

Tumor de células germinales de ovario en dos hermanas con retardo mental

Ovarian germ cells tumors in two sisters with mental retardation

Jule Vásquez¹, Esperanza Milla² y Luis Mas¹.

RESUMEN

Los tumores de células germinales son neoplasias potencialmente curables, poco frecuentes y pueden estar relacionadas con disgenesia gonadal. En este artículo se presentan 2 casos de pacientes con tumores germinales de ovario en hermanas de 21 y 22 años de edad con retardo mental.

Palabras clave: Tumor germinal de ovario, Disgenesia gonadal, Retardo mental, Marcadores tumorales.

ABSTRACT

Germinal cells tumors are neoplasm potentially curable, less frequent and can be related with gonadal dysgenesis. In this article we show 2 cases of patients with germinal tumors of the ovary in sisters of 21 and 22 years old with mental retardation.

Key words: Ovary germ cell tumor, Gonadal dysgenesis, Mental retardation, Tumor markers.

Afiliaciones:

1, Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Autor para correspondencia:

Jule Vásquez
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Teléfono: ++511 2016500 Ext 2260

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales (TCG) surgen de las células germinales embrionarias que no se diferencian adecuadamente, presentando transformación maligna.¹ Las ubicaciones de los TCG extra gonadales reflejan la ruta anatómica recorrida por los precursores de células germinales durante el desarrollo embriológico; como el mediastino, retroperitoneo, y con menor frecuencia, sitios del sistema nervioso central, tales como la glándula pineal, la neurohipófisis.² Además, los subtipos histológicos del TCG reflejan las etapas del desarrollo embrionario. Se dividen en seminoma (disgerminoma en el ovario) y no seminoma. Los TCG no seminomatosos incluyen el carcinoma embrionario, teratoma, tumor del saco vitelino, el coriocarcinoma y TCG mixtos.^{2,3} Los TCG malignos son 15 veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres.⁴ En consecuencia, la etiología y la epidemiología de los TCG de testículo son más estudiadas que los TCG de ovario.

Los tumores de células germinales de ovario representan menos del 5% de las neoplasias malignas de

de las neoplasias malignas de este órgano.⁵ A continuación presentamos el caso de dos hermanas que desarrollaron este tipo de neoplasias.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Primer caso

En febrero del 2009, se presentó a consulta una mujer de 21 años con un tiempo de enfermedad de tres meses, con retardo mental, nulípara, con amenorrea primaria, natural y procedente de Cajamarca, sin antecedentes oncológicos de importancia, presentando distensión abdominal, astenia, baja de peso y tumoración dolorosa que ocupa el hemi abdomen inferior. Los exámenes realizados en el hospital de su localidad describieron niveles elevados de marcadores tumorales y una tomografía abdomino pélvica (AP) mostó una tumoración compleja en el hipogastrio con extensión hacia la región pelviana de aproximadamente 25 cm, y además, la evaluación basal mostó anemia moderada. El examen de marcadores tumorales indicó niveles de AFP: 3629, B-HCG: 42.3, DHL: 10055 y CA125: 632.

En los estudios tomográficos, la TAC de tórax mostró derrame pleural bilateral del 20-30%, sin nódulos; y un conglomerado ganglionar de 4,5 cm en la región subclavicular paratraqueal izquierda, con probable infiltración de 3,5cm en la región pectoral.

La TAC AP mostró una lesión mixta (24x14x12cm) a predominio quístico de bordes imprecisos, sugestivos de depender del anexo derecho; múltiples adenopatías retroperitoneales, mesentéricas e ilíacas; una adenopatía a nivel tronco celiaco de 3,5cm; una masa a nivel del psoas de 12x10x4cm. El TAC cerebral mostró resultados normales.

