

PRESENTACIÓN
DE CASODESAFÍO DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE UNA NEOPLASIA OVÁRICA INDOLENTE. A PRO-
PÓSITO DE UN CASO.

Rousseu Salet C, Gatti V, Caceres B, Mariconde JM, Jofre MF, Martinez LA, Giana KA.

Aceptado: abril de 2026

*Rousseu Salet C, Gatti V, Caceres B, Mariconde JM, Jofre MF, Martinez LA, Giana KA. Rev Ginecol Arg 2026.***RESUMEN**

Los tumores de células de la granulosa (TCG) representan entre el 2% y el 5% de las neoplasias ováricas. Derivados del estroma de los cordones sexuales, se caracterizan por su notable actividad endocrina y un comportamiento biológico indolente, aunque con tendencia a recurrencias tardías. El objetivo de este trabajo es describir el abordaje diagnóstico y terapéutico de un TCG del adulto, destacando la importancia de la inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial.

Se presenta el caso de una paciente de 48 años, nulípara, con antecedentes de hipotiroidismo y endometriosis, que acude por hallazgo ecográfico de una masa anexial derecha. La resonancia magnética (RM) de abdomen y pelvis reveló una lesión sólida-cística heterogénea de 98 x 91 mm en región retrouterina, con signos de restricción en la difusión y contacto con la serosa uterina. Los marcadores tumorales séricos tradicionales (CEA, CA-125, CA 19-9, AFP y BHCG) resultaron negativos. Ante la sospecha de un proceso neoproliferativo, se realizó una anexo-histerectomía total con omentectomía. Durante el acto quirúrgico, se constató la laceración de la cápsula tumoral, lo que clasificó el cuadro como Estadio IC1 según la FIGO. El estudio anatomopatológico inicial informó una neoplasia poco diferenciada, planteando diagnósticos diferenciales con carcinoma indiferenciado y carcinoma de células pequeñas. No obstante, el estudio de inmunohistoquímica fue determinante para el diagnóstico final de Tumor de Células de la Granulosa tipo Adulto, al presentar positividad para Inhibina, Vimentina, CD99 y CK AE1/AE3.

Tras la cirugía, la paciente inició quimioterapia adyuvante con el esquema Cisplatino/Etopósido, encontrándose actualmente en tratamiento con estudios de extensión (PET) dentro de parámetros normales. El TCG del adulto suele manifestarse en la perimenopausia, frecuentemente asociado a hiperestrogenismo. En este caso, la rotura capsular intraoperatoria fue un factor pronóstico crítico que justificó la terapia adyuvante. Se concluye que el éxito terapéutico depende de una citorreducción quirúrgica óptima y una estadificación precisa. Debido a su perfil de recurrencia tardía, es impe-

rativo mantener un seguimiento bioquímico estricto y prolongado mediante marcadores específicos como la inhibina y la hormona antimülleriana, garantizando así una vigilancia constante de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Tumor de células de la granulosa. Neoplasias ováricas. Tumores del estroma de los cordones sexuales. Hiperestrogenismo. Diagnóstico inmunohistoquímico. Tratamiento quirúrgico

ABSTRACT

Granulosa cell tumors (GCTs) account for between 2% and 5% of ovarian neoplasms. Derived from the sex cord-stromal tissue, they are characterized by notable endocrine activity and an indolent biological behavior, although with a tendency for late recurrences. The aim of this study is to describe the diagnostic and therapeutic approach to an adult GCT, highlighting the importance of immunohistochemistry in the differential diagnosis.

