

TUMOR DE CÉLULAS DA GRANULOSA E GRAVIDEZ

ANA PAULA MACHADO, MARINA MOUCHO, JOANNE LOPES, ISABEL CAMPOS, BELMIRO PATRÍCIO
Serviços de Obstetrícia e de Anatomia Patológica. Hospital de S. João. Porto

RESUMO/SUMMARY

A associação de tumor do ovário e gravidez é uma situação rara e grave, cujo desfecho é incerto já que pode interferir com a evolução da gestação. Os autores descrevem um caso de tumor de células da granulosa do tipo juvenil, de grande volume, diagnosticado em ecografia de rotina às 33 semanas de gestação, cujas únicas manifestações clínicas foram dor no flanco esquerdo, náuseas e vômitos às 35 semanas, interpretadas como devidas a torção do pedículo tumoral.

Palavras chave: Tumor da granulosa; gravidez; achado ocasional

GRANULOSA CELL TUMOR AND PREGNANCY

Ovary tumor and pregnancy is a rare and serious condition with an unexpected outcome as it can interfere with the course of pregnancy. The authors report a case of a large juvenile granulosa cell tumor diagnosed at 33 weeks of pregnancy during a routine ultrasonographic examination. Pain, nausea and vomiting at the 35th week brought the suspicion of torsion.

Key words: Granulosa cell tumor; pregnancy; casual diagnosis

INTRODUÇÃO

Na vigilância obstétrica de rotina o exame ecográfico tem cada vez mais um papel preponderante. Fundamentalmente orientado para a avaliação fetal, detecta por vezes patologia pélvica associada, muitas vezes assintomática, como é o caso das massas anexiais.

As neoformações anexiais relacionadas com a gravidez, nomeadamente corpo amarelo e cistos tecaluteínicos desaparecem espontaneamente até às 16 semanas¹. Se persistem após as 20 semanas levantam problemas quanto à sua orientação e também quanto à orientação da própria gravidez, podendo ser necessária a sua exérese, preferencialmente efectuada no segundo trimestre¹.

A prevalência das neoplasias malignas do ovário na gravidez é baixa, o que está de acordo com a faixa etária considerada. É importante ter em atenção que uma massa tumoral do ovário, mesmo benigna, pode comportar riscos

acrescidos para a evolução normal da gravidez, particularmente a ameaça de parto pré-termo.

CASO CLÍNICO

MJCP, 21 anos, casada, natural e residente em Paços de Ferreira, grávida de 35 semanas, foi internada no Serviço de Obstetrícia em 25/05/2000 por tumefacção abdominal volumosa, dor no flanco esquerdo, náuseas e vômitos.

Tratava-se de uma primigesta, com antecedentes de hipotireoidismo medicado com levotiroxina até aos 20 anos, tendo interrompido a medicação por se encontrar compensada. A gravidez foi vigiada pelo seu médico de família, tendo evoluído sem intercorrências até às 33 semanas, altura em que a ecografia obstétrica de rotina detectou a presença de volumosa formação complexa no flanco esquerdo e hipogastro, com 152x105x132 mm, de conteúdo heterogéneo, com abundante componente sólido

e algumas formações císticas, sem evidência de ascite. Às 35 semanas referiu quadro algíco intenso no flanco esquerdo, sem irradiação, acompanhado de náuseas e vômitos, que motivaram internamento. Com repouso e analgesia melhorou da sintomatologia, tendo o quadro sido interpretado como torção do pedículo tumoral. As análises de rotina feitas não evidenciaram alterações. A ecografia pélvica confirmou a presença da referida tumefacção com 171x132 mm, heterogênea, multiloculada (Figura 1), com suspeita de neovascularização (Figura 2). O feto apresentava um crescimento harmonioso compatível com as 35 semanas, não se observando anomalias. A quantidade de líquido amniótico foi considerada normal. A placenta, de maturação de grau 2, tinha uma implantação lateral esquerda. O Índice de Resistência na artéria umbilical era de 0,48.



