

Tumor de Células da Granulosa Juvenil - Relato de Caso em Atenção Primária-

Jocinei Santos de Arruda *, Eduardo Simon **, Anelise Olmos Grings ***, Maria
Claudia Morais Mano ***, Tatiana Laufer da Silva ***.

Resumo:

Os autores relatam o caso de uma criança de 2 anos e 4 meses com queixas ginecológicas (secreção vaginal branca), dor abdominal difusa e pseudopuberdade precoce (telarca). Iniciada investigação em Unidade de Saúde PSF de Porto Alegre, sendo referenciada ao nível secundário onde foi diagnosticada neoplasia ovariana (Tumor de Células da Granulosa Juvenil).

Palavras - chave:

Tumor de Células da Granulosa Juvenil, Atenção Primária a Saúde, pseudopuberdade precoce.

Abstract:

The authors given an account of children of 2 years and 4 months with gynaecology complaints (white vaginal secretion), diffuse abdominal pain and early pseudo-puberty. Beginning investigation in Unity of Health Care PSF of Porto Alegre, are refer to the secondary level was diagnosis ovarian tumor (Juvenile Granulosa Cell Tumor Ovary).

Key words:

Juvenile Granulosa Cell Tumor Ovary, Primary Health Care, early pseudo-puberty

Introdução:

No Brasil, o câncer de ovário é o oitavo em frequência dentre todos os cânceres que acometem as mulheres, representando 1,8% do total (Freitas et al 2001). Dentre os tumores ovarianos em menores de 17 anos, 60% são neoplasias das células germinativas e menos de 5% são tumores da granulosa, os quais geralmente manifestam-se como pseudopuberdade precoce isosexual (Bouffet et al 1997) (Schulin-Zeuthen et al 2003)

Tumor de células da granulosa juvenil (TCGJ) é um subtipo de tumor ovariano raro perfazendo menos que 5% dos tumores ovarianos em crianças e adolescentes. Em 97% dos casos apresenta-se nas primeiras três décadas de vida e em aproximadamente 40% das vezes manifesta-se antes dos 10 anos de idade (Schulin-Zeuthen et al 2003). Geralmente acomete meninas, variando de recém-nascidas até 17,8 anos (idade média de 7,6 anos). É histologicamente diferente do tumor de células da granulosa do tipo adulto (Zaloudek & Norris 1982) e, ao contrário deste, costuma ter curso benigno (Borges et al 2002). É um tumor gonadal secretor de hormônio esteróide que ocorre predominantemente antes dos 20 anos (Bouffet et al 1997). Raramente é bilateral (2% dos casos) e quando isso ocorre costuma estar associado a outras mal-formações. É produtor de hormônios, sendo que o estradiol é o mais freqüente (Bouffet et al 1997). Foi documentada alteração na inibina e no fator inibitório feminino em pacientes com TCGJ, podendo-se usar esses marcadores no diagnóstico e na avaliação de recorrência (Schulin-Zeuthen et al 2003).

Manifestações clínicas incluem puberdade isosexual precoce em 80% dos casos (a qual tende a ser rapidamente progressiva), dor abdominal aguda ou crônica (24%), massa abdominal hipogástrica ou pélvica palpável e ascite (18%) (Borges et al 2002). Raramente, pode se apresentar como abdome agudo, genitália ambígua, Doença de Ollier ou Síndrome de Maffucci (displasia cartilaginosa que se manifesta durante a fase do crescimento) Dentre os sinais associados a esta patologia, temos: aumento clitoriano (Scully 1977), aumento dos níveis séricos e urinários de estrógenos (em 85% dos casos) (Segovia et al 1993) e de testosterona; sangramento vaginal pré-menarca, virilização, secreção vaginal branca, surgimento de pêlos pubianos (Cronje & Niemand 1998) e idade óssea maior do que idade cronológica (Borges et al 2002). Acelerado crescimento, desenvolvimento ósseo e maturação do epitélio vaginal já foram registrados. Alguns pacientes relatam inquietude, irritabilidade, febre, apatia e sudorese (Cronje & Niemand 1998).

