

**apresentação de  
caso**

*Puberdade Precoce Associada a Tumor  
Misto Ovariano (Células Germinativas–  
Estroma–Cordão Sexual): Aspectos  
Clínicos, Diagnósticos e Manejo de Um Caso*

*Leila C.P. de Paula  
Vanessa L. Zen  
Mauro A. Czepielewski*

*Serviço de Endocrinologia,  
Hospital de Clínicas de  
Porto Alegre, RS.  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Médicas: Endocrinologia,  
Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul,*

*Recebido em 18/07/05  
Revisado em 26/07/05  
Aceito em 02/08/05*

**RESUMO**

Os tumores de estroma ovariano são responsáveis por 5 a 8% dos tumores ovarianos. Sua manifestação clínica inicial mais comum em meninas pré-puberais é o desenvolvimento de puberdade precoce. Neste artigo discutimos o caso de uma menina de 7 anos e 2 meses com tumor de estroma ovariano do tipo misto - cordões-sexuais-células germinativas -, cuja manifestação inicial foi puberdade precoce isossexual, de evolução rápida e progressiva. Os níveis séricos de testosterona, estradiol e  $17\alpha$ OH-progesterona encontravam-se elevados. A ecografia pélvica-abdominal demonstrou massa anexal direita. Salpingo-ooforectomia unilateral foi realizada com completa ressecção tumoral. A paciente encontra-se bem 7 anos após a cirurgia com crescimento e desenvolvimento puberal normal, sem evidência de recidiva tumoral. São revistas as principais manifestações clínicas dos tumores ovarianos, sua classificação e o estadiamento dos tumores de estroma ovariano/cordão sexual, seu seguimento empregando diversos marcadores tumorais e hormonais. Finalmente é analisado o tratamento e prognóstico destes pacientes. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:776-783)**

**Descritores:** Puberdade precoce; Tumor ovariano; Tumor de células da granulosa

**ABSTRACT**

**Granulosa-Stromal Tumor of the Ovary: A Case of Mixed Germ Cell-Cord Stromal Tumor of the Ovary With Endocrinological Considerations.**

Granulosa-stromal tumors comprise 5 to 8% of all primary ovarian neoplasms. The first clinical manifestation is precocious puberty in most prepubertal patients. We report a case of mixed germ cell-cord stromal tumor of ovary in a 7.2 years old girl, who presented with isosexual pseudo-precocious puberty of progressive outcome. Serum testosterone, estradiol and  $17\alpha$ OH-progesterone levels were increased. Abdominal-pelvic ultrasound revealed a right ovarian mass. Unilateral salpingo-oophorectomy was performed with complete resection of the tumor. The patient is well 7 years after surgery with normal pubertal and growth development and no signs of tumor relapse. We review the clinical manifestations of ovarian tumors, classification and staging of sex cord-stromal tumors, follow-up, tumor markers, treatment and prognosis. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:776-783)**

**Keywords:** Precocious puberty; Ovarian tumors; Granulosa cell tumor

**T**UMORES EM ANEXOS SÃO ENCONTRADOS em mulheres de todas as idades, e o risco de malignidade varia conforme a faixa etária. Em meninas menores de 15 anos, 80% dos tumores ovarianos são malignos (1). Esta probabilidade se reduz para 5 a 18% durante a idade reprodutiva e

volta a aumentar nas mulheres pós-menopáusicas (2-4).

A maioria dos tumores ovarianos primários (90%) deriva de células epiteliais, embora possam se originar de outros tipos celulares como células germinativas e células do estroma ovariano/cordão-sexual (5 a 8%). Em revisão de 187 crianças menores de 10 anos com diagnóstico de tumor ovariano de células da granulosa ou da teca, 80% se apresentou com puberdade precoce (5). Este tipo de tumor, quando se manifesta após a menarca, pode provocar sinais e sintomas relacionados ao hiperestrogenismo ou, mais raramente, ao hiperandrogenismo ou hipertireoidismo, o que justifica o interesse endocrinológico nestes casos.