We present the case of a 48-year-old nulliparous patient with a history of hypothyroidism and endometriosis, who presented due to an ultrasound finding of a right adnexal mass. Magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen and pelvis revealed a heterogeneous solid-cystic lesion measuring 98 x 91 mm in the retrouterine region, with signs of diffusion restriction and contact with the uterine serosa. Traditional serum tumor markers (CEA, CA-125, CA 19-9, AFP, and BHCG) were negative. Given the suspicion of a neoplastic process, a total hysterectomy with adnexectomy and omentectomy was performed. During surgery, laceration of the tumor capsule was observed, classifying the condition as Stage IC1 according to FIGO. The initial pathological study reported a poorly differentiated neoplasm, raising differential diagnoses with undifferentiated carcinoma and small cell carcinoma. However, immunohistochemical analysis was decisive for the final diagnosis of Adult-type Granulosa Cell Tumor, showing positivity for Inhibin, Vimentin, CD99, and CK AE1/AE3.

After surgery, the patient began adjuvant chemotherapy with a Cisplatin/Etoposide regimen and is currently undergoing treatment with staging studies (PET) within normal parameters. Adult GCT typically presents in the perimenopausal period, frequently associated with hyperestrogenism.

Staff Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia, Córdoba, Argentina.

Contacto: josemariconde@hotmail.com

In this case, intraoperative capsular rupture was a critical prognostic factor that justified adjuvant therapy. It is concluded that therapeutic success depends on optimal surgical cytoreduction and precise staging. Due to its pattern of late recurrence, strict and prolonged biochemical follow-up using specific markers such as inhibin and anti-Müllerian hormone is imperative, thus ensuring continuous disease surveillance. **KEYWORDS:** Granulosa cell tumor. Ovarian neoplasms. Sex cord-stromal tumors. Hyperestrogenism. Immunohistochemical diagnosis. Surgical treatment.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células de la granulosa (TCG) constituyen un subgrupo de neoplasias ováricas originadas a partir del estroma de los cordones sexuales. Estas neoplasias fueron descritas por primera vez por Rokitansky en 1859 y se caracterizan por presentar un comportamiento biológico generalmente indolente, con bajo potencial maligno, recurrencias tardías y una limitada capacidad metastásica. En términos epidemiológicos, los TCG representan aproximadamente entre el 2 % y el 6 % de todos los tumores ováricos y cerca del 70 % de los tumores derivados del estroma de los cordones sexuales.

Desde el punto de vista fisiopatológico, estos tumores se caracterizan por una notable actividad endocrina, atribuida a la interacción con las células tecales luteinizadas, lo que con frecuencia genera un aumento en los niveles séricos de estradiol. Esta actividad hormonal explica gran parte de las manifestaciones clínicas observadas en las pacientes. Histológicamente, los tumores de células de la granulosa se clasifican en dos variantes principales: el tipo adulto y el tipo juvenil. El tumor de células de la granulosa tipo adulto constituye más del 95 % de los casos y suele diagnosticarse en mujeres con una edad media entre los 50 y 54 años, mientras que la variante juvenil es considerablemente menos frecuente y se presenta habitualmente en pacientes menores de 30 años.

En relación con su etiopatogenia, diversos estudios citogenéticos han identificado un patrón relativamente característico de alteraciones cromosómicas, que incluye la trisomía de los cromosomas 12 o 14 y la monosomía del cromosoma 22. No obstante, estas alteraciones no parecen ser completamente aleatorias ni indispensables para el desarrollo tumoral. Asimismo, se ha descrito una asociación entre el síndrome de Peutz-Jeghers y un mayor riesgo de desarrollar tumores de células de la granulosa. Por el contrario, aunque las mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2 se relacionan con un aumento del riesgo de carcinoma epitelial de ovario, hasta el momento no se ha demostrado una susceptibilidad

genética clara para el desarrollo de TCG. Algunos estudios epidemiológicos también sugieren una mayor incidencia del tumor de células de la granulosa tipo adulto en mujeres no caucásicas y en pacientes con obesidad, lo que podría señalar la presencia de factores de riesgo adicionales.

