

TUMOR DE CÈL·LULES DE LA GRANULOSA DE L'ADULT

**Beatriu Domènech; Ana Isabel Olmo; Montserrat Salvadó; Laia Adalid;
Ramon Bosch**

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta; Tortosa

HISTÒRIA CLÍNICA:

Dona de 32 anys amb massa annexial esquerra sospitosa. Se'n's remet material procedent de rentat peritoneal, realitzat durant la salpingo-ooforectomia unilateral esquerra.

TROBALLES CITOLÒGIQUES:

Extensions citològiques amb fons hemàtic, constituïdes per abundant cel·lularitat epitelial atípica disposada majoritàriament en grups cohesius amb elevada densitat cel·lular i de manera aïllada, i puntualment formant estructures d'aspecte fol·licular. Es tracta d'una proliferació uniforme de cèl·lules petites, amb citoplasmes escassos, mal definits i nuclis amb irregularitats de la membrana nuclear, cromatina pàl·lida o finament granular, esclatxes intranuclears i nuclèol evident. Presència d'abundants eixos vasculars (Figura 1).

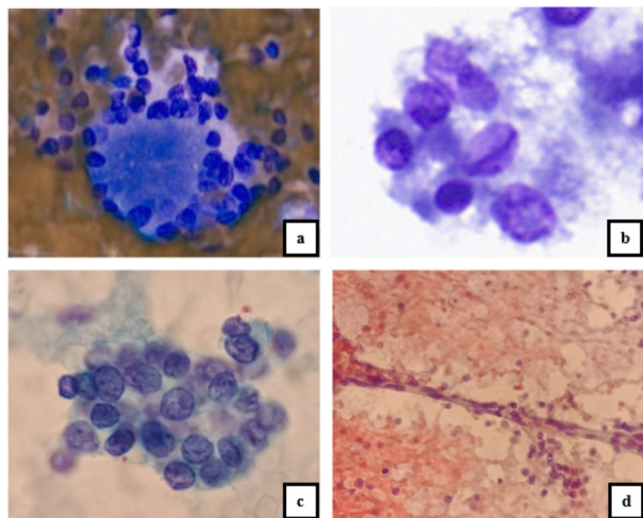


Figura 1. Troballes morfològiques (DQ): Cos de Call-Exner (a) i nuclis en gra de cafè (b). Troballes morfològiques (PAP): Microfol·licles (c) i estructura vascular (d).

Bloc cel·lular amb una idèntica proliferació cel·lular disposada majoritàriament formant nius i tràbecules, intercalades amb abundants estructures vasculars i material hialinitzant. Ocasionalment s'observen estructures de morfologia rosetoide/fol·licular amb material proteïnaci en el seu interior (Cossos de Call-Exner) (Figura 2).

L'estudi immunohistoquímic realitzat sobre el bloc cel·lular mostra positivitat per a FOXL2, inhibina i calretinina i negativitat per EMA, CK7, HMB45, PAX8, sinaptofisina i cromogranina.

DISCUSSIÓ:

Donades les troballes morfològiques i immunohistoquímiques, juntament amb les dades clíniques i les troballes a les tècniques d'imatge, el diagnòstic fou de tumor de cèl·lules de la granulosa de l'adult (TCGA).

El TCG representa l'1% de tots els tumors ovàrics i és el més comú dels tumors de cordons sexuals i de l'estroma ovàric (70%). Es considera una neoplàsia de baix grau, però es característica la recidiva molts anys després del diagnòstic inicial. Es descriuen dos subtipus: adult (95%) i juvenil, podent-se desenvolupar a qualsevol edat. El subtipus adult es presenta més habitualment en perimenopàusiques (pic entre 50 i 55), mentre que el juvenil sol aparèixer abans de la pubertat o en dones menors de 30 anys (1,2,3,4,5,6,7,8).

Es manifesta amb dolor abdominal, efectes estrogènics (un 70% són hormonalment actius) i sagnat uterí (per hiperplàsia endometrial). En un terç dels casos es produeix una hiperplàsia endometrial recurrent i, rarament, es descriu la presència de carcinoma endometrial tipus endometrioides. Un 10% dels pacients mostren efectes androgènics (especialment en tumors quístics) i hemoperitoneu per ruptura del tumor (1,2,3,6).