Neste artigo apresentamos o caso de uma paciente com precocidade sexual associada a um tumor misto de cordões sexuais-estroma ovariano-células germinativas e discutimos os aspectos endócrinos relacionados.

### Descrição do caso

Paciente feminina, 7 anos e 2 meses, consultou em ambulatório de endocrinologia com queixa de aumento de mamas e pêlos com 5 meses de evolução. Ao exame físico apresentava peso de 28Kg e estatura de 128cm, correspondendo ao percentil 75-90 para um percentil 10 esperado para o alvo familiar, estágio puberal de Tanner: mama IV (mama D 7,5 x 8cm e mama E 7 x 7cm), pêlos pubianos III e demais sistemas sem alterações.

Foi submetida a exames laboratoriais basais com resultados registrados a seguir: LH 0,7mUI/ml, FSH 0,1mUI/ml, testosterona 0,27ng/ml (N 0,02-0,12), T4 9,4mcg/ml (4,5 a 12,5); TSH 2,28mcUI/ml (0,4 a 4); DHEA 3,8ng/ml (N 0,58-2,10), E2 98,5pg/ml (N< 12), androstenediona 1,23mg/dl e 17OHP 3,7ng/ml (N 0,03-0,67). O raio-X de mãos e punhos demonstrou avanço na idade óssea (IC= 7 anos 2 meses; IO= 10 anos; DP= 10 meses).

No teste de estímulo com LHRH (100 microgramas EV) houve ausência de resposta puberal do LH e FSH (LH permaneceu inalterado em 0,7mUI/ml e FSH variou de 0,1 para 0,32mUI/ml).

A ecografia abdominal total demonstrou lesão expansiva de contornos parcialmente definidos, ecogeneidade heterogênea com várias áreas líquidas e septações com 8,6 x 6,8 x 7,8cm na região anexial direita, útero 4,8 x 1,8 x 2,0cm, endométrio homogêneo de 0,5cm e imagens de até 2,4cm junto à aorta, tronco celíaco e hilo hepático relacionáveis a adenomegalias. Realizou a seguir investigação complementar que foi normal: raio-X de tórax, ecocardiograma, cintilografia óssea, HCG 1,8mUI/ml (N<

10mUI/ml), CA125 5,2UI/ml (N< 32) e alfa feto-proteína 1,0UI/ml (N< 4).

Em decorrência destes achados, foi submetida a ooforectomia direita, cujo anátomo-patológico evidenciou tumor de estroma ovariano e cordões sexuais com presença de células germinativas, sem metástases ganglionares ou evidência tumoral à esquerda. Considerando a presença de tumor restrito ao ovário, optou-se por não realizar quimioterapia e manter acompanhamento clínico e hormonal. Exames laboratoriais no pós-operatório demonstraram queda dos níveis de testosterona de 0,27 para 0,08ng/ml, estradiol de 98,5 para menor do que 20pg/ml, androstenediona de 1,23 para 0,8 no pós-operatório recente e para 0,23mg/dl dois meses após. Um mês após a cirurgia, ocorreu redução parcial de mamas e novo teste de LHRH 100 microgramas EV demonstrou resposta do LH (0,7 para 3,2mUI/ml) e do FSH (1,4 para 11,3mUI/ml). Ecografia revelou útero normal sem visualização do endométrio e ovário esquerdo com 2,6cm contendo 3 pequenos folículos de até 0,5cm.

Quatro meses após a cirurgia, diante do risco de puberdade precoce central desencadeada pelo excesso hormonal prévio (maturação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas) e na presença de dosagens periódicas de estradiol (E2) que atingiram valores de até 66pg/ml, realizou-se teste de leuprolide-depot, obtendo-se resultado demonstrado na tabela 1.