Desde el punto de vista clínico, aunque estas neoplasias pueden aparecer a cualquier edad, se observa un pico de incidencia hacia el final de la etapa reproductiva y durante los primeros años de la posmenopausia. En consecuencia, ante la presencia de una masa ovárica en mujeres entre los 45 y 55 años, debe considerarse este diagnóstico dentro del diagnóstico diferencial cuando las características morfológicas resultan compatibles. Macroscópicamente, estos tumores pueden presentar distintos patrones, incluyendo lesiones mixtas sólidas y quísticas con hemorragia intraquística, masas sólidas de coloración amarillenta o lesiones quísticas uni o multiloculares. Clínicamente, suelen asociarse a manifestaciones derivadas de estados de hiperestrogenismo, tales como alteraciones menstruales, hiperplasia endometrial o sangrado uterino anormal, especialmente en mujeres posmenopáusicas.

El diagnóstico de los TCG se basa en la integración de los hallazgos clínicos con los estudios de imagen. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se incluyen distensión abdominal, sangrado uterino anormal, pubertad precoz o, en algunos casos, signos de virilización. Para su evaluación, se emplean diversas técnicas de imagen, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, que permiten una adecuada caracterización de la lesión y la valoración de su extensión. Sin embargo, la ecografía continúa siendo la herramienta diagnóstica inicial más utilizada en la práctica clínica debido a su accesibilidad, bajo costo y adecuada sensibilidad para la detección de masas ováricas.

La resección quirúrgica completa constituye el tratamiento de elección en los tumores de células de la granulosa (TCG). En casos seleccionados, especialmente ante factores de riesgo o enfermedad avanzada, pueden indicarse terapias adyuvantes como quimioterapia u hormonoterapia. Aunque presentan un curso generalmente indolente, estos tumores muestran tasas de recurrencia del 9–35%, siendo este uno de los principales determinantes pronósticos. La mayoría de las recidivas ocurren dentro de los primeros 10 años, mientras que la incidencia de metástasis a distancia es baja (5–6%). Para el diagnóstico y seguimiento, los marcadores se dividen en serológicos e inmunohistoquímicos. Entre los serológicos, la inhibina (especialmente inhibina B) es el marcador más sensible y específico, pudiendo elevarse antes de la recurrencia clínica. La hormona antimülleriana (AMH) es útil para monitorizar la carga tumoral, mientras que el estradiol pre-

senta menor fiabilidad. Los marcadores inmunohistoquímicos, como inhibina- α , calretinina y SF-1, son fundamentales para el diagnóstico diferencial con otros tumores ováricos. Además del estadio FIGO, factores como la ruptura capsular, la alta actividad mitótica, el tamaño tumoral mayor a 10 cm y la edad avanzada se asocian a peor pronóstico. El diagnóstico diferencial incluye tumores germinales, carcinomas epiteliales y tumores de Sertoli-Leydig, con implicancias terapéuticas relevantes.

El manejo de las recidivas se basa principalmente en la cirugía (citorreducción secundaria), incluso en recurrencias múltiples. En pacientes no candidatas a cirugía, la hormonoterapia —especialmente con inhibidores de la aromataasa o agonistas de GnRH— constituye una alternativa eficaz, mientras que la radioterapia se reserva para el control sintomático.

CASO CLÍNICO

Exponemos el caso de una mujer de 48 años de edad que



Figura 1. Resonancia magnética nuclear de abdomen y pelvis corte axial y sagital .

