

Tumor de las células de la granulosa: importancia de la inmunohistoquímica en el diagnóstico

Dr. José Núñez Troconis^{1,2}, María Elena Vilora³, Mariela Delgado⁴, Rosa Romero¹

RESUMEN

Se presenta un caso de una paciente joven de 30 años quien consultó por trastornos menstruales y dolor abdominal de evolución de 1 año. Se le diagnóstico una tumoración de ovario poco frecuente como son los tumores de las células de la granulosa por medio de marcadores de inmunohistoquímica.

Palabras clave: Tumores de las células de la granulosa. Marcadores inmunohistoquímicos

SUMMARY

It is presented a case of a young woman who had menstrual problems and abdominal pain since one year ago. It was diagnosed an uncommon ovarian tumor such as tumor of granulosa cells using immunohistochemical markers.

Key words: Granulosa cell tumor. Immunohistochemical markers

INTRODUCCIÓN

Las células de la granulosa (CG) pertenecen a las células somáticas de los cordones sexuales del ovario, las cuales están asociadas al desarrollo del oocito. Las células de la granulosa se originan bien sea del epitelio celómico o del tejido mesenquimal, este origen está en discusión (1). La principal función de ellas es la producción de los esteroides sexuales y péptidos que son requeridos para la foliculogénesis y la ovulación. (2). Los tumores de las células de la granulosa (TCG) son tumores muy raros, originado de las células de la granuloma, sin embargo, algunos de ellos pueden ser no funcionales (1,2). Fueron

descritos por primera vez por Rokitasnky (3) en 1859. Ellos representan el 2 %-5 % de los tumores malignos (1,4) y más del 70 % de los tumores de los cordones sexuales y del estroma (1). También han sido descritos como tumores quísticos uniloculares o multiloculares, generalmente son unilaterales (5,6). En contraste con los tumores de origen epitelial, ellos se caracterizan porque tienen mejor pronóstico (7).

Scully in 1977 (8), los clasifica en 2 grupos sobre la base en sus características clínico-patológicas en: tipo adulto y tipo juvenil. La forma adulta representa el 95 % de los TCG (TCGA) y el tipo juvenil el 5%(TCGJ) (1,9,10). El rango de edad de presentación de estos tumores es de 9 a 93 años con una mediana de 51 años (11). Los TCGA se observan generalmente en la perimenopausia y posmenopausia; con el pico de incidencia entre los 50 a 55 años de edad (1). Los TCGJ suelen presentarse en niñas en premenarquía y mujeres jóvenes con una

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital "Manuel Noriega Trigo", IVSS, Maracaibo, Zulia.

² Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia.

³ Laboratorio de Patología e Inmunohistoquímica. Policlínica D'Empaire, Maracaibo, Zulia.

⁴ Laboratorio de Patología, Policlínica Maracaibo, Maracaibo, Zulia.

edad promedio al momento del diagnóstico de 20 años de edad y un rango entre 8-45 años; más del 50 % de ellos se diagnostican antes de los 20 años y el 45 % en la premenarquía (1,9,10,12). La incidencia de los TCG varía entre 0,58 a 1,6/100 000 mujeres/año (1). Generalmente, el pronóstico de estos tumores es bueno y la estadificación quirúrgica es el factor pronóstico más importante (10).

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de un TCG tipo juvenil diagnosticado por medio de marcadores de inmunohistoquímicas.

Reporte de caso

Paciente de 30 años de edad que consultó por presentar sangrado genital abundante y persistente o categoría O (FIGO) de evolución de 1 año, y se acompaña de dolor abdominal localizado en hipogastrio de moderada intensidad que alivia con calmantes comunes. Entre los antecedentes ginecológicos más importante se encontraron que su menarquía ocurrió a los 10 años, siendo sus ciclos menstruales oligomenorreicos, con períodos abundantes y duraderos o categoría O (FIGO) y dismenorreicos. Entre los antecedentes obstétricos se reportaron: Gesta II Abortos II. Asimismo, previamente se le habían realizado 2 biopsias de endometrio (BE), que reportaron un pólipo endometrial en la 1ª toma y una hiperplasia endometrial compleja sin atipias en la 2ª BE. Al examen físico se palpó una tumoración abdominal que se extendía desde el hipogastrio hasta el hipocondrio derecho. El examen ginecológico reveló un útero en AVF, normal con tumoración gigante de ovario que emergía desde la cavidad pélvica.