A partir da ausência de elevação significativa de LH, FSH e estradiol após a administração de leuprolide-depot sugerindo a ausência de maturação do eixo gonadal, manteve-se o acompanhamento clínico. Após 18 meses de pós-operatório observou-se estradiol de 42,7pg/ml, ecografia e teste de LHRH semelhante ao anterior, com resposta do LH de 0,7 para 3,6mUI/ml e do FSH de 5,4 para 9,9mUI/ml. A ecografia pélvica evidenciou cisto de 1,2cm que apresentou regressão espontânea em menos de 30 dias de evolução.

No primeiro ano realizou consultas mensais e no segundo ano foi acompanhada trimestralmente com os níveis de E2 variando de < 20 a 66pg/ml. Pro-

**Tabela 1.** Resposta de LH, FSH e estradiol após leuprolide-depot (3,75mg IM).

DIA	LH (mUI/ml)	FSH (mUI/ml)	ESTRADIOL (pg/ml)
ZERO	< 0,7	1,1	< 20
1	1	6,2	66,3
7	< 0,7	0,64	< 20
14	< 0,7	0,28	20,9
21	< 0,7	0,34	< 20
28	< 0,7	0,11	20,5

gressivamente foi se espaçando o intervalo entre as consultas, uma vez que a paciente não apresentava nenhuma evidência clínica, laboratorial ou ecográfica de recidiva tumoral. Aos 8 anos e 9 meses (18 meses após a cirurgia) iniciou progressão do estágio puberal, estabelecendo-se dúvida sobre a ocorrência de puberdade normal ou recidiva tumoral. Diante do fato de persistirem os exames normais, optamos por observar a evolução da puberdade que progrediu para o estágio V, tendo ocorrido menarca aos 10 anos e 2 meses. Atualmente a paciente está com 14 anos e 2 meses e apresenta estatura entre o percentil 3-10, compatível com sua altura-alvo. A avaliação ecográfica abdominal demonstra ovário esquerdo normal e ausência de outras alterações (figura 1).

O caso apresentado demonstra a importância dos tumores ovarianos no diagnóstico diferencial da puberdade precoce periférica, reforçando também a necessidade do acompanhamento clínico e hormonal a longo prazo de um raro tipo de tumor ovariano com potencial maligno.

A seguir revisamos as principais manifestações clínicas dos tumores ovarianos, a classificação dos tumores de estroma ovariano-cordão sexual, seu estadiamento, a importância dos marcadores tumorais, bem como seu tratamento, seguimento e prognóstico.

### **Manifestações clínicas**

O câncer ovariano é a segunda malignidade ginecológica mais comum, sendo porém a principal causa de morte por câncer ginecológico (6). Os tumores ovarianos epiteliais provocam sintomas vagos fazendo com que o diagnóstico da doença seja tardio. Ao contrário dos pacientes com tumores ovarianos epiteliais, os quais na sua maioria se apresentam no estágio III ou IV no



**Figura 1.** Ultrassonografia pélvica realizada após 7 anos de acompanhamento, demonstrando ovário normal (3,5 x 2,4 cm).

momento do diagnóstico, 7 em cada 10 pacientes com tumores de estroma ovariano-cordão sexual são diagnosticados no estágio I. Os tumores de estroma ovariano-cordão sexual e os de células germinativas são usualmente diagnosticados mais precocemente por apresentarem maior sintomatologia. A procura por atendimento e o reconhecimento precoce por parte do médico modificam a sobrevida da paciente.

Os sintomas relacionados ao hiperestrogenismo são a forma mais comum de apresentação, mas as pacientes podem ainda se apresentar com massa palpável abdominal ou pélvica. Em uma revisão de 118 pacientes com tumores de células da granulosa, 55% tinham hiperplasia endometrial e seguidamente se apresentaram com sangramento uterino anormal (7). Aumento na produção de estrógeno pode ainda provocar sensibilidade mamária, sangramento pós-menopáusico, anormalidades menstruais, maior maturação das células vaginais escamosas e, em crianças, precocidade sexual.