La biopsia retroperitoneal guiada por tomografía, mostró un tumor PLAP (+), CD20 (-) y Desmina (-), indicando una metástasis de tumor germinal con características morfológicas de disgerminoma; concluyéndose que el caso se trataba de un tumor de células germinales de tipo mixto primario de ovario de alto riesgo en EC IV, Recibió tratamiento con BEP (Bleomicina-Etopósido-Cisplatino) por 4 cursos desde marzo hasta junio del 2009, con marcadores al final del último curso que indicaron niveles de AFP: 25,2; B-HCG: no detectable y DHL: 493. La TAC de tórax fue normal, la TAC AP mostró una extensa tumoración sólida mixta a predominio quístico a nivel de la cavidad pélvica con dimensiones de 15x7cm; una adenopatía de 2cm. Se concluyó que se trataba de una respuesta parcial al tratamiento.

Posteriormente, la paciente fue evaluada por ginecología pero por una decisión familiar no se realiza la cirugía, por lo que se planeó una segunda línea de tratamiento; sin embargo, la paciente fue perdida de vista por 2 años.

La paciente retornó al hospital en mayo del 2011; el estudio de los marcadores tumorales indicó niveles de AFP: 1,5; B-HCG: no detectable y CA125: 23,0. La TAC AP mostró una masa mixta con componente sólido quístico calcificado, localizado en fosa iliaca derecha que ha disminuido y mide 7x5x5cm, sin adenopatías. La TAC tórax mostró una alteración parenquimal en el lóbulo superior izquierdo de aspecto específico. La TAC de cerebro fue normal.

El 13 de junio del 2011 es sometida a anexectomía derecha asistida por laparoscopia y se realiza una biopsia en cuña de ovario, encontrándose la superficie hepática libre, sin signos de carcinomatosis ni líquido libre. El útero hipoplásico de 4cm; en el anexo derecho se evidencia un tumor blanco nacarado sólido, lobulado de 12x8cm. Trompas de características normales. Ovario izquierdo de 4x 2 cm, blanco nacarado.

El análisis anatomopatológico mostró un disgerminoma viable con extensa colagenosis y necrobiosis, moderadamente diferenciado; la cápsula ovárica con infiltración parcial, con la superficie externa

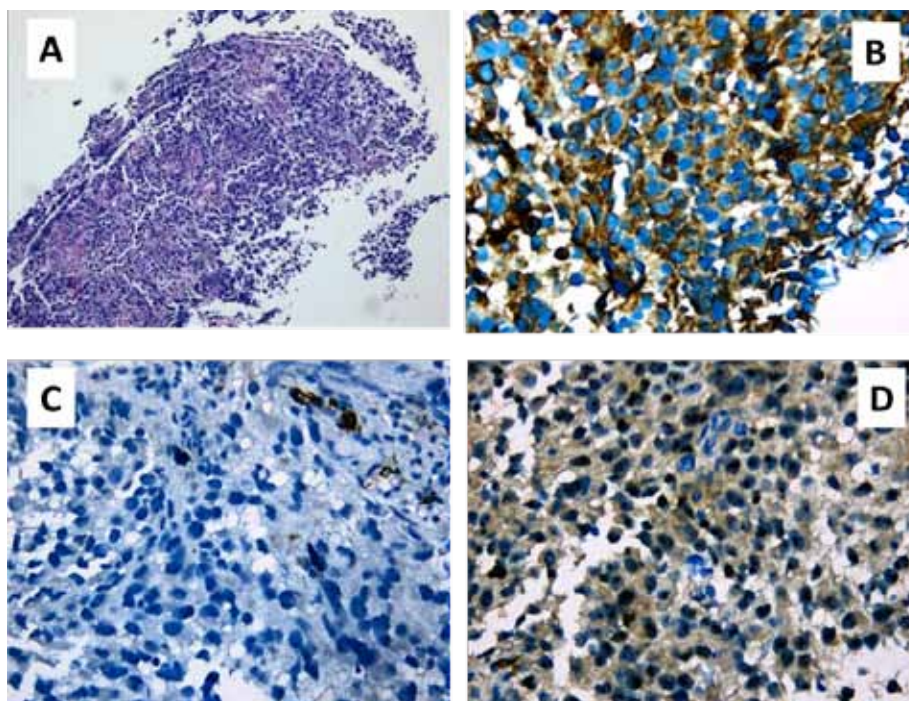


Figura 1. Histología del primer caso: A) Biopsia de retroperitoneo de metástasis de tumor germinal; B), Aspecto epitelioides con relación N:C, núcleos hiper cromáticos, irregulares y mitosis frecuentes mostrando PLAP (+); C) Desmina (-) y (D) CD 20 (-).