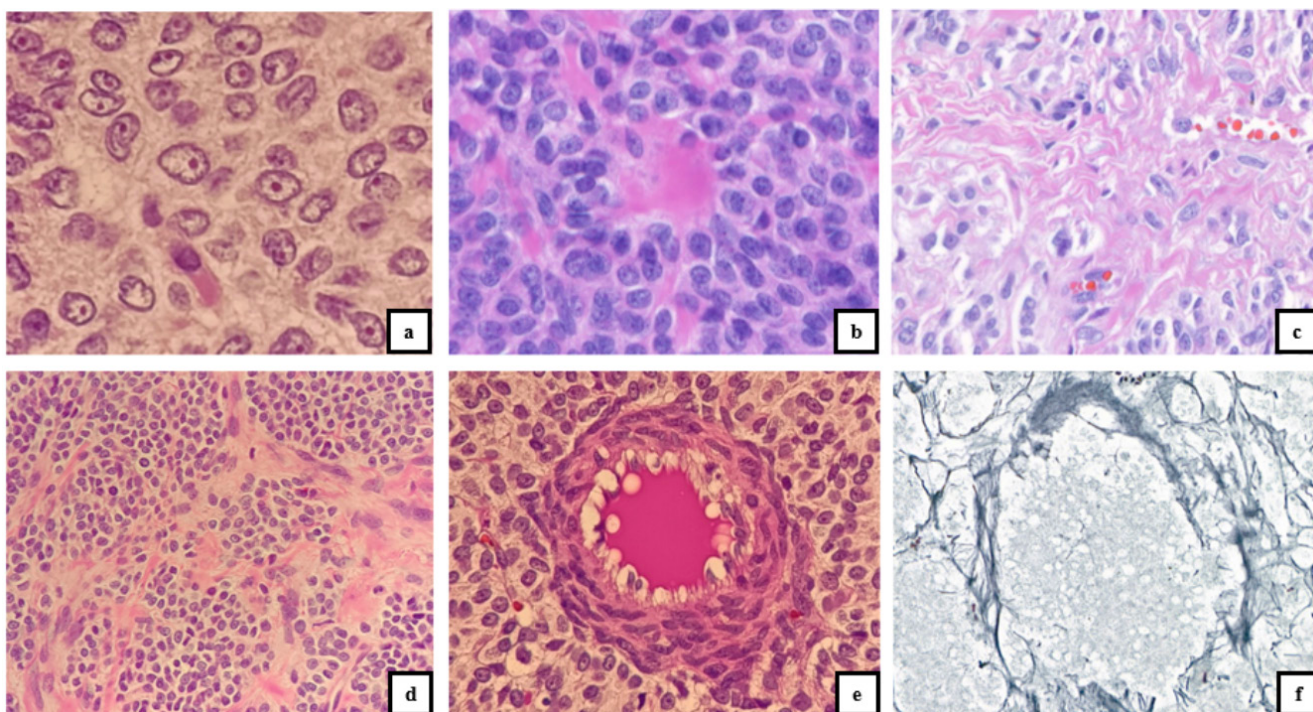


Figura 2. Troballes morfològiques HE: nuclis amb irregularitats de la membrana nuclear, cromatina pàl·lida, esclatxes i nuclèol evident (a). Cos de Call-Exner (b). Material hialinitzant (c). Abundants estructures vasculars (d,e). Tinció de reticulina de Jones (f)

La major part dels TCG són unilaterals, amb una mida mitjana de 10 cm. Macroscòpicament solen ser masses sòlides i quístiques (poden ser completament sòlids o rarament quístics). Les àrees sòlides són toves i de color groguenc a canyella (1,2,6,7).

En l'estudi citològic s'observa una població uniforme de cèl·lules petites, amb nuclis arrodonits o ovalats, amb cromatina pàl·lida, membrana nuclear irregular, esclatxes intranuclears (nuclis amb aspecte de gra de cafè), nuclèol evident i citoplasmes escassos (1,2,3,4,5,6,7,8). En els blocs cel·lulars i biòpsies s'aprecia una proliferació de cèl·lules de la granulosa, que poden créixer en varis patrons (poden aparèixer simultàniament): difús (mes comú), insular, trabecular, microfol·licular (cossos de Call-Exner) i menys freqüentment giriforme (disposició en ziga-zaga dels cordons), macrofol·licular, "watered silk" (files i cordons ondulats paral·lels), sarcomatoide i pseudopapil·lar. Aquestes cèl·lules poden aparèixer entremesclades amb una quantitat variable de fibroblasts i cèl·lules de la teca. També es pot apreciar material hialinitzant que es va intercalant entre els diferents patrons arquitecturals que conformen la neoplàsia. L'índex mitòtic sol ser molt baix. No és habitual, però es pot produir una transformació a tumors d'alt grau, amb marcada atípia citològica i elevat índex mitòtic (1,2,3,4,5,6,7).