Os casos de puberdade precoce associados a tumores ovarianos se desenvolvem de maneira uniforme. As alterações iniciais são pigmentação areolar e desenvolvimento mamário, seguido por secreção vaginal esbranquiçada e sangramento uterino e, por último, por desenvolvimento de pêlos pubianos. Há aumento da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea (5). Estudos endocrinológicos revelam elevação dos níveis de estrógeno em 85% das pacientes e alguns casos com elevação dos níveis de progesterona. O desenvolvimento rápido é sugestivo de tumor ovariano. Entretanto, é importante lembrar que somente uma minoria dos casos de precocidade sexual são provocados por tumores ovarianos, conforme apresentado na tabela 2.

Mais raramente podem ocorrer manifestações clínicas de hiperandrogenismo, usualmente associadas a um tipo mais raro de tumor de estroma ovariano, o androblastoma ou tumor de células de Sertoli-Leydig, que pode ocorrer em qualquer idade, embora a idade média ao diagnóstico seja de 25 anos. Andrógenos como testosterona e androstenediona, e até mesmo 17- $\alpha$  hidroxiprogesterona, provocam virilização com sinais e sintomas que incluem oligomenorréia, amenorréia, atrofia mamária, hirsutismo, acne, alopecia androgenética, alteração do timbre de voz e aumento clitoriano (8).

Outros sintomas não específicos incluem ascite, dor abdominal devido à ruptura do tumor e hemo-peritônio. A biópsia de endométrio detecta hiperplasia endometrial em 25-50% ou carcinoma em 5-10% dos casos (9).

A classificação dos tumores de estroma ovariano recomendada pela Organização Mundial da Saúde está registrada na tabela 3 e o seu estadiamento, que segue

**Tabela 2.** Diagnóstico diferencial puberdade precoce.

Precocidade Incompleta	Telarca prematura Adrenarca prematura
Puberdade Precoce Central ou Verdadeira	Idiopática Neurogênica
Pseudo-Puberdade	Secundária a exposição prévia de esteróides sexuais Tumores secretores de gonadotrofinas Tumores de células germinativas Adenoma secretor de gonadotrofina
Autonomia Gonadal Síndrome de McCune-Allbright Patologia Adrenal	Cisto folicular ovariano Tumor ovariano Tumor secretor de andrógenos Tumor secretor de estrógenos Defeito estereiodogênico
Hipotireoidismo Primário	

**Tabela 3.** Classificação tumores de estroma ovariano.

**Tumores de célula da granulosa-estromal**

- A - Tumores da célula da Granulosa
  - Tipo adulto
  - Tipo juvenil
- B - Tumores do grupo tecoma-fibroma
  - Tecoma
    - Típico
    - Luteinizado
  - Fibroma-fibrosarcoma
    - Fibroma
    - Fibroma Celular
    - Fibrosarcoma
- Tumor estromal com poucos elementos tipo cordões sexuais
- Tumor estromal esclerosante
- Não classificado

**Tumores células da granulosa - Sertoli**

- A - Tumores células de sertoli
- B - Tumores células de Leydig
- C - Tumores células de Leydig-Sertoli
- Bem-diferenciado
- Diferenciação intermediária
- Pobremente diferenciado
- Com elementos heterólogos
- Retiforme
- Misto
- Ginandroblastoma
- Tumor de cordões sexuais com túbulos anulares
- Não Classificado

(adaptado da classificação internacional de tumores - OMS)

os padrões dos demais tipos de tumor de ovário, está apresentado na tabela 4.