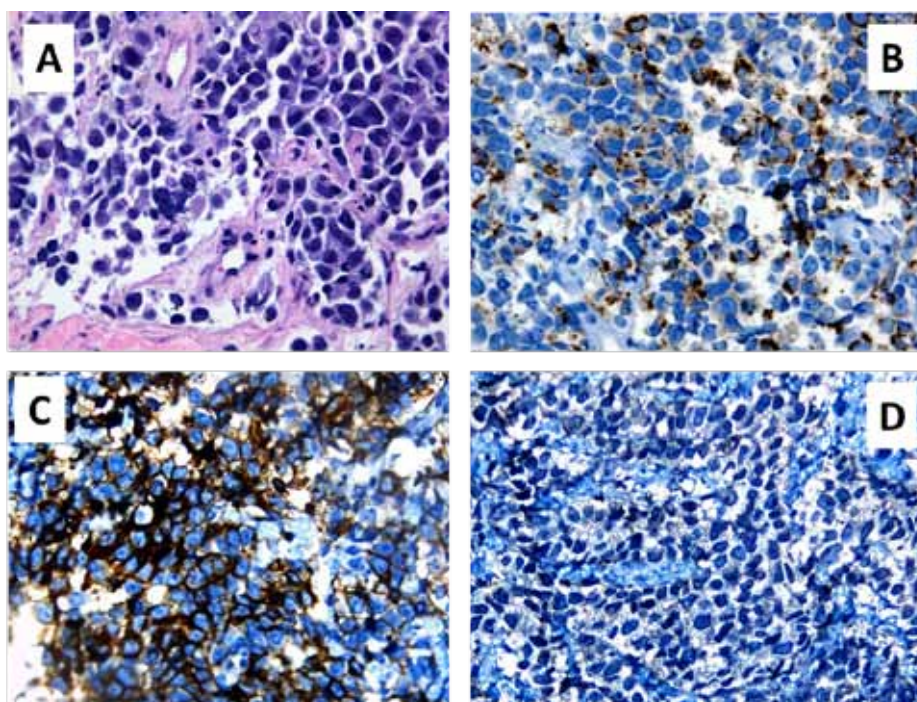


Figura 2. A) Neoplasia maligna de aspecto epitelial con núcleos grandes e hiper cromáticos; B) Queratina (+/-) (Patrón "Dot like", C) PLAP (+); D) AFP (-).

libre, permeación vascular presente y trompa uterina libre.

En ese mismo mes, inicia tratamiento de segunda línea con el esquema TIP (Paclitaxel-Ifosfamida-Cisplatino) recibiendo 4 cursos hasta setiembre del 2011, con niveles normales de marcadores tumorales (AFP: 1,5; B-HCG: 0,383 y DHL: 512). El TAC de tórax mostró una alteración intersticial seudonodular en el segmento ápico posterior del lóbulo superior izquierdo de 13 mm, sin variación del desde mayo 2009. La TAC AP mostró alteraciones post quirúrgicas, sin signos de persistencia o recurrencia.

Se discutió en reunión multidisciplinaria por los hallazgos de la tomografía de tórax. La respuesta fue calificada como completa decidiéndose pasar a observación .

Segundo caso

Una mujer de 22 años, natural y procedente de Cajamarca, hermana de la paciente descrita en el primer caso, ingresó a la Institución en Marzo del 2011 con 1 mes de tiempo de enfermedad, caracterizado por dolor y masa abdominal asociado a pérdida de peso, hiporexia, astenia y amenorrea, fue evaluada en el Hospital Cayetano Heredia, donde le realizan una TAC AP que mostró una gran tumoración intraabdominal que comprometía grandes vasos.

