

PUBERDADE PRECOCE ASSOCIADA A TUMOR DE CÉLULAS DA GRANULOSA, EM MENINA DE 3 ANOS: RELATO DE CASO

Filomena Aste da Silveira¹, João Alfredo Seixas², Ulisses Rodrigues Dias³ e Bernardo Teixeira Pentagna⁴

RESUMO

Introdução: Os tumores ovarianos são raros na infância, sendo mais freqüentes os de origem germinativa e que se apresentam clinicamente com dor abdominal aguda ou crônica e massa pélvica. Os tumores da granulosa perfazem 4% dos tumores ovarianos na criança e, por serem produtores de esteróides, manifestam-se mais comumente como puberdade precoce isossexual. **Relato de caso:** Menina de 3 anos de idade, apresentando desenvolvimento das mamas e pelos, assim como aumento abdominal. Presença de massa abdominal e elevação de estradiol. Foi realizado tratamento cirúrgico com resultado de tumor de células da granulosa. **Discussão:** Alguns marcadores tumorais podem ser encontrados dentro da normalidade, neste tipo de tumor o Ca 125 pode estar normal, visto que não é marcador de tumores da linhagem estromal ou de células germinativas. A alfafeto-proteína neste caso se encontrava acima dos valores normais. Sempre diante de puberdade precoce isossexual atentar para a possibilidade de tumor ovariano. **Conclusão:** No caso que apresentamos, o manejo endócrino e oncológico permitiram o diagnóstico precoce para o sucesso do tratamento.

Palavras-chave: Puberdade precoce, tumor do seio endodérmico, neoplasias ovarianas, tumor de células da granulosa.

¹ Professora Titular de Ginecologia e Obstetrícia do UNIFAA

² Professor de Ginecologia e Obstetrícia do UNIFAA

³ Professor de Histologia do UNIFAA

⁴ Professor de Clínica Cirúrgica do UNIFAA

PRECOCIOUS PUBERTY ASSOCIATED WITH GRANULOSA CELL TUMOR IN A 3 YEAR GIRL: CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: The ovarian tumors are rare during childhood, being more frequent the ones with germinative origin, that are presented as high or chronic abdominal pain and pelvic mass. The granulosa cell tumors represent 4% of ovarian tumors in children and, because it produces steroids, it manifests more commonly as isosexual precocious puberty. **Case report:** Three years old girl, presenting the development of breast and body hair, and also abdominal increase. Presence of abdominal mass and increased estradiol levels. It was made a surgical treatment, and the results were a granulosa cell tumor. **Discussion:** some tumor markers can be normal, in this kind of tumor Ca 125 can be normal, since it's not a marker for stromal lineage tumors or for germinative cells. The alfa fetoprotein in this case was above normal values. When it comes to isosexual precocious puberty, one should always be aware of the possibility of ovarian tumor. **Conclusion:** the case we presented, the endocrine and oncologic management underscore the need of a precocious diagnostic in order to have a successful treatment.

Keywords: Precocious puberty, endodermal sinus tumor, ovarian neoplasms, granulosa cell tumor.

INTRODUÇÃO

A puberdade precoce representa um processo biológico complexo de desenvolvimento sexual que pode ser afetado por fatores genéticos, nutricionais, do meio ambiente e fatores socioeconômicos. Na maioria dos casos de puberdade precoce, a etiologia é idiopática e do tipo central, GnRh dependente. Na puberdade precoce do tipo GnRh independente não observamos ativação prematura do eixo hipotálamo-hipofisário, a produção de estrogênios ocorre de forma independente e autônoma, na sua maioria observa-se tumores de ovário ou ativação da glândula suprarenal.

É importante lembrar que existe um grupo de meninas normais que iniciam sua puberdade de maneira precoce, mas a progressão é muito lenta ou podem apresentar posteriormente involução destes caracteres puberais. A este grupo denominamos de puberdade precoce não sustentada, neste caso não ocorre a repercussão sobre a idade óssea, menarca ou estatura final. Em meninas o primeiro sinal de manifestação da puberdade é marcado por um aumento na velocidade de crescimento, concomitante ao desenvolvimento mamário. A menarca ocorre em média dois anos

após início da puberdade (a idade média é 13 anos). O aparecimento de pelos pubianos e axilares é mais variável (PAULA; ZEN; CZEPIELEWSKI, 2005)

Os tumores ovarianos são lesões incomuns em crianças e de etiologia desconhecida, sua incidência aproximada estima-se em aproximadamente 2,6 casos por ano por 100.000 meninas e os tumores ovarianos malignos representam aproximadamente 1% de todos os cânceres infantis. Os tumores de células da granulosa correspondem a um grupo de tumores de estroma de cordão sexual produtor de estrogênio que representam aproximadamente 2% de todos os tumores de ovário. Está relacionado ao quadro de puberdade precoce do tipo periférica. Entre 2008 e 2012, houve apenas 451 casos confirmados histologicamente de tumores celulares de cordão-estromal em 18 estados dos EUA, 67% deles ocorrendo em pacientes caucasianos (KI et al., 2013; BÚS et al., 2017).