Fig. 1 – Volumosa massa anexial de conteúdo heterogêneo (sólido e cístico)

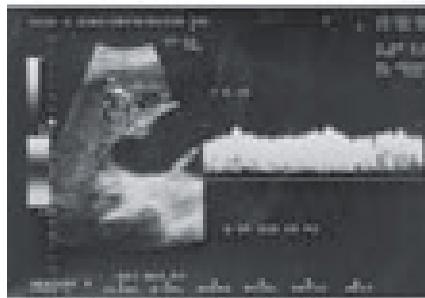


Fig. 2 – Índice de Resistência compatível com neovascularização

Para melhor esclarecimento realizou uma ressonância magnética nuclear abdominopélvica que evidenciou uma volumosa formação ovoide ocupando grande parte da metade esquerda do abdômen, com diâmetro de 220x170x120 mm, contornos externos regulares, componentes sólidos na metade superior e císticos, com alguns finos septos, provavelmente na dependência do anexo esquerdo. Não apresentava ascite nem indícios de depósitos secundários.

Às 37 semanas de gestação foi submetida a cesariana electiva com extração de feto vivo, do sexo masculino, com 2740 g de peso e Índice de Apgar 8/9 ao 1º e ao 5º minutos, respectivamente. Procedeu-se à exploração da cavidade peritoneal, observando-se uma tumefacção com

cerca de 200x150 mm na dependência do ovário esquerdo, com áreas sólidas e císticas, algumas das quais de aspecto hemorrágico. O anexo direito aparentava características macroscópicas normais. Não se observaram alterações nos restantes órgãos abdominopélvicos. Foi efectuada a anexectomia esquerda, tendo o exame extemporâneo revelado a presença de tumor com características sugestivas de tumor do estroma gonadal – tumor de células da granulosa (Figura 3).

O pós-operatório evoluiu sem intercorrências tendo a puérpera tido alta ao quarto dia, clinicamente bem.

O exame histológico definitivo revelou tratar-se de um tumor de células da granulosa de tipo juvenil (Figura 4), com áreas de necrose hemorrágica provavelmente decorrentes de isquemia, tendo o estudo imunocitoquímico revelado células neoplásicas com expressão difusa de vimentina, proteína S-100, a-actina e ausência de expressão de AE1/AE3 e EMA. O exame citológico do lavado peritoneal revelou-se negativo para células malignas. A placenta não revelou alterações valorizáveis.

A doente foi orientada para a Consulta de Ginecologia, onde se mantém em vigilância clínica.

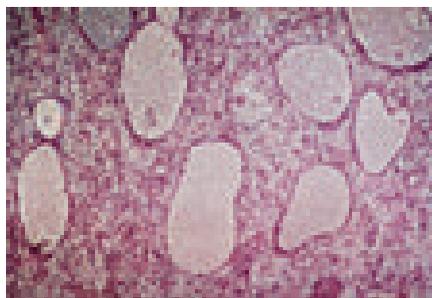


Fig. 3 – Tumor de células da granulosa juvenil: neoplasia de padrão predominantemente sólido com formação focal de folículos



Fig. 4 - Tumor de células da granulosa juvenil: os folículos são de dimensões variáveis, contendo material basófilo

DISCUSSÃO

Os tumores ováricos do estroma-cordões sexuais representam aproximadamente 5% de todas as neoplasias do ovário e destes os mais comuns são os tumores das células da granulosa e teca² (Quadro I). Geralmente a doença está associada a estimulações hormonais, verificando-se um aumento da sua prevalência em mulheres submetidas a tratamentos de infertilidade³. O estadiamento dos tumores

Quadro I – Classificação dos tumores ováricos do estroma-cordões sexuais segundo a Organização Mundial de Saúde

A- Células do estroma da granulosa
1- Células da granulosa
2- Tecoma-fibroma
B- Androblastomas; Tumor de células de Sertoli-Leydig
1- Bem diferenciado (Adenoma de Pick, Tumor de células de Sertoli)
2- Moderadamente diferenciado
3- Mal diferenciado
4- Com elementos heterólogos
C- Tumor de células lipídicas
D- Ginandroblastoma
E- Não classificável