El ultrasonido abdomino-pélvico y transvaginal mostró una tumoración gigante de ovario derecho, con características complejas, compuesta por un patrón ecomixto, con áreas centrales de ecogenicidad irregular que medía 17,5 x 8,4 cm y un volumen de 647 mL; además se observó otro componente en la tumoración, puramente quístico que se extendía desde el área pélvica hasta el área del hipocondrio derecho, la cual medía 18,54 x 12,45 cm con un volumen de 1 500 mL. Igualmente se ordenó una resonancia magnética abdominal-pélvica con contraste, reportándose una tumoración de ocupación de espacio de localización abdomino-pélvica de 28 x 9,4 cm.

Los resultados de los marcadores tumorales se encontraron en límites de la normalidad: CA-125:

16,6 U/mL (VN: 0-35), Subunidad β de la HCG: <1,20 mIU/mL; CA-19.9: 11,62 U/mL (VN: 0-40), α -Feto-Proteína: 0,77 ng/mL (VN: 0-8,5), Antígeno Carcino-Embrionario: 2,29 ng/mL VN: 0-5).

A la paciente se le practicó una ooforosalingectomía total derecha, y se encontró una tumoración multilobulada, que midió 17x13x8 cm, de superficie externa irregular, blanquecina con áreas rojizas y se observó 3 formaciones lobuladas, midiendo la mayor 16x11x5 cm y la menor 7x7 cm, todas de aspecto quístico, renitente al tacto, cuyo peso fue de 2 700 g. La cavidad lobular de mayor tamaño se encontró llena de un líquido sanguinolento con una pared de grosor de 0,1 cm, cuya cara interna era lisa, amarillenta, con áreas de color perlado. Las otras dos formaciones lobuladas eran de aspecto mixto; una de ellas de era multilocular que contenía un líquido de color amarillo y las otras áreas eran sólidas, amarillentas y áreas pardas grisáceas; en las áreas quísticas se encontraron áreas multinodulares de color marrón pálido.

La biopsia por congelación fue reportada como negativa para malignidad. El estudio histopatológico con hematoxilina-eosina (HE) reportó un disgerminoma. De acuerdo a los hallazgos quirúrgicos, se estatificó como un IA.

Estudio inmunohistoquímico

De los bloques de parafina donde estaban embebidos las muestras del ovario extraído, se obtuvieron cortes o secciones de 4 μ para ser teñido con HE y estudiados bajo el microscopio de luz Leica DM 100. El estudio histopatológico permitió identificar células de la granulosa con patrón sólido, núcleos ovalados con cromatina laxa, nucléolos prominentes con algunas células con citoplasma claro como se observa en la Figura 1.

Asimismo, se obtuvieron secciones adicionales para realizar los estudios inmunohistoquímicos. Se desparafinaron y rehidrataron los cortes de tejido con xilene y alcohol. Luego se les realizó un pretratamiento, calentando las secciones en microonda colocadas en una solución de recuperación con pH elevado (Dako, Denmark), posteriormente fueron inmersas en H₂O₂ al 0,3 % por 20 minutos para bloquear la actividad de las endoperoxidasas. Después que se lavaron las secciones o cortes, se incubaron por 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpos monoclonales contra: citoqueratina de amplio espectro

TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

(CK AE1/AE3), antígeno de membrana epitelial (EMA), citoqueratina 7 (CK-7), citoqueratina de alto peso molecular (CK34BE12), enolasa específica de neurona (NSE), proteína P-63, cromogranina-A, vimetina, fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), inhibina-A, α -fetoproteína (AFP), antígeno común leucocitario (CD45/LCA), receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PR). Resultando positivos con 3+ a la vimetina e inhibina-A y 2+ a PR. (ver figuras: 1b, 2a y 2b).

Estos hallazgos permitieron realizar el diagnóstico de tumor de las células de la granulosa.