Al ingreso, la paciente lucía adelgazada, con una tumoración abdomino-pélvica, y valores de Hb: 9,1 g/dl y marcadores tumorales indicando niveles de DHL: 4132; AFP: 728; B-HCG: no detectable y CA 125: 168. La TAC de tórax mostró un derrame pleural izquierdo \approx 10%. La TAC AP mostró de linfomatosis peritoneal asociada a un extenso compromiso ganglionar retroperitoneal e intra abdominal (19,5 cm), así como infiltración del parénquima hepático y esplénico.

La biopsia guiada por TAC mostró un disgerminoma de ovario, panqueratina (+/-), ACL(-), PLAP (+), CD30 (-), AFP (-) y enolasa (+/-), diagnosticándose un tumor de células germinales de tipo mixto primario de ovario en ECIV por metástasis hepática y esplénica. La paciente fue evaluada por ginecología y se concluyó que no era tributaria a cirugía, por lo que recibió 4 cursos del esquema BEP, desde abril hasta julio del 2011; al final, los niveles de marcadores tumorales fueron DHL: 431, AFP: 4.3 y B-HCG: no detectable. La TAC de tórax fue normal. La TAC AP mostró compromiso intra abdominal, retroperitoneal y hepático por la enfermedad de fondo, la que había disminuido de manera considerable en relación al control tomográfico basal por adecuada respuesta al tratamiento. La respuesta al tratamiento fue calificada como parcial.

En Agosto del 2011, la paciente fue evaluada por ginecología, siendo sometida a una laparotomía

exploradora con citorreducción subóptima de ovario más anexectomía izquierda más omentectomía infracólica con Biopsia de tumor retroperitoneal con diagnóstico de: Tejido necrótico con inflamación crónica. No se observa neoplasia maligna viable.

Los controles realizados en setiembre del 2011 mostraron niveles de AFP:1,77; CA125:23,17 y B-HCG: < 0,1. La TAC AP mostró una lesión de 3,5 x 2cm a nivel del espacio vascular del retroperitoneo y tejido hipodenso en el segmento hepático VI, que impresionaría haber disminuido en sus dimensiones (1cm). En una reunión multidisciplinaria se propuso realizar una biopsia de la lesión hepática, y al no poder encontrarse la lesión, la paciente pasó a control en 2 meses.

DISCUSIÓN

Los TCG de ovario son neoplasias raras que afectan, principalmente, a adolescentes y mujeres jóvenes. Estos tumores tienen un excelente pronóstico en todos los estadios de la enfermedad cuando reciben el tratamiento óptimo, presentando tasas de curación muy altas.^{5,6} Se reporta una sobrevida del 100% en un seguimiento de 30 años en un estudio realizado en un hospital de Estados Unidos. Prácticamente todas las pacientes conservaron su función reproductiva luego del tratamiento quirúrgico (con conservación de la fertilidad) y tratamiento con quimioterapia adyuvante.^{7,8}