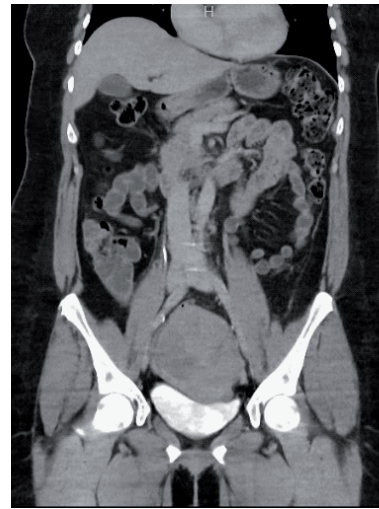


Figura 2. Tomografía de tórax, abdomen y pelvis corte axial y coronal.

presenta como antecedentes personales patológicos hipotiroidismo y endometriosis sin tratamiento. Es nulipara, tuvo un aborto espontáneo. Fue intervenida quirúrgicamente por amigdalectomía y un cono LEEP por un L-SIL. Niega antecedentes tóxicos y heredofamiliares de patologías ginecológicas. Acude a consulta ginecológica por aparecer en control rutinario una masa anexial derecha, por ecografía transvaginal. se planteaba la duda entre mioma subseroso versus lesión anexial, por lo que se solicita una resonancia magnética nuclear de abdomen y pelvis que informa lesión focal de contornos lobulados de localización retrouterina, que contacta y pierde plano de separación con la serosa posterior uterina, con componente sólido con señal de RM heterogénea, predominantemente intermedia en T2, con signos de restricción en difusión que realza tras la administración de contraste, y componente hemático que no realza tras la administración de contraste. Mide 98 x 91 x 79 mm [volumen aproximado de 366 ml]. Sugiere en primera instancia la posibilidad de proceso neoproliferativo. Se solicita tomografía de tórax y abdomen para estadificación con objetivación de enfermedad localmente avanzada, sin impacto a distancia. Se solicitan marcadores tumorales: CEA: 2,2 ng/mL. CA 125: 22 U/mL. CA 19-9: 29 U/mL. AFP: 3,3 ng/mL. BHCG: NO DETECTABLE.

Se realiza una laparotomía mediante incisión transversa, ya que se sospechaba de un mioma subseroso, leiomiosarcoma como posibles diagnósticos. Al abordar la cavidad se

objetiva gran masa anexial de bordes irregulares, sólida, de localización retrouterina en el fondo de saco de Douglas, la cual estaba rota en su extremo inferior (Estadio IC2 FIGO). Se procede a efectuar una anexo hysterectomía abdominal con omentectomía. Se realiza lavado peritoneal. La intervención quirúrgica transcurre sin incidencias completando la cirugía acorde al estadio intraoperatorio. Los resultados histológicos y anatomopatológicos muestran hallazgos no concluyentes, neoplasia poco diferenciada del ovario. Se plantean algunos diagnósticos diferenciales: Tumor de Células de la Granulosa del adulto, Carcinoma indiferenciado y Carcinoma de células pequeñas hipercalcémico o neuroendocrino. Citología de líquido de lavado peritoneal: jeringa con 15 ml de líquido serohemático: extendidos citológicos de fondo hemático, sin evidencia de células neoplásicas. Se sugiere realizar inmunohistoquímica para: CK AE1/AE3, Vimentina, Inhibina, Sinaptofisina, CD10 y CD99. El estudio inmunohistoquímico presenta positividad para CK AE1/AE3, Vimentina, Inhibina y CD99. Las características de las marcaciones son más orientadoras para diagnóstico de TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA DEL ADULTO. Se deriva a oncología, quien solicita un PET, el cual se encontró dentro de parámetros normales. Inicia la quimioterapia adyuvante (DDP/ETOPÓSIDO), se encuentra en tratamiento actualmente. Debido a los antecedentes de hipersensibilidad grave (edema de glotis) de la paciente, el comité de oncología decidió omitir la Bleomicina del esquema estándar, iniciando adyuvancia con Cisplatino y Etopósido

(EP), esquema que la paciente tolera adecuadamente hasta la fecha.