La tinció de reticulina (Figura 2) posa de manifest les fibres de reticulina que envolten els nus tumorals, a

diferència del que succeeix amb els fibromes i tecomés en què la tinció envolta cèl·lules individuals (1,6).

Immunohistoquímicament (Figura 3), els TCGA es caracteritzen per la immunoexpressió de FOXL2 (més del 95% mostren mutacions somàtiques d'aquest gen), calretinina, inhibina (patró de distribució i intensitat variables, resultat negatiu no els descarta) i SF1 (el més sensible). Solen ser positius per RE, pancitoqueratina, CD99 i WT1 i pot haver-hi positivitat per SMA, desmina i CD10. CK7, cromogranina, sinaptofisina, PAX8 i EMA són típicament negatius (1,2,3,4,5,6,7,9).

El diagnòstic diferencial del TCGA (Taula 1) ha d'incloure: limfoma, melanoma (descartat amb IHQ), carcinomes pobrament diferenciats (primaris o metastàtics), tumors neuroendocrins (tumor carcinoide), carcinoma de cèl·lules petites tipus hipercalcèmic (CCPTH), tumor de Brenner i altres tumors dels cordons sexuals (2,4,5,6,8,9).

En aquest cas no ens vam plantejar el limfoma perquè la cel·lularitat es disposava sovint en grups cohesius. Els tumors que més freqüentment es diagnostiquen erròniament com a TCG són els carcinomes pobrament diferenciats, que presenten determinats trets no habituals en els TCG: bilateralitat, major atípia nuclear i elevat índex mitòtic (6). A més, els carcinomes generalment mostren immunopositivitat intensa i difusa per CK i EMA i negativitat per FOXL2, inhibina i calretinina (4,5).

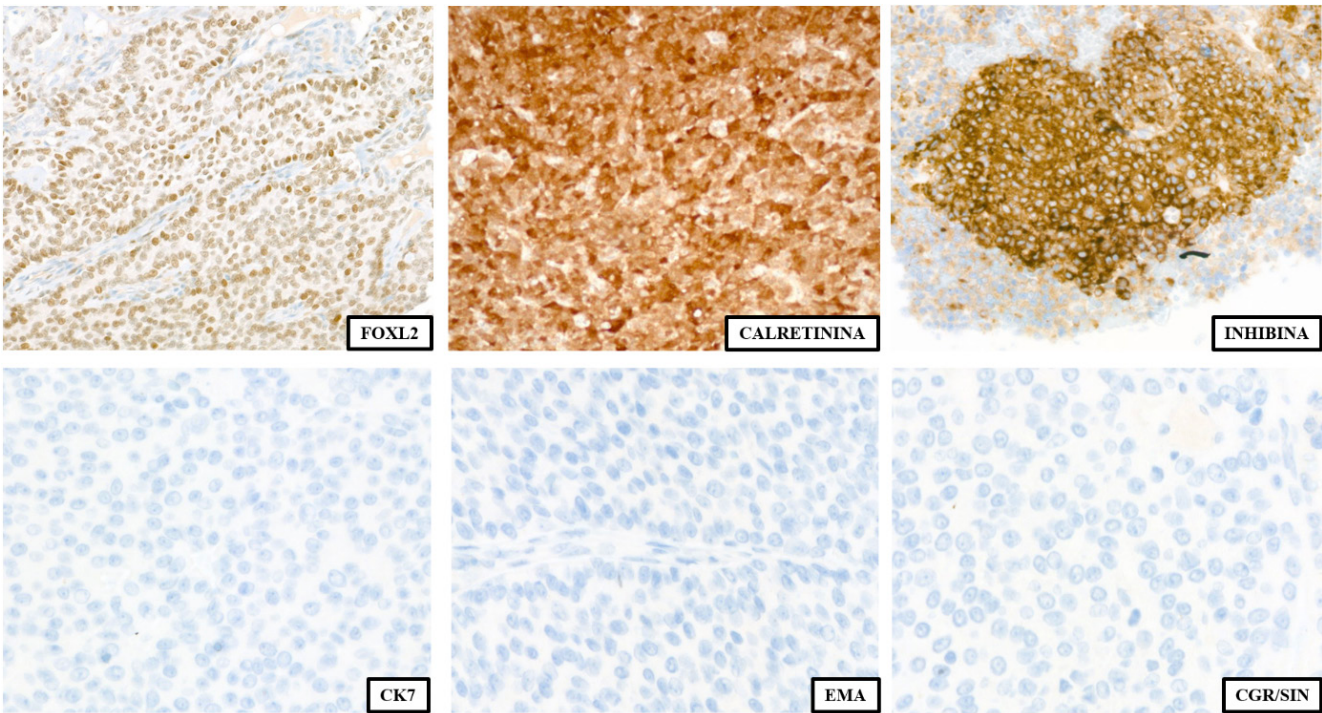


Figura 3. Estudi immunohistoquímic.