Se han reportado casos de tumores germinales

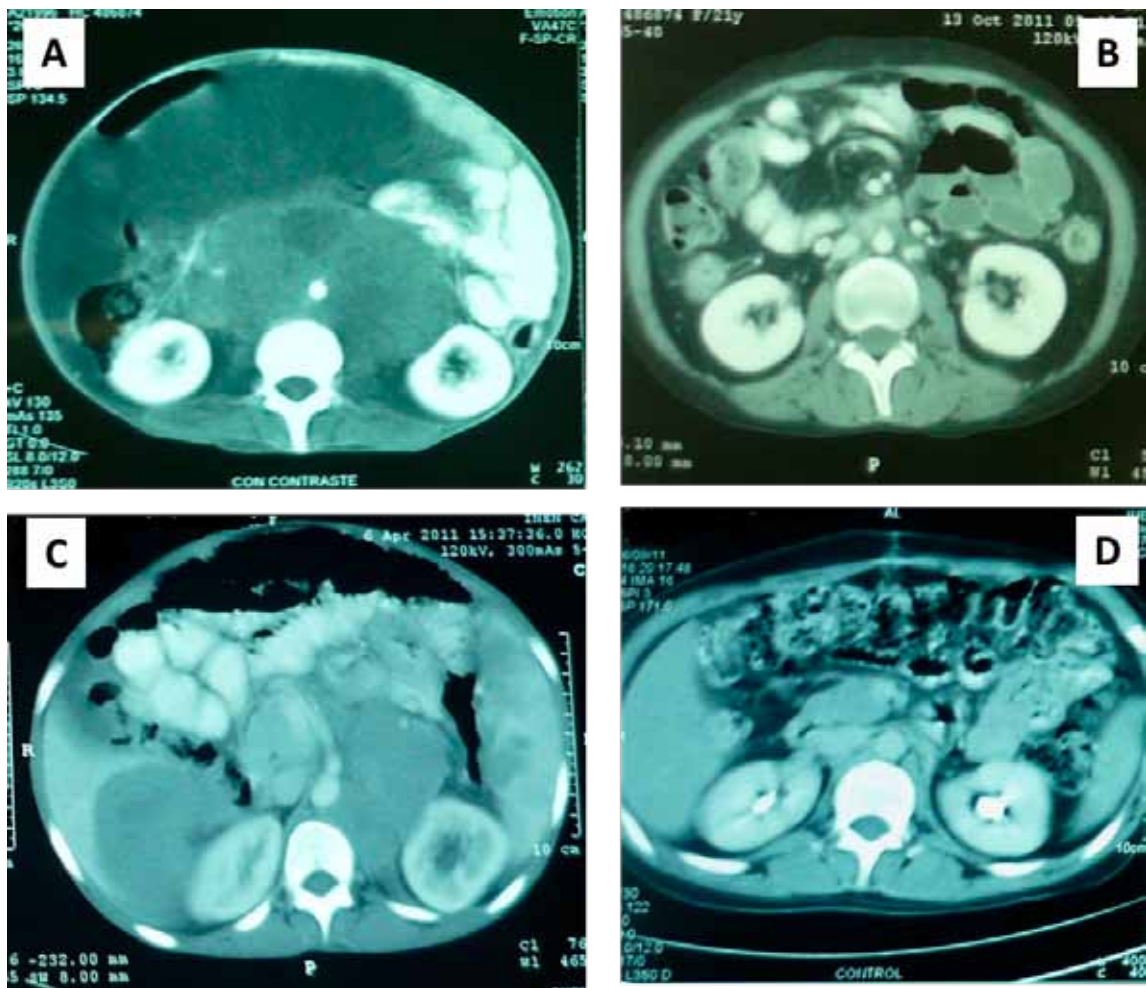


Figura 3. Primera paciente: A) TAC AP basal con contraste que muestra el extenso compromiso retroperitoneal; B) TAC AP luego de recibir 4 cursos de BEP y 4 cursos de TIP, que muestra la respuesta completa a nivel retroperitoneal. Segunda paciente: C) TAC AP basal que muestra extenso compromiso ganglionar retroperitoneal e infiltración del parénquima hepático y esplénico; D) Luego de recibir 4 cursos de BEP, ya no hay evidencia del compromiso retroperitoneal o esplénico, solo hay presencia de lesión hipodensa de 1 cm en el segmento hepático VI que no se aprecia en esta imagen.