O principal exame diagnóstico é a ecografia pélvica (DeCherney & Nathan 2003). O tamanho dos tumores varia de poucos milímetros até 26 cm, sendo a média 12 cm. (Cronje & Niemand 1998). O diagnóstico definitivo somente pode ser estabelecido pelo anatomopatológico de laparotomia exploradora com excisão tumoral (Freitas et al 2001).

Na tomografia computadorizada e na ecografia, a maioria dos tumores aparece como lesão sólida ou semi-sólida. A quantidade de tecido sólido varia com o tipo de tumor. O tumor de células granulosas costuma ser cístico. A ascite é um achado incomum e a minoria dos tumores é calcificada (Outwater et al 2000).

O diagnóstico diferencial de tumor de ovário associado a pseudopuberdade precoce, considerando a idade da paciente, deve ser com outros tumores malignos das células germinativas, particularmente com carcinoma embrionário, disgerminoma e tumores mistos. Assim a medida de marcadores tumorais com gonadotrofina coriônica e alfa-fetoproteína pode ser útil (Schulin-Zeuthen et al 2003).

Ao diagnóstico, em torno de 90% das pacientes se apresentam em FIGO estágio I (International Federation of Gynecology and Obstetrics), sendo que o tratamento destes casos é ressecção cirúrgica (salpingo-ooforectomia unilateral). Em pacientes com doença avançada, ou seja, FIGO estágio II IV, está indicado quimioterapia (cisplatina, carboplatina e etoposide, bleomicina) (Calaminus et al 1997) (Powell et al 2001) e radioterapia (Schneider et al 2002).

Após o tratamento, os sinais e sintomas regridem com a normalização das concentrações hormonais. O prognóstico de pacientes com FIGO I é bom, sendo que na imensa maioria dos casos não há recorrência da neoplasia. Já nos estágios II IV, o prognóstico é reservado a despeito do tratamento agressivo. Metástases ocorrem no fígado, baço, peritônio e ossos (Vassal et al 1988). Há relato na literatura de um caso de TCGJ (FIGO III) de 17 anos que foi submetida à cirurgia e tratamento agressivos e durante o seguimento (44 meses após o tratamento) veio a engravidar, dando a luz a um recém-nascido masculino e aparentemente normal (Powell et al 2001). Depois de removido o tumor, as pacientes desenvolvem puberdade fisiológica em idade apropriada. (Borges et al 2002) (Cronje & Niemand 1998)

Desde a definição dos critérios diagnósticos do tumor de células da granulosa juvenil por Scully em 1977, aproximadamente 200 casos foram publicados, incluindo descrições isoladas e casuísticas.

A revisão da literatura revela uma mortalidade relacionada com o tumor que gira em torno de 9%, baseado em 163 casos de tumor de células granulosas, incluindo o tipo juvenil (Cronje & Niemand 1998). Os fatores de bom prognóstico são idade inferior a 10 anos e presença de pseudopuberdade precoce (Bouffet et al 1997) (Plantaz et al 1992).

Estágios das neoplasias ovarianas

Classificação de FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics

Estágio I - Crescimento limitado aos ovários

I a	um ovário envolvido
I b	ambos envolvidos
I c	Ia ou Ib e ruptura de cápsula, ascite maligna, citologia peritoneal p

Estágio II - Extensão da neoplasia do ovário para a pelve

II a	envolvimento do útero ou trompas
II b	envolvimento de outros órgãos pélvicos
II c	Ia ou Ib e ruptura de cápsula, ascite maligna, citologia peritoneal p

Estágio III - Doença envolvendo a cavidade abdominal

III a	abdome comprometido com micro-metástases
III b	tumor metastático < 2 cm de tamanho
III c	tumor metastático > 2 cm de tamanho ou metástases na pelve, linfonodos para-aórticos ou inguinais

Estágio IV - Metástase à distância

Derrame pleural maligno
Metástases pulmonares
Metástases no parênquima hepático ou esplênico
Metástases em linfonodos supra-claviculares ou na pele