de células da granulosa faz-se segundo a classificação de FIGO⁴ (Quadro II), apresentando-se a maior parte no estágio I². Estão descritos dois subtipos histopatológicos do tumor de células da granulosa: a forma adulta e a forma juvenil. A primeira, mais frequente, cerca de 95% dos casos, ocorre habitualmente em mulheres em menopausa, com uma média de idade de 55 anos⁴. Este é o tumor do ovário que origina maior estimulação estrogénica, com grande frequência de hiperplasia e adenocarcinoma do endométrio, habitualmente bem diferenciado^{4,5}. A forma juvenil corresponde a menos de 5% dos tumores de células da granulosa, é frequentemente unilateral e ocorre nas primeiras três décadas de vida, sendo, no entanto, a sua prevalência mais elevada nas idades pré-púberes^{4,6}. Tipicamente estas crianças apresentam precocidade sexual, com desenvolvimento mamário, seguido por pilosidade púbica e axilar, desenvolvimento dos órgãos sexuais internos e externos e sangramento uterino irregular^{4,6}. Pode também haver aumento do volume da tireoide⁴. Quando o tumor surge após a puberdade a dor, distensão abdominal e irregularidades menstruais são os sintomas mais proeminentes. Queixas abdominais agudas, por rotura tumoral com hemoperitoneu ou torção, surgem em 15% dos casos. O tumor pode ter grandes dimensões, uma aparência lobulada, sólida amarelo-acinzentado e cística, uni ou multilocular, eventualmente com fluido hemorrágico e que muitas vezes se assemelha a cistadenoma ou cistadenocarcinoma mucinoso⁴. Histologicamente, o componente tecomatoso é comum e o citoplasma é abundante. As mitoses podem ser numerosas e os núcleos são escuros, mas não têm a aparência de grão de café típica das formas adultas do tumor⁴. Apesar de parecerem menos bem diferenciados

Quadro II - Estadiamento da FIGO para o Carcinoma Primitivo do Ovário

Estádio I – Crescimento limitado aos ovários
Ia - Crescimento limitado a um ovário; ascite sem células malignas; superfícies externas sem tumor; cápsula intacta
Ib - Crescimento limitado a ambos ovários; ascite sem células malignas; superfícies externas sem tumor; cápsulas intactas
Ic - Tumor no estadio Ia ou Ib mas com tumor na superfície de um ou ambos ovários; ou com rotura da cápsula; ou com ascite com células malignas ou com lavado peritoneal positivo
Estádio II - Tumor em um ou ambos ovários com extensão pélvica
IIa - Extensão e/ou metástases para o útero e/ou trompas
IIb - Extensão para outros tecidos pélvicos
IIc - Tumor no estadio IIa ou IIb mas com tumor na superfície de um ou ambos ovários; ou com rotura da cápsula; ou com ascite com células malignas ou com lavado peritoneal positivo
Estádio III - Tumor que atinge um ou ambos os ovários, com implantes peritoneais fora da pelve e/ou gânglios retroperitoneais ou inguinais; metástases hepáticas superficiais; tumor limitado à pelve mas com extensão ao epiplon ou ao intestino delgado confirmada histologicamente
IIIa - Tumor aparentemente limitado à pelve, sem gânglios invadidos mas com atingimento das superfícies peritoneais parietais confirmado histologicamente
IIIb - Tumor em um ou ambos os ovários; implantes nas superfícies peritoneais parietais <2cm; sem gânglios invadidos
IIIc - Implantes abdominais com 2cm e/ou gânglios retroperitoneais ou inguinais invadidos
Estádio IV - Tumor em um ou ambos os ovários com metástases à distância; derrame pleural com células malignas; metástases parenquimatosas hepáticas

do que a forma adulta, a taxa de cura é muito elevada^{4,6}. A disseminação extraovárica do tumor é encontrada em cerca de 2% dos casos e geralmente está confinada à pelve.

A inibina, glicoproteína segregada pelas células da granulosa durante o ciclo menstrual e gravidez, foi sugerida como marcador tumoral, essencialmente nos tumores da forma adulta^{4,8}.

O tratamento cirúrgico é baseado no estadio do tumor e na idade da paciente². Na pré-menarca e na idade reprodutiva, dado que o tumor se encontra com grande

frequência no estágio I, com excelente prognóstico, uma salpingo-ooforectomia unilateral é geralmente curativa^{2,4}. O papel de terapêuticas adjuvantes não está demonstrado no estágio I^{2,4}.

Nos estádios II e III ou nos tumores recorrentes, está preconizada a realização de histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, com citorredução tumoral em áreas suspeitas⁷, usando, no pós-operatório, poliquimioterapia adjuvante, em regimes com VAC (Vincristina, Adriamicina e Ciclofosfamida), ou PAC (Cisplatina Adriamicina e Ciclofosfamida)⁴.

Na paciente em idade reprodutiva, se é realizada apenas ooforectomia unilateral deve ser efectuada curetagem uterina fraccionada, no mesmo tempo cirúrgico que a laparotomia, para excluir a possibilidade de adenocarcinoma do endométrio⁷.