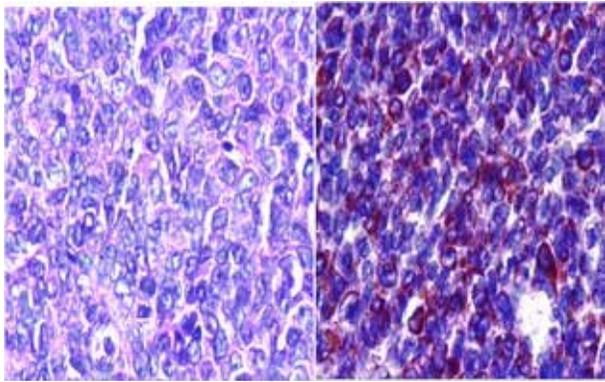
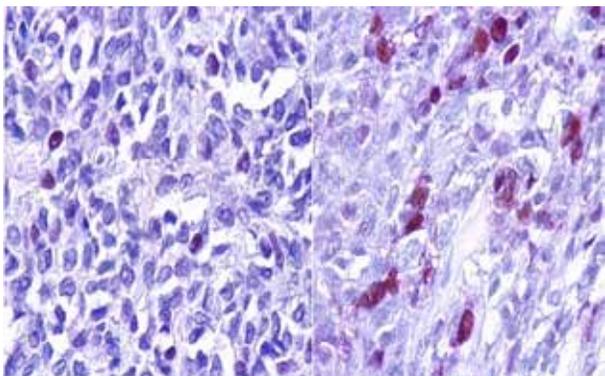


Figura 1. 1a: (400x, Hematoxilina y Eosina) Células de la Granulosa con patrón sólido, núcleos ovalados y cromatina laxa. 1b: (400x, Vimetina) Flecha muestra la positividad a la Vimetina.



Figuras 2: 2a: (400x, PR) Flecha muestra los Receptores de progesterona (PR) positivos. 2b: (400x, Inhibina-A) Flecha muestra positividad a la Inhibina-A.

DISCUSIÓN

Los TCG del ovario son considerados como tumores de bajo grado de malignidad, con un pronóstico relativamente más favorable que los tumores que se originan de las células epiteliales del ovario (7). A pesar que los TCGJ se presentan más frecuentemente durante la niñez y la premenarquía (10), se pueden observar también en adulto jóvenes como en este caso.

Similar a los tumores epiteliales, los síntomas de presentación del tumor son usualmente inespecíficos, y varían de un paciente a otro. Se pueden presentar desde el aumento de tamaño del abdomen por una tumoración palpable o no (26,4 %-45 %) (13) y/o dolor abdominal (30 % a 50 %) (14), siendo estos el signo y el síntoma más frecuente de presentación clínica (15). Igualmente, el 41 % al 66 % de estos tumores se acompañan de trastornos menstruales tales como menstruaciones irregulares, sangrados intermenstruales, oligomenorrea, amenorrea y sangrado pos-menopáusicos debido a la secreción estrogénica por parte del tumor (14,16). En los TCGJ, el dolor abdominal se observa en un 28,3 % y tumoración palpable en un 45 % (13,17). La secreción estrogénica también explica el porqué los TCGA se pueden acompañar o asociarse con la presencia de hiperplasia endometrial (4 %-40 %) o adenocarcinoma de endometrio (5 % al 35 %) por lo que se recomienda una biopsia de endometrio (15,16,18-20). Los TCGJ pueden presentarse produciendo una pseudopubertad o pubertad precoz isosexual en las niñas prepúberes hasta en un 50 % de los casos (21-23).

Desde el punto de vista ecográfico, radiológico y/o resonancia magnética, estos tumores pueden tener cinco patrones morfológicos: quístico multilocular, quístico unilocular con paredes gruesas, quístico unilocular de paredes delgadas, masa sólida homogénea y masa sólida heterogénea (23). La mayoría de los TCG se presentan como tumores sólidos, con componente uní o multilocular (23) y miden un promedio de 12 cm de diámetro (rango: 1 a 30 cm) (20,24,25) como el caso que se presenta es multilocular con partes sólidas.

Desde el punto de vista morfológico los TCG son generalmente unilaterales y encapsulados con una suave superficie lobulada, predominantemente sólidos o sólidos con partes quísticas, y al corte presenta en su interior una coloración blanco amarillenta que en ocasiones remeda a los citoadenomas (23), muy similar a nuestro caso.

La histopatología de estos tumores se clasifica en: bien diferenciados y poco diferenciados. Los bien diferenciados pueden estar compuestos de un patrón microfolicular, macrofolicular, trabecular, insular tubulares sólido o tubular hueco, siendo el microfolicular el más frecuente de los patrones, además presenta los cuerpos de Call-Exner. Estos cuerpos se caracterizan porque son grupos de células de la granulosa agrupadas en forma de pequeños anillos rodeados por un material eosinófilo y núcleos encogidos. Estos cuerpos de Call-Exner se observan en 30 % de los casos (12). En el grupo de los TCG poco diferenciados, el patrón es difuso y sedoso. El estroma es esclerótico secundario a cambios degenerativos frecuentemente encontrados en estos tumores, muchos de los cuales se deben a procesos isquémicos. El diagnóstico diferencial de los TCG incluye sarcomas, carcinomas de células pequeñas y tumores carcinoides de bajo grado.