Fonte: Current Obstetric and Gynecologic-Diagnosis and Treatment/2003 (adaptado)

Relato de Caso:

Paciente VOM, 2 anos e 4 meses, feminina, branca, nascida de parto normal, gestação a termo, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Apresentava história progressiva de infecções do trato urinário (ITU) de repetição, com acompanhamento em outra instituição. Fazia uso de nitrofurantoína profilática. A paciente vem à consulta no PSF Lomba do Pinheiro em abril de 2003, apresentando leucorréia inodora, pápulas em região púbiana e botões mamários bilaterais. A mãe afirmava que, há pelo menos 2 meses, a filha vinha apresentando hiperemia em região de fraldas e leucorréia intensa. A mãe a levava a serviços de emergência, onde fazia tratamento para candidíase com melhora, mas os sintomas retornavam logo após a suspensão da medicação. Foram levantadas as hipóteses diagnósticas de candidíase de repetição e telarca precoce/puberdade precoce, tendo sido descartado também a possibilidade de DST / abuso sexual. Foram solicitados os seguintes exames: hemograma, FSH, LH, ecografia abdominal, exame radiológico para determinar a idade óssea e citológico direto de secreção vaginal. Após um mês, a paciente retorna com o resultado dos seguintes exames: LH 0,09, FSH 0,1, Ht 41, Hb 13,5, Leucócitos 11.100, 40% segmentados e 52% de linfócitos. Secreção vaginal positiva para fungos. A criança havia se recusado a fazer o Rx de idade óssea e ainda não havia feito a ecografia abdominal.

Na consulta, persistiam os sintomas. A mãe foi orientada que fossem realizados exames até então não realizados (Ecografia e Rx de idade óssea) e a criança encaminhada à ginecologia infanto-puberal (Via Central de Marcação sistema de Referência/Contra-Referência). A Ecografia detectou massa pélvica 5,7 x 4,4 x 5,4 mm podendo corresponder a ovário aumentado, útero aumentado ou massa expansiva, com isso já no nível secundário foram realizadas RNM (11/08/03) que detectou lesão expansiva na topografia do ovário E com características sólidas medindo 5 x 3,5 x 2,5 mm, e Eco Doppler (11/09/03) que também demonstrou lesão expansiva sólida no ovário E, medindo 3 x 2,1 x 2 cm apresentando neovascularização com aspecto sugestivo de lesão neoplásica ovariana. Em Setembro de 2003, a paciente foi submetida à ooforectomia esquerda e, após, iniciou ciclos de quimioterapia. O resultado do anatomopatológico indicou tumor de células da granulosa juvenil.

Discussão:

Neste caso o tumor de células da granulosa juvenil não teve um curso benigno como esperado. Inicialmente foi realizada ooforectomia unilateral (FIGO I), porém em um segundo momento a paciente teve que ser submetida a tratamento quimioterápico, demonstrando que a mesma estava em um estágio mais avançado (FIGO II-IV). Devido a problemas na contra-referência não podemos precisar com exatidão o estadiamento da doença.

O caso relatado denota a importância da investigação na atenção primária, sendo esta, na maioria das vezes, o acesso, o primeiro contato, a porta de entrada para o sistema de saúde (Starfield 2002); sendo também o local onde será feito acompanhamento e seguimento - Atenção Continuada (Duncan et al 1996). A atenção primária não pode ser rotulada como a atenção a problemas comuns. Há que se ter real discernimento para saber até onde o problema é simples, sob pena de deixar que passem problemas nem tão comuns assim. A relevância da investigação em atenção primária em saúde está no fato de que um diagnóstico mais ágil resulta em uma abordagem precoce das patologias.