Figura 3. Pieza quirúrgica

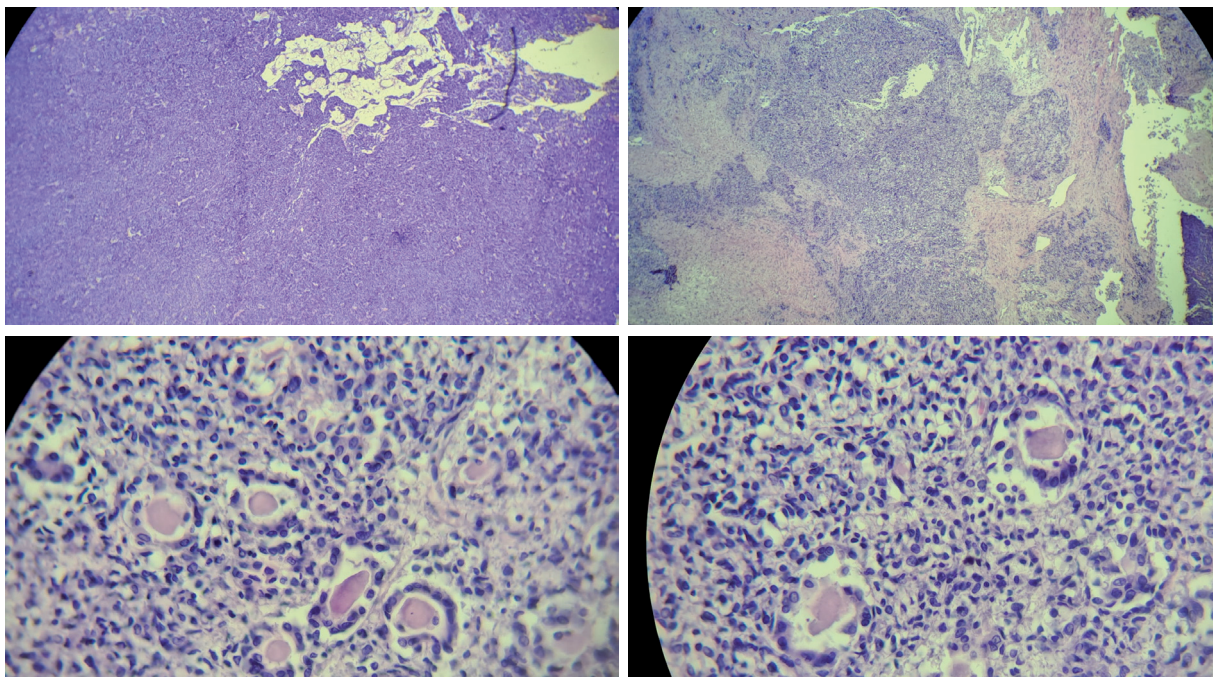


Figura 4. Análisis de Anatomía Patológica

DISCUSIÓN

El tumor de células de la granulosa constituye aproximadamente el 70 % de las neoplasias originadas en los cordones sexuales y el estroma ovárico, representando entre el 2% y el 5 % del total de tumores de ovario. La sospecha diagnóstica se fundamenta en la correlación entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos obtenidos mediante estudios de imagen. Entre los signos clínicos más frecuentes destaca la distensión abdominal de curso asintomático; sin embargo, la mayoría de las manifestaciones clínicas derivan del hiperestrogenismo, como el sangrado uterino anormal—síntoma inicial en la paciente del caso presentado—o la pubertad precoz, característica del subtipo juvenil.

La confirmación diagnóstica es de naturaleza histológica, por lo que el tratamiento quirúrgico resulta indispensable tanto para establecer el diagnóstico definitivo como para realizar la estadificación y el manejo terapéutico de la enfermedad. Debido a la baja incidencia de estos tumores, su diagnóstico y tratamiento pueden representar un desafío clínico, lo que limita la disponibilidad de estudios con grandes cohortes que permitan establecer protocolos terapéuticos completamente estandarizados. En el caso descrito, la presencia de sangrado uterino anormal sin alteraciones anatomopatológicas evidentes, junto con la detección de un quiste anexial y la elevación de los niveles de inhibina, orientó el diagnóstico diferencial.