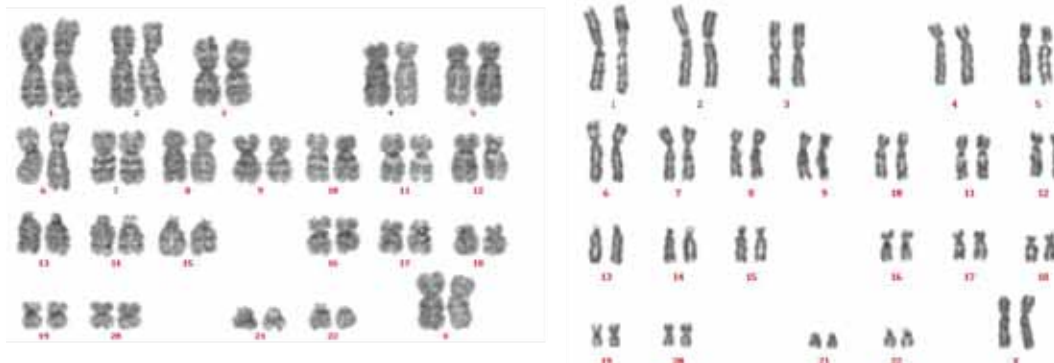


Figura 4. En el primer (A) y en el segundo caso (B), se observaron cariotipos 46 XX .

gonadales en hermanos (varón y mujer)⁹, así como también extragonadales (supraselares) en hermanas.¹⁰

En la revisión de la literatura se encontraron pocos casos de tumores germinales de ovario en hermanas (solo 9 casos).¹¹⁻¹⁹ Solamente en un caso se presentó esta neoplasia en 2 hermanas y un hermano¹¹, y un caso en hermanas gemelas, el cual estuvo asociado al síndrome de Swyer.¹⁹

En este reporte presentamos el caso de 2 hermanas de 21 y 22 años, la primera recibió 2 líneas de quimioterapia, y, a pesar de haberse perdido de vista, ha presentado respuesta completa. La segunda hermana quién recibió sólo una línea de quimioterapia, también presentó respuesta completa; en este caso, se tuvo solamente una tomografía con imagen sugestiva de compromiso hepático de aspecto residual, a la que no se pudo tomar la biopsia, por tener marcadores tumorales negativos, esta pasó a observación, comprobándose en ambos casos el buen pronóstico de estas neoplasias.

Lo llamativo en este caso es que ambas pacientes presentan amenorrea primaria y retardo mental, (la primera con retardo moderado-severo). Los casos de tumores germinales de ovario y disgenesia gonadal se han asociado a alteraciones genéticas como el síndrome de Turner o el síndrome de Swyer.²⁰⁻²³

El síndrome de Swyer-James o disgenesia gonadal pura se caracteriza por un cariotipo 46XY y por un trastorno de la diferenciación sexual caracterizada por la existencia de cintillas gonadales fibrosas desprovistas de células germinales y un fenotipo femenino normal. Las pacientes con este síndrome tienen una alta probabilidad de desarrollar tumores de extirpe gonadal sobre dichas gónadas.²³ El cariotipo realizado a ambas pacientes no mostraron alteraciones citogenéticas.

Existen otras alteraciones moleculares asociadas al disgerminoma, tal como, mutaciones de C-Kit.²⁴

A pesar de que se han reportado varios casos de tumores germinales familiares con disgenesia gonadal pura con cariotipo 46XX²⁵⁻²⁸, en ningún caso se describe retardo mental asociado; esto atribuye un carácter especial a nuestro caso y nos sugiere que podrían estar involucradas otras alteraciones genéticas. Las pacientes aún siguen en evaluación genética y no se descarta la posibilidad de encontrar algunas alteraciones moleculares.

En conclusión, los tumores germinales de ovario son neoplasias de presentación rara, son quimiosensibles, y se debería complementar con estudios citogenéticos aquellos casos que se presenten con gonadal, y más aún, teniendo antecedentes familiares. Nuestras pacientes constituyen casos especiales porque están asociados a retardo mental.