Também podemos constatar que infelizmente em nosso país ainda não temos, até o presente, um sistema de saúde realmente homogêneo e hierarquizado, ou vice-versa. Este caso retrata bem isso, pois no momento em que a paciente foi encaminhada ao nível secundário, a unidade de saúde não recebeu retorno do serviço referenciado, o que demonstra a fragilidade dos instrumentos de referência contra-referência. O retorno do caso chegou-nos pelo trabalho de nossas agentes comunitárias em saúde, dos doutorandos do Internato de Medicina Social que realizaram visitas domiciliares e contataram colegas no nível secundário e da própria família, que buscou e teve apoio junto à equipe de saúde, nas consultas realizadas na unidade e também nas visitas domiciliares, sabemos que atenção primária à saúde não é algo novo, e experiências em outros países demonstram que

este tipo de atenção realmente funciona e consegue atender a população de uma forma integral e resolutive , mas no Brasil a maioria dos profissionais que atuam no SUS não sabem o papel e a relevância da atenção primária no sistema e devem encarar que o SUS é uma realidade na qual devemos trabalhar juntos, cada um respeitando suas áreas de atenção para que tudo flua a contento, tendo como maior beneficiada a população, nossa usuária.

Referências Bibliográficas

1. Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos AP. Rotinas em Ginecologia. 4ª edição. Porto Alegre, Artmed Editora, 2001.
2. Bouffet E, Basset T, Chetail N, et al. Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary in Infants: A Clinicopathologic Study of Three Cases and Review of Literature. *Jornal of Pediatric Surgery*, Vol 32, No 5: pp 762-765. May, 1997.
3. Schulin-Zeuthen CP, Yamamoto MC, Yumay PN, et al. Pubertad precoz periférica por tumor ovárico de las células de la granulosa juvenil, com manifestaciones isso y heterosexuales em uma nina de 6 anos. *Rev Méd Chile* 2003, Vol 131 (1): pp 71-76.
4. Zaloudek C, Norris HJ. Granulosa tumors ovary in children: a clinical and pathologic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 6(6): pp 503-512. Sep 1982.
5. Borges MF, Lima MA, Murta EFC, et al. Pseudopuberdade Precoce Causada por Tumor de Células da Granulosa Juvenil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002, Vol 46, No 2.
6. Scully RE. Ovarian Tumors. A Review. *Am J Pathol* 1977; Vol 87, pp 686-720.
7. Segovia MCS, Monsalve MR, Schneider RS, et al. Forma juvenil de tumor de células de la granulosa en nina lactente. *Rev Chil Pediatr*, Vol 64, No 3, pp 195-198, Mayo 1993.
8. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, et al. Granulosa and thecal cell tumors in children: an report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surv* 53(4): pp 240-247. Apr 1998.
9. DeCherney AH, Nathan L. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9a edição, 2003.
10. Outwater EK, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: imaging features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15 (5): pp 365-371. May 2000.

11. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, et al. Juvenile granulose cell tumors of children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 65(3): pp 447-452. Jun 1997.
12. Powell JL, Connor GP, Henderson GS. Management of recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* ;81(1): pp 113-116. Apr 2001.
13. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Harms D, Gobel U. Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa cell tumors. *Klin Padiatr*; 214(4), pp 173-178. Jul-Aug 2002.
14. 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*; 6(6): pp 990-995. Jun 1988.
15. Plantaz D, Flamant F, Vassal G, et al. Granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents. Multicenter retrospective study in 49 patients aged 7 months to 22 years. *Arch Fr Pediatr* 49(9): pp 793-798. Nov 1992.
16. Starfield B. Atenção Primária equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Edição brasileira. Brasília. UNESCO, 2002.
17. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, et al. Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária. 2ª Edição. Porto Alegre. Artes Médicas, 1996.

***Sites Consultados:**

www.cancernet.nci.nih.gov

www.cytology.com

*Professor do Internato de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médico de Família e Comunidade.

**Médico Residente em Medicina de Família e Comunidade da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

***Doutorandas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Jocinei Santos de Arruda

R. Rodolfo Heldt n. 139

Loteamento Catléia

CEP 93700-000

Campo Bom RS

Fones (51) 597 8863 ou 92591903

E-mail: jocinei_arruda@bol.com.br