El empleo de la inmunohistoquímica permite dilucidar el diagnóstico en aquellos casos donde hay dificultad en la realización del diagnóstico correcto; entre esos marcadores inmunohistoquímicos importantes en el diagnóstico y estudio de los TCG están la Inhibina-A, la vimetina y el CD99 (4). Igualmente, los marcadores tumorales en suero son de ayuda en la orientación en la realización del diagnóstico en el preoperatorio y en la realización o determinación de recurrencias tempranas (1). Entre ellos se tiene: 1.- 17 β Estradiol: esta hormona puede estar elevada en los TCG pero funciona como un marcador pero no hay correlación entre los niveles y la progresión o recurrencia del tumor, y es encontrado elevado en el 30 % de los casos; entre otras hormonas que pueden servir de marcadores, serían los andrógenos como la testosterona en los casos de TCG productores de andrógenos; 2.- Inhibina: se encuentra elevada tanto en las pacientes pre y pos-menopáusicas con TCG; de las Inhibinas, la B es la que más se secreta por los TCG. La ausencia de positividad de la inhibina puede estar asociada con pobre pronóstico como los TCG poco diferenciados (26). El nivel de la inhibina puede estar correlacionado con el tamaño del tumor (27). Los niveles de inhibina regresan a niveles normales alrededor de la semana de la extirpación del tumor (28); 3.- Hormona antimülleriana (AMH): producida por las células de la granulosa durante la vida reproductiva de la mujer y se eleva en presencia de TCG, siendo altamente específica. Koukourakis y col. (28) mencionan que la elevación de la AMH y de la inhibina puede predecir la ocurrencia de una

recidiva clínica del tumor tan temprano como 11 meses. La sensibilidad de la AMH como marcador en los TCG se reportado entre un 76 % a 100 % (29); 4.- Proteína reguladora del folículo (FRP): esta proteína es secretada por las células de la granulosa y es detectada durante la menstruación; la regulación de la secreción ocurre durante el proceso de diferenciación de la CG. Niveles elevados de la FRP se han encontrado en algunos casos de TCG, pero su significado clínico todavía no se ha determinado (28).

Estudios cromosómicos de los TCG han sido realizados, encontrándose anomalías que incluyen trisomía 12, monosomía 22 y delección de la rama larga (q) del cromosoma 6. Las mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 no han sido encontradas asociadas a estos tumores (1). Síndromes tumorales tales como el de Peutz Jeghers y Potters han sido asociados a los TCG. La enfermedad de Ollier y de Maffucci también han sido asociados a los TCGJ (1).

Se han mencionado factores de riesgo en el origen de estos tumores como son la exposición continua a drogas inductoras de ovulación tales como los moduladores selectivos de receptores de estrógenos como es el clomífero, y las gonadotropinas (1). Se ha determinado que el gen FOXL2 codifica el factor de transcripción requerido para el desarrollo normal de la célula de la granulosa (1); Shah y col. (30) detectaron una mutación somática en el FOXL2 in TCG. Esta mutación ha sido observada en 86 de 89 (97 %) de los TCGA, y en 1 de 10 (10 %) en TCGJ. La alta frecuencia de esta mutación sugiere la posibilidad que sea patognomónica en TCGA (30). Yoo y col. (31) también han identificado mutaciones en los genes Fas, FLIP y Bcl-2. La proliferación de las CG depende de las vías de señalización y cualquier alteración de ellas, conlleva a un descontrol de la proliferación de las CG y la formación de los TCG. El entendimiento o comprensión de estas vías involucradas en el origen de esta patología permite o ayuda en el desarrollo de nuevas drogas en el tratamiento de los TCG, más específicamente en los casos recidivados (32).