REFERENCIAS

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-1062
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354:166-78.
3. Lobrich M, Jeggo PA, The Two Edges Of The ATM Sword: Co-Operation Between Repair And Checkpoint Functions. *Radiother Oncol*. 2005;76:112-8.
4. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005;5:210-22.
5. Houldsworth J, Korkola JE, Bosl GJ, Chaganti RS. Biology and genetics of adult male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24:5512-8.
6. Giambartolomei C, Mueller C, Greene M et al. A mini-review of familial ovarian germ cell tumors: An additional manifestation of the familial testicular germ cell tumor syndrome. *Cancer Epidemiol* 2009;33:31-36.
7. Moller H, Evans H. Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females. *Apmis* 2003;111:43-6
8. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008 34,427- 441
9. Quero-Hernández A, Estrada-Correa R, Tenorio-Rodríguez H et al. Tumor de células germinales de ovario: Características clínicas y resultados del tratamiento. *Cir Ciruj* 2007;75:81-85.

10. Nakasu S. et al. Suprasellar yolk-sac tumor in two sisters. *Surg Neurol* 1983;20:147-151.
11. Galani E, Alamanis C, Dimopoulos MA. Familial female and male germ cell cancer. A new syndrome?. *Gynecol Oncol* 2005;96:254-5.
12. Blake KI, Gerrard MP. Malignant germ cell tumours in two siblings. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:299-300.
13. Mandel M, Toren A, Kende G, Neuman Y, Kenet G, Rechavi G. Familial clustering of malignant germ cell tumors and Langerhans' histiocytosis. *Cancer* 1994; 73:1980-3.
14. Manka I, Klauber E. Ovarian dysgerminoma in sisters. *Bratisl Lek Listy* 1970; 53:581-3.
15. Poremba C, Dockhorn-Dworniczak B, Merritt V, et al. Immature teratomas of different origin carried by a pregnant mother and her fetus. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2:131-6.
16. Stettner AR, Hartenbach EM, Schink JC, et al. Familial ovarian germ cell cancer: Report and review. *Am J Medl Genet* 1999, 84: 43-46.
17. Talerman A. Gonadoblastoma and dysgerminoma in two siblings with dysgenetic gonads. *Obstet Gynecol* 1971;38:416-26
18. Weinblatt M, Kochen J. an unusual family cancer syndrome manifested in young siblings. *Cancer* 1991;68:1068-70.
19. Rocco de Oliveira L, Therezinha do Nascimento Verreschill, Nunes Lipay. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literatura. *Sao Paulo Med J* 2009; 127:373-8.
20. Han Y, Wang Y, Li, et al. Dysgerminoma in a case of 46, XY pure gonadal dysgenesis (swyer syndrome): a case report. *Diagnostic Pathology* 2011; 6:84
21. Behtash N and Karimi Zarchi M. Dysgerminoma in three patients with Swyer syndrome. *World J Surg Oncol.* 2007; 5:71
22. King S, Sohn I, King J, et al. Gonadoblastoma and dysgerminoma associated with 46XY Pure Gonadal Dysgenesis. *J Korean Med Sci* 1993;8:380-4.
23. Cano I; Torné A; Sainz T, et al. Dos tumores germinales diferentes en dos hermanas gemelas con síndrome de Swyer-James. *Prog Obstet Ginecol.* 1999; 42:406-8.
24. Hoei-Hansen C, Kraggerud S, Abeler V. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Molecular Cancer* 2007, 6:12.
25. Maeyama M, Kagami T, Miyakawa I. Case report of dysgerminoma in a patient with 46,XX pure gonadal dysgenesis. *Gynecol Oncol* 1983;16:405-413.
26. Namavar-Jahromi B, Mohit M, Kumar P. Familial dysgerminoma associated with 46, XX pure gonadal dysgenesis. *Saudi Med J* 2005;26: 872-874
27. Morimura Y, Nishiyama H, Yanagida K, et al. Dysgerminoma with syncytiotrophoblastic giant cells arising from 46,XX pure gonadal dysgenesis. *Obstet Gynecol* 1998;92:654-6.
28. Pertusa S, Palacios A. 46 XX pure gonadal dysgenesis: an infrequent cause of primary amenorrhoea in BMJ case reports 2009; (apr07_2), p. bcr072008048.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.