Diagnòstic diferencial								
	FOXL2	CR	CK	EMA	LCA	CD99	CGR/SIN	SMARCA4
Tumor de cèl·lules de la granulosa	+	+	Alguns cops +	-	-	+	-	Intacte
Carcinomes pobrament diferenciats	-	-	+	+	-	-	-	Intacte (rarament pèrdua)
Tumor carcinoide	-	-	+	+	-	-	+	
Limfoma	-	-	-	-	+	Alguns cops +	-	
Carcinoma de cèl·lules petites, tipus hipercalcèmic	-	Alguns cops +	Alguns cops +	Alguns cops +	-	Alguns cops +	Alguns cops +	Pèrdua

Taula 1. DX Diferencial.

En els tumors neuroendocrins, els nuclis acostumen a ser més hiper cromàtics, amb cromatina en sal i pebre, i els del TCGA més vesiculars. La IHQ és molt útil en aquest diagnòstic diferencial, ja que els tumors neuroendocrins són positius per cromogranina i sinaptofisina i negatius per FOXL2, inhibina i calretinina i els TCGA mostren una immunoexpressió inversa (4,5,9).

Els CCPTH es presenten en dones premenopàusiques i freqüentment amb hipercalcèmia. A diferència d'aquests, les cèl·lules dels TCGA tenen una disposició més regular i nuclis més pàl·lids amb esclatxes i quasi en

la seva totalitat no presenten característiques nuclears altament malignes i l'elevada taxa mitòtica present en els CCPTH. Aquests darrers no solen expressar FOXL2 i inhibina i són positius per citoqueratina i predominantment per EMA. S'observa una pèrdua d'expressió de SMARCA4 (5,6).

El tumor de Brenner habitualment es presenta en gent més jove i tot i que ocasionalment s'observen esclatxes, la cel·lularitat es disposa en plaques amb un patró en rusc d'abella. Presenta immunopositivitat per CK7, p63 i GATA3 (els TCG són negatius per CK) (2,5).

Altres tumors dels cordons sexuals, com el tumor de cèl·lules de Sertoli-Leydig i el tumor de cordons sexuals amb patró tubular, comparteixen trets morfològics i immunohistoquímics amb els TCG (2,5,6). Aproximadament un 98% dels tumors de cèl·lules de Sertoli-Leydig presenten una mutació en el gen DICER1 (5,6), són més freqüents en dones joves i solen tenir efectes hormonals androgènics; mentre que els TCG es donen majoritàriament en dones perimenopàusiques i quasi sempre tenen efectes estrogènics. El tumor dels cordons sexuals de patró tubular es pot presentar a qualsevol edat i fins a un 30% dels casos està associat a la síndrome de Peutz-Jeghers (5,6). ■

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>
2. Cibas ES, Ducatman B. Cibas and Ducatman's Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 6th ed. Elsevier; 2025.
3. Shamsudeen S, Dunton CJ. Granulosa Theca Cell Tumors of the Ovary. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
4. Machado I, Martínez Ciarpaglini C, Nieto Morales G, Mata Cano D, Alfonso Ballester R, Muñoz Sornosa E, Ferrandez A. Tumor de células de la granulosa extrovarico con mutación FOXL2. Diagnóstico diferencial morfológico e inmunohistoquímico. Rev Esp Patol. 2020; 53(2):121-125
5. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. 6th edition. Elsevier; 2022
6. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. Pathology. 2018; 50(1):5-15
7. Sharma P, Singh V, Mishra N, Gopinath M, Gupta P. Primary retroperitoneal extraovarian granulosa cell tumor. Autops Case Rep. 2022; 12:1-6
8. Hanley K Z, Mosunjac MB. Practical Review of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. Surgical Pathology. 2019; 12:587-620
9. McCluggage WG, Stewart CJR, Iacobelli J, Soma A, Cho KR, Heatley MK, Boyde A, Clarke BA. Microscopic extraovarian sex cord proliferations: an undescribed phenomenon. Histopathology 2015; 66:555-564