**Marcadores tumorais**

O CA-125 é produzido normalmente pelos ovários e seus níveis séricos flutuam durante o ciclo menstrual. É útil nas mulheres pós-menopáusicas, nas quais o valor preditivo positivo para malignidade chega a 97% (10,11). Isto se deve ao fato de que nas mulheres em idade reprodutiva, condições benignas como endometriose, doença inflamatória pélvica e leiomiomatose uterina, que são muito mais prevalentes, podem provocar

elevação deste marcador sem estarem relacionadas com malignidade. Estas elevações, porém, raramente são maiores que 100 a 200U/mL em pacientes com condições benignas. O nível sérico do CA-125 está elevado (> 65U/mL) em 80% em mulheres com tumor ovariano epitelial. A sensibilidade aumenta conforme a o estágio da doença (estágio I: 50% vs. estágio II ou mais: 90%) (12) e também conforme a histologia (maior no tipo seroso, menor no tipo mucinoso). É utilizado no seguimento das pacientes para avaliação de recidiva.

Quando há suspeita de um tumor de célula ger-

**Tabela 4.** Estadiamento de tumor estroma ovário pelo FIGO\*.

**Estágio I - Crescimento limitado aos ovários.**

- IA - crescimento limitado a um ovário, sem ascite contendo células malignas, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa.
- IB - crescimento limitado a ambos os ovários, sem ascite contendo células malignas, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa.
- IC - tumor ou estágio IA ou IB mas com tumor presente na superfície de um ou ambos os ovários; ou com cápsula rota, ou ascite presente contendo células malignas ou com lavado peritoneal positiva.

**Estágio II - Crescimento envolvendo um ou ambos os ovários com extensão pélvica.**

- IIA - extensão e/ou metástases para o útero e/ou tubas.
- IIB - extensão para outros tecidos da pelve.
- IIC - tumor ou estágio IIA ou IIB mas com tumor presente na superfície de um ou ambos os ovários; ou com cápsula rota, ou ascite presente contendo células malignas ou com lavado peritoneal positiva.

**Estágio III - Tumor envolvendo um ou ambos ovários com implantes peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos inguinais e/ou retroperitoneais positivos. Metástases hepáticas superficiais. Tumor está limitado à pelve verdadeira, mas com extensão histologicamente comprovada para o intestino delgado ou omento.**

- IIIA - tumor grosseiramente limitado a pelve verdadeira, com linfonodos negativos mas com implantes microscópicos histologicamente comprovados para a superfície peritoneal abdominal.
- IIIB - tumor de um ou ambos ovários com implantes confirmados histologicamente para a superfície peritoneal abdominal, não excedendo 2cm de diâmetro. Linfonodos negativos.
- IIIC - implantes abdominais > 2cm em diâmetro e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos.

**Estágio IV - Crescimento envolvendo um ou ambos os ovários com metástases a distância. Efusão pleural presente com citologia positiva. Metástase hepáticas parenquimatosas.**

\* FIGO= Federação internacional de oncologistas ginecológicos.

minativa ou tumor misto, pode haver elevação de alfa-fetoproteína, LDH ou HCG. A alfa-fetoproteína é marcadora dos tumores de seio endodérmico, HCG dos coriocarcinomas e LDH dos disgerminomas. Tumores de células germinativas e embrionárias podem apresentar mais de um marcador presente.

A inibina é o principal marcador de tumores de estroma ovariano. As sub-unidades da inibina estão presentes em vários tecidos humanos, e as proteínas diméricas formadas a partir destas sub-unidades pertencem à superfamília de fatores de crescimento e diferenciação do TGFbeta e são reguladores gonadais da síntese e secreção de FSH. Ratos mutantes com deleção do gene da sub-unidade alfa da inibina desenvolvem tumores gonadais de estroma e cordão sexual com elevada penetrância (14).