As massas anexiais em pacientes pré-menarca podem se manifestar de várias maneiras. A maioria dos pacientes apresenta sintomas inespecíficos, podem apresentar dor abdominal aguda e sinais de peritonite, que são difíceis de distinguir de apendicite aguda. Pacientes com lesões ovarianas que secretam hormônios podem apresentar puberdade precoce, masculinização ou sinais de distúrbios endócrinos. Alguns pacientes podem ter massas enormes, que podem causar obstruções ureterais, hidronefrose, frequência urinária ou dificuldade e obstrução intestinal. Tais pacientes normalmente são encaminhados com grandes massas palpáveis ou distensão abdominal (KI et al., 2013).

As incidências de distensão abdominal e massas palpáveis foram maiores em pacientes com tumores malignos do que em tumores benignos (5,9% versus 35,7%, 21,6% versus 35,7%) em estudo realizado. Ao contrário dos adultos, os tumores ovarianos de meninas pré-primárias geralmente se originam da linha celular germinativa e os tratamentos têm prognósticos relativamente bons mesmo quando os tumores são malignos (KI et al., 2013).

Os tumores de células de Granulosa em primeiro lugar foram descritos por Rokitansky em 1855. Esse tipo de tumor consiste em um grupo de tumores de estroma de cordão sexual produtor de estrogênio. Com base em características histológicas e idade de início, estes tumores são divididos em tipos adultos (95% dos casos) e juvenis (5% dos casos). Pseudo-puberdade precoce, sangramento vaginal e menstruação irregular são uma apresentação comum destes tumores associados a alterações hormonais (CALCATERRA et al., 2013; HASHEMIPOUR et al., 2010).

Os diagnósticos diferenciais neste caso incluem outras neoplasias de ovário secretoras de estrogênio em crianças, como os tumores de estroma do cordão sexual, como tumor de células da granulosa juvenil (JGCT), edema ovariano maciço (MOO) e tumores de células germinativas. Embora tecnicamente difícil, os métodos de tratamento minimizam o risco de infertilidade subsequente e ajudam a conservar todo o tecido ovariano normal possível para manter as funções reprodutiva e endócrina (KI et al., 2013; CHAURASIA et al., 2014).

Reportamos um caso de puberdade precoce isossexual em menina de 3 anos de idade devido a um tumor ovariano que representa uma etiologia rara de precocidade sexual.

RELATO DO CASO

Uma menina de apenas 3 anos foi levada pela mãe ao ambulatório de pediatria do Hospital Escola de Valença, pois a mesma percebeu que a filha estava “crescendo mais que as amigas”, e que as mamas começaram a desenvolver; observou também o aparecimento de pelos pubianos. Durante o exame físico, uma massa hipogástrica foi observada, associada ao desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Não havia queixa importante de dor pélvica. Foi solicitado parecer da ginecologia e exames de imagem e exames de sangue, foram realizados. Os marcadores tumorais na sua maioria estavam normais, com exceção da dosagem de alfa-feto proteína que se encontrava aumentada. A ultrassonografia demonstrou massa cística medindo 12cm em seu maior diâmetro. O exame clínico revelou presença de massa abdominal que mensurada desde o púbis mensurou 19 cm. Os pelos pubianos encontravam-se na escala 4 (estágios de Marshall e Tanner) (Figura 1).

Figura 1. Paciente apresentando massa abdominal e pelos pubianos na escala 4



As mamas também evidenciavam crescimento (Figura 2) De acordo com a categoria já referenciada, a mama foi classificada como Telarca M3.

Figura 2. Paciente apresentando Telarca M3



A avaliação endócrina revelou estradiol 78.0 pg/ml (normal até 20) e progesterona 2.900 pg/ml (normal até 126), testosterona 31.0 ng/ml (normal até 31), 17 hidroxiprogesterona 163,3 ng/ml (normal até 170) e níveis normais de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH). Apresentava um aumento da idade óssea, compatível com 6 anos de idade. Foram solicitados exames pré-operatórios e a paciente foi submetida a laparotomia exploradora para retirada da

massa tumoral. A cirurgia transcorreu sem intercorrências. A menor teve alta três dias após o procedimento. O exame anatomopatológico demonstrou se tratar de tumor de células da granulosa.

