  cm, que no suele superar el estadio II de Tanner, sin aumento ni hiperpigmentación de la areola ni los pezones y que no se acompaña de otros signos de desarrollo puberal<sup>13</sup>. La telarquia precoz fisiológica regresa de forma espontánea y completa cuando no alcanza los 5 cm en un tercio de los casos, el 50% permanecen sin variar y el 14% progresan a pubertad precoz verdadera. Así mismo hay que diferenciarla de la hipertrofia mamaria del recién nacido, consecuencia del aumento de estrógenos de origen placentario y que regresa en los primeros meses de vida.

Cuando los tumores de células de la granulosa aparecen en niñas posmenárrquicas pueden causar irregularida-

des menstruales y, raramente, virilización. Otros signos importantes son el aumento del perímetro abdominal, dolor y tumoración abdominal palpable. El 10% puede presentarse con cuadro de abdomen agudo por torsión de ovario<sup>1,4,5</sup>. En ocasiones también puede haber ascitis<sup>14</sup>.

Los niveles hormonales (estradiol elevado y gonadotropinas suprimidas) pueden ser útiles como control de respuesta al tratamiento, de diseminación y de posibles recurrencias. Sin embargo, el 30% de los tumores de células germinales no secretan hormonas esteroideas. En casi todos los pacientes, los niveles de inhibina y de hormona antimülleriana están elevados y vuelven a los valores normales tras la curación. Ambas se sintetizan en las células de la granulosa y presentan niveles muy bajos en edad prepuberal. La inhibina B comienza a detectarse en la pubertad e interviene en la síntesis de los folículos preovulatorios y la inhibina A aparece en la fase luteínica del ciclo ovulatorio cuando éste está bien establecido. La hormona antimülleriana se sintetiza a partir de la pubertad, interviniendo en la maduración del ovocito. Así, la inhibina B suele utilizarse principalmente como control de la efectividad del tratamiento y para detectar metástasis<sup>9</sup>.

En el momento del diagnóstico, los tumores de células germinales son bilaterales solamente en el 3%, generalmente están limitados al ovario, en un estadio Ia de la Internacional Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (tabla 1), con un diámetro medio de 12 cm, y pueden ser sólidos o quísticos, total o parcialmente. Microscópicamente el tumor es multinodular, con nódulos celulares difusos y macrofolículos rodeados de estroma. Estos macrofolículos (espacio folicular grande que contiene fluido mucinoso) son típicos de los tumores de células germinales infantiles a diferencia de los que aparece en la edad adulta que presenta microfolículos (cuerpos de Call-Exner)<sup>4,7</sup>. Un diagnóstico anatomopatológico preciso de los tumores infantiles es crucial, debido a su curso clínico benigno, evitando así terapias agresivas innecesarias.

El tratamiento primario de elección es quirúrgico. Se debe realizar siempre una estadificación posquirúrgica, ya que, por el momento, es la medida más valiosa para predecir la evolución y las medidas terapéuticas que se deben seguir. La estadificación debe incluir biopsia del ovario contralateral y citología de líquido peritoneal<sup>3,5,15</sup>. El estadio I puede ser tratado con salpingooforectomía unilateral (Ia) o bilateral (Ib) y las recurrencias son raras. También en los estadios IIa-b, el tratamiento consistente en histerectomía y salpingooforectomía, preferentemente unilateral, puede ser curativo<sup>8</sup>. Estadios más avanzados precisarán de poliquimioterapia tras la intervención o adyuvante. Los protocolos que incluyen derivados del platino son los que han conseguido una mayor supervivencia<sup>5,15,16</sup>. La radioterapia se suele reservar para el tratamiento de las recaídas o de los tumores refractarios<sup>17</sup>. Los controles clínicos, radiológicos y de los niveles de estrógenos y de inhibina son necesarios para el segui-

miento. No se han descrito recurrencias después de 3 años de haber recibido tratamiento, y éstas se encuentran relacionadas con el estadio del tumor primario en el momento del diagnóstico<sup>8</sup>. La supervivencia en el estadio Ia es del 83-98%, con una supervivencia global del 78-92%. Sin embargo, cuando existe diseminación en el momento del diagnóstico, el pronóstico empeora<sup>8</sup>. De ahí la importancia de una gran sospecha diagnóstica en este tumor tan poco frecuente y que puede dar síntomas tan confusos como una telarquia precoz, para obtener un diagnóstico y tratamiento precoces y mejorar así su pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Jiménez I, De Diego García EM, Trugeda Carrera S, Sandoval González F. Masas abdominales en la infancia. *Bol Pediatr* 2001;41:122-30.
2. Freud E, Golinsky D, Steinberg RM, Blumenfeld A, Yaniv I, Zer M. Ovarian Masses in Children. *Clin Pediatr* 1999;38:573-7.
3. Brown MF, McGeehin K, Ross AJ. Ovarian masses in children: A review of 91 cases of malignant and benign masses. *J Pediatr Surg* 1993;28:930-3.
4. Merras-Salmio L, Vettenranta K, Möttönen M, Heikinheimo M. Ovarian granulosa cell tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:145-56.
5. Gonzalo Alonso E, Merino Marcos I, Fdez-Teijeiro Álvarez A, Astigarraga Aguirre I, Navajas Gutiérrez A. Tumores ováricos en la infancia: a propósito de una revisión casuística. *An Esp Pediatr* 1998;49:491-4.
6. Malogolowkin MH, Mahour GH, Krailo M, Ortega JA. Germ cell tumors in infancy and childhood: A 45 year experience. *Pediatr Pathol* 1990;10:231-4.
7. Chemes HE. Tumores gonadales. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 898-909.
8. Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nihoul-Fekete C, Lemerle J. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: A clinical study of 15 cases. *J Clin Oncol* 1988;6:990-5.
9. Silverman LA, Gitelman SE. Immunoreactive inhibin, mullerian inhibitory substance and activin as biochemical markers for juvenile granulosa cell tumors. *J Pediatr* 1996;129:918-21.
10. Brown MF, McGeehin K, Ross AJ. Ovarian masses in children: A review of 91 cases of malignant and benign masses. *J Pediatr Surg* 1993;28:930-3.
11. Forest MG. Ovarian tumors in infancy, childhood and adolescence. En: Forest MG, editor. *Androgens in childhood*. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1989;19:197-213.
12. Eberlein WR, Bongiovanni AM, Jones IT, Yakvac WC. Ovarian tumors and cysts associated with sexual precocity: Report of 3 cases and review of literature. *J Pediatr* 1960;57:484-97.
13. Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arno J, Rodríguez-Arno MD. Pubertad Precoz. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002.
14. Cronje HA, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Granulosa and teca cell tumors in children: A report of 17 cases and literature review. *Obstret Gynecol Surv* 1998;53:240-7.
15. López Saiz A, Fenández MS, Segarra V, Costa E, Muro MD, García A, et al. Solid ovarian tumors in childhood. *Cir Pediatr* 1997;10:104-7.
16. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U. Juvenile granulose cell tumors of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997;65:447-52.
17. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulose cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-44.