Além dos estudos em ratos que evidenciam a importância destes fatores na tumorigênese, a sua utilização como marcadores tumorais está bem descrita. Dentre as aplicações clínicas, a sub-unidade alfa da inibina é utilizada na imuno-histoquímica para diferenciar tumores de células da granulosa dos tumores de células epiteliais ou para identificar a origem de metástases (14,15). Em uma análise de vários estudos, a sub-unidade alfa da inibina foi positiva em praticamente 100% dos tumores de estroma ovariano-cordão sexual do tipo células da granulosa e células de Ser-

toli/Leydig, em 80% dos de estroma esclerosante e em 64% dos fibromas/tecomas e negativa em praticamente todos os tumores epiteliais, carcinomas e tumores endometrioides (15). Em mulheres pós-menopáusicas, quando os níveis de inibina estão fisiologicamente indetectáveis, ela é útil para a detecção precoce e o monitoramento de recorrência de tumores de estroma ovariano e tumores mucinosos. Os ensaios séricos para inibina detectaram formas benignas, "borderline" e malignas, e não houve diferença entre os vários estágios da doença. A observação de que o CA125 é um marcador para a maioria dos tumores ovarianos epiteliais e que a inibina é um marcador para os tumores de estroma, cordão sexual e tumores mucinosos sugeriu que a combinação de ensaios de CA125 com a sub-unidade alfa da inibina seja uma boa estratégia para detectar a maioria dos cânceres ovarianos. Na realidade, estudos demonstraram que ensaios combinados detectaram 90% de todos os cânceres de ovário (14). Entretanto, a utilidade dos ensaios de inibina fica comprometida em algumas circunstâncias. Assim como o CA125, sua utilidade é maior na pós-menopáusicas, onde os níveis fisiológicos séricos de inibina são muito baixos ou indetectáveis, possibilitando assim a sua utilização na detecção precoce e monitorização da recorrência, visto que em mulheres em idade reprodutiva, os ensaios foram menos úteis

porque os níveis de inibina eram mais altos e flutuantes. Em mulheres com tumores de células da granulosa, os níveis de inibina eram muito elevados e facilmente medidos e monitorados, enquanto que naquelas com tumores mucinosos os níveis de inibina eram menores, dificultando sua quantificação. Em mulheres em idade reprodutiva, o uso de inibina para monitorar recorrência tumoral pode estar comprometido devido à presença do ovário contra-lateral (14,15).

### **Tratamento**

Tumores de estroma ovariano do estágio IA são tratados cirurgicamente, removendo ovário e trompa de falópio ipsilateral. Estudos retrospectivos demonstram taxa de cura equivalente para salpingo-ooforectomia uni ou bilateral nos casos diagnosticados precocemente (16).

Laparotomia exploratória com inspeção cuidadosa do ovário contra-lateral, trompa, linfonodos pélvicos e para-aórticos é obrigatória, embora a doença esteja usualmente confinada a um ovário. Durante a cirurgia, um teste citológico do abdômen e do fundo de saco de Douglas deve ser realizado.

Em mulheres jovens, deve-se fazer biópsia endometrial para excluir adenocarcinoma uterino concomitante. Em mulheres peri ou pós-menopáusicas, deve-se realizar pan-histerectomia. No estágio I, a maioria das pacientes tem longa sobrevida livre de doença somente com tratamento cirúrgico.

O controle pré-operatório consiste de raio-X de tórax, marcadores tumorais, tomografia computadorizada, função hepática e mamografia dependendo da idade da paciente. Em pacientes com sinais de obstrução gastrointestinal ou genitourinária pode-se realizar enema baritado, sigmoidoscopia, colonoscopia e/ou pielografia endovenosa. A aparência radiológica dos tumores de estroma ovariano varia de massas pequenas e sólidas até grandes massas multicísticas (17).

Em contraste, pacientes em estágios II a IV da doença no momento do diagnóstico têm prognóstico menos favorável e são candidatas a tratamento complementar com quimioterapia ou radioterapia com respostas variadas conforme o tipo tumoral ou suscetibilidade individual.

Recorrência costuma ocorrer de 4 a 6 anos após o diagnóstico inicial, usualmente na pelve ou mesmo no abdome superior. Se o tumor estiver localizado, uma cirurgia adicional pode ser efetiva, quando o tumor estiver difuso é tentado o manejo com cito-redução mais quimioterapia convencional e/ou radioterapia (7,18-20).