DISCUSSÃO

Tumores ovarianos são incomuns em pacientes pré-púberes e constituem causa rara de precocidade sexual. Causas de puberdade precoce isossexual periférica em meninas compreendem: cistos foliculares, tumores ovarianos ou de supra-renais produtores de estrogênios, exposição ao meio ambiente, a compostos contendo estrogênios, severo hipotireoidismo primário não tratado, Síndrome de McCune Albright e cistos ovarianos funcionais. Os casos de puberdade precoce associados a tumores ovarianos se desenvolvem de maneira uniforme. As alterações iniciais são pigmentação areolar e desenvolvimento mamário, seguido por secreção vaginal e sangramento uterino e por ultimo desenvolvimento dos pelos pubianos. Há aumento da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea. Estudos endocrinológicos revelam aumento de estrogênio e de progesterona (PAULA; ZEN; CZEPIELEWSKI, 2005).

As células tumorais são células da granulosa que parecem manter a capacidade de secreção dos esteróides de forma autônoma, sem a influência do LH e FSH, que se encontram supressos, ou do hCG que está baixo. O estímulo do LH e FSH nas células da teca e granulosa utiliza receptores de membrana associados à adenilciclase, cuja estimulação resulta em conversão da adenosina trifosfato intracelular a adenosina monofosfato (cAMP), que por sua vez se liga a uma subunidade regulatória da proteína quinase, a qual fosforila proteínas intracelulares importantes na esteroidogênese (BORGES et al., 2002).

O desenvolvimento rápido é sugestivo de tumor ovariano. No caso em questão, o que levou a mãe a procurar cuidados médicos foi a observação do rápido crescimento e aparecimento de mamas e pelos. O médico deve estar atento e proceder as investigações necessárias. Nos casos nos quais a paciente apresentar manifestações de hiper androgenismo, há de ser pensada a hipótese de tumor do estroma ovariano como androblastoma ou tumor das células de Sertoli-Leydig que pode ocorrer em qualquer idade, embora a idade media seja 25 anos (YONG; SCULLY, 1985).

CONCLUSÃO

Na prática clínica devemos estar atentos para a possibilidade de tumor ovariano, diante do aparecimento de puberdade isossexual em meninas. Não se pode esquecer também das causas de precocidade sexual heterogênea, mesmo sendo mais rara, onde a produção de androgênios é observada. A precocidade sexual periférica é condição rara na área de ginecologia e pediatria. Reportamos caso incomum de puberdade sexual periférica causado por tumor ovariano de células da granulosa. O rápido crescimento e o aparecimento de caracteres sexuais secundários observados pela sua mãe propiciaram o diagnóstico precoce.

No caso apresentado o seu manejo endócrino e cirúrgico propiciou a paciente o diagnóstico precoce e o adequado tratamento. O manejo oncológico ressalta a necessidade de estarmos atentos ao quadro clínico apresentado. Enfatizamos a necessidade de seguimento clínico e hormonal periódico a longo prazo nesses casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORGES, M. F. et al. Pseudo puberdade Precoce Causada Por Tumor de Células da Granulosa Juvenil. **Arq Bras Endocrinol Metab** v. 46, n. 2, 2002. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000200014>

BÚS, D. et al. Rare virilizing granulosa cell tumor in an adolescent. **Mol ClinOncol**. v. 6, n. 1: p. 88–90, 2017.

CALCATERRA, V. et al. Central Precocious Puberty and Granulosa Cell Ovarian Tumor in An 8-Year Old Female. **Pediatr Rep**. v. 5, n. 3, p. 50-52, 2013.

CHAURASIA, J. K. et al. Sclerosing stromal tumour of the ovary presenting as precocious puberty: a rare neoplasm. **BMJ Case Rep**. 2014; 2014: bcr2013201124.

HASHEMIPOUR, M. et al. Granulosa cell tumor in a six-year-old girl presented as precocious puberty. **J Res Med Sci**., v.15, n. 4, p. 240–242, 2010

KI, E. Y. et al. Clinico pathologic Review of Ovarian Masses in Korean Premenarchal Girls. **Int J Med Sci**., v. 10, n. 8, p. 1061–1067, 2013.

PAULA, L. C. P.; ZEN, V.L.; CZEPIELEWSKI, M. A. Puberdade Precoce Associada a Tumor Misto Ovariano (Células Germinativas-Estroma-Cordão Sexual): Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Manejo de Um Caso. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.**, v. 49 n. 5, 2005.

YONG, R. H.; SCULLY, R. E. Ovarian Sertolli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. **Am J Surg Pathol.**, v. 9, n. 543, 1985.