Se distinguen dos variantes principales de esta neoplasia: el subtipo adulto y el juvenil. El primero constituye alrededor del 95 % de los casos y suele diagnosticarse entre los 50 y 54 años. En contraste, el subtipo juvenil representa aproximadamente el 5 % de los casos y aparece predominantemente antes de la pubertad o en mujeres menores de 30 años. Este último presenta un elevado índice proliferativo, aunque con menor probabilidad de recurrencia en comparación con el subtipo adulto. Clínicamente, las pacientes con esta variante suelen manifestar pseudopubertad precoz isosexual o dolor abdominopélvico. La paciente descrita en este estudio corresponde al subtipo adulto, que es el más frecuentemente observado.

Desde el punto de vista histológico, el subtipo adulto se caracteriza por la proliferación de células dispuestas en diversos patrones arquitectónicos, que pueden coexistir dentro de la misma lesión. Un rasgo morfológico distintivo es la presencia de células con escaso citoplasma y núcleos con hendiduras longitudinales, conocidas clásicamente como “células en grano de café”.

El diagnóstico histopatológico suele complementarse mediante técnicas de inmunohistoquímica, utilizando marca-

dores como inhibina, CD99, sustancia mülleriana inhibidora (MIS), vimentina, citoqueratinas, proteína S-100 y actina de músculo liso. Entre estos marcadores, la inhibina es considerada la más sensible y específica para los tumores de células de la granulosa. No obstante, su positividad no es exclusiva de estas neoplasias, ya que también puede observarse en algunos tumores endometriales y en metástasis de carcinomas ováricos. En la paciente del caso, la elevación de los niveles de inhibina constituyó un elemento clave para orientar la sospecha diagnóstica. (esto no lo pondría, porque a la paciente se le pidió inhibina ya con el tumor afuera, los marcadores preqx fueron negativos todos.) o lo redactaría de otra forma. pienso que puede ser así: En la paciente del caso, dado que los marcadores séricos preoperatorios fueron negativos, la positividad para inhibina- α en el estudio inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica constituyó el pilar fundamental para el diagnóstico definitivo, permitiendo su diferenciación de otras neoplasias poco diferenciadas

El pronóstico de estos tumores no se relaciona directamente con el patrón histológico observado. Sin embargo, debido a la frecuente asociación con hipersecreción estrogénica, se ha descrito la presencia de hiperplasia endometrial en aproximadamente el 25% al 50% de los casos y de adenocarcinoma endometrial en el 5% al 10%. Por esta razón, se recomienda realizar una biopsia endometrial antes de la intervención quirúrgica.

El principal factor pronóstico es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, así como la presencia de enfermedad residual tras la cirugía. La mayoría de los tumores de células de la granulosa se diagnostican en estadio I, lo que generalmente se asocia con un pronóstico favorable y tasas de supervivencia a 10 años superiores al 80 %. El caso descrito se ajusta a lo reportado en la literatura, ya que corresponde al subtipo adulto diagnosticado en un estadio inicial.

No obstante, una de las características clínicas más relevantes de estos tumores es su tendencia a presentar recurrencias tardías. Aproximadamente el 20 % de las pacientes diagnosticadas en estadios tempranos desarrollan recidivas, con un intervalo promedio de alrededor de cinco años tras el tratamiento quirúrgico inicial. Sin embargo, se han documentado recurrencias incluso después de 20 o 30 años, lo que pone de manifiesto la necesidad de un seguimiento prolongado.

El estadio tumoral continúa siendo el factor pronóstico más relevante en términos de supervivencia. En los estadios IC según la clasificación de la FIGO y en estadios más avanzados, la administración de quimioterapia adyuvante ha demostrado mejorar el pronóstico, tanto en términos de recurrencia como de supervivencia libre de enfermedad. En

el caso presentado, la paciente se encontraba en un estadio correspondiente a esta clasificación, motivo por el cual se indicó tratamiento adyuvante tras la cirugía primaria.