A patologia tumoral raramente é diagnosticada na gravidez, mas com a utilização da ecografia obstétrica de rotina, cada vez mais são detectadas massas anexiais que cursam de forma assintomática. A incidência média de massa anexial na gravidez é de 1 em 1000 partos, variando segundo os autores entre 1 em 273 a 1 em 2489 partos⁹.

O carcinoma do ovário é o segundo tumor ginecológico mais frequentemente encontrado na gravidez, apenas ultrapassado pelo carcinoma do colo uterino⁹. Apenas 2-5% das massas anexiais na gravidez são malignas, estando de acordo com a baixa prevalência desta doença na faixa etária reprodutiva⁹.

Os tumores mais frequentes são os de células germinativas (45%), seguidos pelos de células epiteliais (37,5%) e dos de células do estroma-cordões sexuais (10%)⁹. Estes tumores são frequentemente assintomáticos sendo detectados em exames de rotina, mas podem apresentar variados sintomas, sendo a dor a queixa mais vezes referida, quer por torção, rotura ou hemorragia⁹. Durante a gravidez o risco de aparecimento destas complicações é mais elevado⁹.

O comportamento biológico dos tumores do estroma-cordões sexuais diagnosticados durante a gravidez é semelhante ao das não grávidas⁹.

A orientação terapêutica destas massas depende do tempo de gestação e da possibilidade de ocorrerem complicações com elas associadas, e no caso de malignidade, do estadio do tumor. Se é detectada uma massa unilateral, unilocular, móvel e menor que 6 cm, recomenda-se a vigilância clínica. Se há suspeita clínica de torção, rotura ou hemorragia deve ser efectuada uma intervenção cirúrgica imediata. Se é observada uma massa com mais de 6 cm, sólida, bilateral ou que persiste no segundo trimestre, preconiza-se a realização de

laparotomia⁹.

O momento indicado para a exploração cirúrgica de uma massa anexial na gravidez é às 16-18 semanas, quer pelo risco de abortamento ser mais reduzido pela gravidez já não ser dependente do corpo amarelo, quer por muitos cistos fisiológicos já terem desaparecido^{1,9}. No entanto, em qualquer idade gestacional pode ser necessária a intervenção.

A incisão mediana infraumbilical é a mais apropriada porque origina uma manipulação uterina mínima, já que o pedículo ovárico é habitualmente longo. O ovário contralateral deve ser cuidadosamente examinado⁹.

A cirurgia conservadora, ooforectomia unilateral, só é recomendada no estágio Ia^{7,9}. O estadiamento cirúrgico deve ser efectuada em todos os casos de doença não avançada e a extensão da citorredução tem de ser individualizada com base no desejo de preservação da fertilidade, estágio da doença e viabilidade fetal. Pode ser necessária a remoção do útero gravídico se a situação materna o justificar⁹.

No presente caso clínico, visto a massa anexial só ter sido detectada muito tardiamente na gravidez e a suspeita de torção do pedículo tumoral não ter obrigado a efectuar uma laparotomia exploradora, a realização de cesariana electiva às 37 semanas foi a opção considerada melhor em termos de benefício e risco quer materno quer fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. PLATEK DN, HENDERSON CE, GOLDBERG GL: The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1236-1240
2. DEVITTA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA: *Cancer – Principles and Practice of Oncology: Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma*. Philadelphia – New York, Lippincott – Raven 1997
3. WILLEMSEN W, KRUITWAGEN R, BASTIAANS B, HANSELAAR T, ROLLAND R: Ovarian stimulation and granulosa cell tumor. *Lancet* 1993; 341:986
4. DISAIA PJ, CREASMAN WT: *Clinical Gynecologic Oncology: Germ Cell, Stromal and Others Ovarian Tumors*. Missouri, Mosby 1997
5. MALMSTRÖM H, HÖGBERG T, RISBERG B, SIMONSEN E: Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 50-55
6. SCULLY RE, YOUNG RH, CLEMENT PB: *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the ovary, maldeveloped gonads fallopian tube and broad ligament*. Armed Forces Institute of Pathology 1998
7. GERSHENSON D: Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S62-S72
8. JOBLING T, MAMERS P, HEALY D et al: A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 285-289
9. BOULAY R, PODCZASKI E: *Cancer Complicating Pregnancy: Ovarian Cancer Complicating Pregnancy*. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1998; 25: 285-399