Estudos sugerem que o agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante pode apresentar uma atividade anti-tumoral através da supressão da

secreção de gonadotrofinas (21-23), entretanto estes achados não são unânimes (24,25).

### **Prognóstico**

O prognóstico do tumor ovariano da célula da granulosa depende do estadiamento cirúrgico da doença no momento no diagnóstico (10,19,26). A maioria dos tumores de células da granulosa tem um padrão indolente de crescimento e é confinada a um ovário, sendo a taxa de cura para doença em estágio I de 75 a 92% (18,19). Entretanto, recorrências tardias não são incomuns (18). Em um relato de 37 mulheres com doença em estágio I, taxa de sobrevida em 5, 10 e 20 anos foi 94, 82 e 62%, respectivamente.

É indicado acompanhamento prolongado com exames físicos seriados e medida de marcadores tumorais, tais como estradiol e inibina (10,27).

### **Discussão**

Na prática clínica é importante estarmos atentos para a possibilidade do diagnóstico de tumor ovariano quando ocorre puberdade precoce isossexual em meninas, apesar de esta ser uma causa rara de precocidade sexual. Não se pode esquecer também os casos mais raros ainda de puberdade precoce heterossexual provocada por um subtipo de tumor ovariano, onde há produção associada de andrógenos.

Na interpretação dos exames laboratoriais ou mesmo ecográficos, é imprescindível que o médico não se baseie apenas nos valores de referência fornecidos pelos laboratórios, ele deve ter sempre disponíveis tabelas que apresentem os resultados de exames laboratoriais e do volume uterino e ovariano conforme as faixas etárias e metodologia empregada.

Os tumores mistos de células germinativas são tumores compostos de dois ou mais elementos celulares malignos. Dentre os tumores de estroma ovariano, os tumores mistos como o relatado neste artigo são bastante incomuns, apesar de em análises mais recentes eles terem sido diagnosticados mais frequentemente. Em um estudo que avaliou 57 pacientes até 19 anos com tumor ovariano, 28 apresentavam tumor de células germinativas, 20 apresentavam tumor epitelial, 7 tumor de estroma ovariano e apenas uma tumor misto (28).

Como já descrito, a maior sintomatologia dos tumores de estroma ovariano faz com que estes sejam diagnosticados mais precocemente, melhorando seu prognóstico. Entretanto, este tipo de tumor pode ter recidiva tardia e deve ser acompanhado a longo prazo. Antes do início da puberdade propriamente dita é fácil avaliar possíveis recidivas através das dosagens hormonais e dos níveis de inibina. O tempo de início da

puberdade, como pudemos observar, pode ser antecipado, talvez por uma maturação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, desencadeada por excesso hormonal prévio tal qual vemos nos pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase não controlada. Neste período, muitas vezes fica difícil diferenciar as alterações clínicas e laboratoriais como sendo fisiológicas ou patológicas, e é de extrema importância manter consultas regulares e avaliações com exames de imagem.

No caso apresentado, os níveis de LH/FSH, seja em condição basal ou após LHRH, se apresentaram baixos na avaliação inicial da paciente. Um mês após o tratamento cirúrgico, o teste do LHRH demonstrou elevação tanto do LH quanto do FSH, com relação LH/FSH basal= 0,5 e pós-estímulo= 0,28, sugerindo pequeno grau de maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Entretanto, a avaliação da liberação do LH/FSH e estradiol após leuprolide-depot (tabela 1) não confirmou este achado. Fundamentados neste padrão hormonal, optamos por não utilizar o análogo de LHRH, conduta que se mostrou adequada na medida em que a paciente evoluiu com desenvolvimento normal da puberdade, ocorrendo a menarca aos 11 anos e alcançando a altura final compatível com o alvo familiar.