El tratamiento quirúrgico estándar consiste en la resección completa del tumor, que generalmente incluye histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía, biopsias peritoneales y lavados peritoneales. No obstante, en pacientes jóvenes con deseo de preservar la fertilidad puede considerarse una cirugía conservadora, siempre que la enfermedad se encuentre en estadio I y se realice una adecuada estadificación quirúrgica. Esto es posible debido a que la bilateralidad tumoral se observa únicamente en el 2-8 % de los casos. La preservación de la fertilidad implica la conservación del útero y al menos un ovario, junto con la realización de una biopsia endometrial para descartar la presencia de un carcinoma concomitante. A pesar de ello, el papel de la cirugía conservadora continúa siendo objeto de debate, ya que algunos autores han señalado una mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia en pacientes sometidas a este tipo de abordaje.

CONCLUSIÓN

En el presente caso, la rotura capsular descrita en el protocolo quirúrgico resulta un factor pronóstico determinante, ya que conlleva un riesgo incrementado de siembra peritoneal y recidiva, justificando la indicación de quimioterapia adyuvante pese a tratarse de un estadio temprano. La elección del esquema de quimioterapia debió ser personalizada: si bien el esquema BEP es el estándar, la severidad de los antecedentes alérgicos de la paciente obligó a la utilización de un régimen basado en platinos sin bleomicina, priorizando la seguridad clínica sin comprometer la eficacia oncológica. Asimismo, la utilización de la Inhibina como marcador inmunohistoquímico en la pieza quirúrgica fue el pilar fundamental para el diagnóstico diferencial, permitiendo distinguir esta entidad de otros carcinomas indiferenciados o de células pequeñas que poseen un pronóstico y manejo radicalmente distintos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frías Sánchez Zoraida, Rodelgo del Pino Amalia, Pantoja Garrido Manuel, Rubio Valtueña José, Álvarez Bernardi Julio. Tumor de células de la Granulosa. Neoplasia estromal de los cordones sexuales. Revisión de la literatura, a propósito de dos casos clínicos. *Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2017 Nov [citado 2026 Mar 13]; 82(5): 579-588. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262017000500579&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262017000500579>.*
2. López-González Elga, Sillero-Castillo Ana, Escribano-Cobalea

María. Tumor de las células de la granulosa del adulto. *Ginecol. obstet. Méx. [revista en la Internet]. 2021 [citado 2026 Mar 13]; 89(12): 1002-1008. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412021001200012&lng=es. Epub 23-Mayo-2022. <https://doi.org/10.24245/gom.v89i12.5510>.*

3. Campos S, Pardo I, Vidal R, Vázquez-Rodríguez M, Alonso-Vaquero MJ. Tumor de células de la granulosa de tipo adulto. *Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2010;37(4):158-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2009.01.009>*
4. Young RH. Tumores del estroma de los cordones sexuales del ovario y el testículo: similitudes y diferencias, considerando algunos problemas específicos. *Mod Pathol [Internet]. 2005;18:S81-98. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0893-3952\(22\)04460](http://dx.doi.org/10.1016/s0893-3952(22)04460)*
5. ASCO publications [Internet]. American Society of Clinical Oncology. [citado el 13 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://ascopubs.org/action/cookieAbsent> Schumer ST, Cannistra SA. Tumor de células de la granulosa del ovario. *J. Clin. Oncol. 2003;21:1180-1189. doi: 10.1200/JCO.2003.10.019.*
6. Li X, Tian B, Liu M, Miao C, Wang D. Adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Am J Cancer Res. 2022 Aug 15;12(8):3495-3511. PMID: 36119817; PMCID: PMC9442026.*
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2024 [Internet]. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2024 [cited 2026 Mar 19]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines>
8. Shah SP, Kobel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med. 2009;361(11):1019-27. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902542>*