Os achados de resposta do LH, FSH e estradiol algumas horas ou até 24 horas após a injeção do análogo depot de LHRH são pouco conhecidos. Os valores observados neste caso (pico de LH= 1,0mUI/ml, FSH= 6,2mUI/ml e estradiol= 66,3pg/ml) e seu acompanhamento com não progressão da puberdade sugerem que os níveis a serem alcançados na puberdade verdadeira sejam maiores, e que o teste agudo com LHRH possa apresentar resultados falso-positivos.

Assim, o caso apresentado e seu manejo endócrino e oncológico reforçam a importância deste diagnóstico em pacientes com puberdade precoce, e ressaltam a necessidade de seguimento clínico e hormonal periódico a longo prazo nestes casos.

## REFERÊNCIAS

1. Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. **Cancer** 1972;30:713.
2. Hernandez E, Myazawa K. The pelvic mass, patient's ages and pathologic findings. **J Reptod Med** 1988;33:361.
3. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms A ten-year review. **Obstet Gynecol** 1989;74:921.
4. Kilackey MA, Neuwirth RS. Evaluation and management of the pelvic mass. A review of 540 cases. **Obstet Gynecol** 1988;71:319.
5. Cronjé HS, Niedman I, Bam RH, Woodruff JD. Granulosa and theca cell tumors in children: A report of 17 cases and literature review. **Obstet Gynecol Surv** 1998;53(4):240-7.
6. Jemal A, Twirani RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics 2004. **CA Cancer J Clin** 2004;54(1):8-29.
7. Evans AT 3<sup>rd</sup>, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. **Obstet Gynecol** 1980;55(2):231-8.
8. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. **Am J Surg Pathol** 1985;9:543.
9. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. **J Clin Oncol** 2003; 21(6):1180-92.
10. Brooks SE. Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 1994;55:580.
11. ACOG Committee Opinion Number 280: The role of the generalist Obstetrician Gynecologist in the early detection of Ovarian Cancer. **Obstet Gynecol** 2002;100:1413.
12. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. **Ann Intern Med** 1994;121:124.
13. Risbridger GP, Schmitt JF, Robertson DM. Activins and inhibins in endocrine and other tumors. **Endocr Rev** 2001;22:836-58.
14. Robertson DM, Burger HG, Fuller PJ. Inhibin/activin and ovarian cancer. **Endocr Relat Cancer** 2004;11:35-49.
15. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord stromal tumors. **Gynecol Oncol** 1994;55:562.
16. Seung EJ, Jae ML, Sung ER, Jae YB, Jung IJ, Seong TH. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. **Radiographics** 2002;22:1305-25.
17. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. **Gynecol Oncol** 2001;81:456.
18. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. **Gynecol Oncol** 1994;52:50.
19. Miller BE, Barron BA, Wan Jy. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. **Cancer** 1997;79:1951.
20. Emons G, Schally AV. The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynaecological cancers. **Human Reprod** 1994;9:1364.
21. Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I, Kauppila A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. **Gynecol Oncol** 1989;35(3):406-8.
22. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman RS, Kaplan AL, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. **J Reptod Med** 1996;41(6):393-6.
23. Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton

- 
- DP, Blake P, et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** **1998**;10(4):242-5.
24. Maxwell GL, Solsson AP, Miles P. Failure of gonadotropin releasing hormone therapy in patients with metastatic ovarian sex cord tumors. **Oncology** **1994**;51:356.
25. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the Emil Novak ovarian tumor registry. **Am J Obstet Gynecol** **1999**;180(2 Pt 1):323-7.
26. Stuart GC, Dawson LM. Update on granulosa cell tumors of the ovary. **Curr Opin Obstet Gynecol** **2003**;15-33.
27. Hassan E, Creatsas G, Deligeorolgo E, Michalas S. Ovarian tumors during childhood and adolescence. A clinicopathological study. **Eur J Gynaec Oncol** **1999**; 2:124-6.

**Endereço para correspondência:**

Leila C.P. de Paula  
Av. Lucas de Oliveira 1937/502  
90440-011 Porto Alegre, RS