El estudio inmunohistoquímico de los TCGs permite precisar el diagnóstico de ellos, especialmente los marcadores: Vimetina, CD-99 e Inhibina-A (33,34). En relación a este caso la fuerte positividad de los marcadores: Vimetina, Inhibina-A y PR permitió realizar el diagnóstico de TCG ya que los marcadores de diferenciación epitelial como CK AE1/AE3, EMA, CK-7 resultaron negativos, lo que descartó un carcinoma epitelial o adenocarcinoma; la negatividad de la PLAP y del CD45/LCA eliminó el

diagnóstico de Disgerminoma, y los marcadores AE1/AE3, CK34BE12 y la Proteína P63 que se expresan en tumor de Brenner fueron negativos.

El manejo de los TCG depende de la edad de la paciente y el estadio de diseminación de ellos (10). El 80 %-90 % de los TCG son encontrados en estadio inicial, IA (35). Generalmente, los TCGJ, como en nuestro caso, son diagnosticados en estadio IA. La incidencia de lesión bilateral es baja (2 %) (1). La cirugía es el tratamiento estándar inicial y la ooforosalingectomía total unilateral es el tratamiento de elección en niñas y mujeres en edad reproductiva que deseen preservar la fertilidad en este estadio inicial (1,10). La tasa de supervivencia para 5 y 10 años ha sido reportada por Malmstrom y col. (7) en un 94 % y 88 % respectivamente para el estadio I, decreciendo a un 44 % para los estadios II y III. Otros autores como Wu y col. (36) han reportado supervivencia en 5 y 10 años entre un 98 % y 96 % para el estadio I y del 60 % al 70 % para el estadio II. La recurrencia está relacionada con el estadio como en todos los cánceres (35). La incidencia de enfermedad en el ovario contrario es baja, 2 % (37).

Además del estadio, hay otros factores pronóstico de los TCG tales como la edad, el tamaño del tumor, ruptura del tumor, enfermedad residual, actividad mitótica atípicas, atipia celular, aneuploidismo (se observa en el 5 %-20 % de los TCG), sobreexpresión de la P53 y Ki-67 elevado (1,23). La edad menor a 40 años está asociada con mejor pronóstico (4), sin embargo, Lee y col. (12) han reportado un alta recurrencia de estos tumores en mujeres menores de 40 años. Ellos reportaron que la supervivencia en 5 y 10 años se reduce del 93 % al 82 % y del 84 % al 48 % respectivamente, en mujeres menores de 40 años. Tumores mayores a 10-15 cm de diámetro han sido asociados con una alta recurrencia y rápida progresión, independientemente del estadio (1,35), sin embargo, Sehoully y col. (38) mencionan que los tumores pequeños pueden ser agresivos, dependiendo de su comportamiento biológico. La enfermedad residual pos-quirúrgica es otro factor de pronóstico, siendo el pronóstico inversamente proporcional a la enfermedad residual. El número de mitosis atípicas está reconocido como un factor pronóstico, siendo a mayor número de ellas, la supervivencia menor, en otras palabras, una actividad mitótica menor de 5/10 por campo de alto poder (HPF) tendrá mejor tasa de supervivencia comparada con aquellos tumores con más de 5/10 HPF (35).

Shumer y col. (39) mencionan a la ruptura del tumor

como un factor de pronóstico. La expresión de la P53 es común y está asociado a un pobre pronóstico (4), Ala-Fossi y col. (26) encontraron que las pacientes donde no se encontró la expresión de la P53, tuvieron un supervivencia 10 veces más alta.

Como se mencionó anteriormente, en pacientes jóvenes o sin descendencia y tumores en estadio IA, el tratamiento de elección es la ooforosalingectomía unilateral, sin embargo, después de completar la reproducción, se recomienda la extirpación del otro ovario y el útero aunque está conducta es controversial (1). Los TCG tienen tendencia a recurrir tardíamente (1) pero una vez que ocurre, la mortalidad alcanza hasta el 80 % de los casos. El tiempo más largo reportado de recurrencia es 40 años (40). Sun y col. (41) mencionan que el 21 % de los casos recidivan y el tiempo medio de ello es de 75,6 meses (rango: 6-166 meses).

La paciente tiene una evolución posoperatoria de más de dos años, libre de recidiva. Posterior a la cirugía, la paciente ha reportado que sus ciclos menstruales son normales y regulares. Todavía no ha logrado fertilidad.

En conclusión, se reporta un caso de un tumor de ovario poco frecuente como es el TCG en una mujer joven en edad reproductiva cuyo diagnóstico fue establecido con el uso de la inmunohistoquímica.

Correo electrónico: jtnunezt@gmail.com; jnunezt@cantv.net; jtnunezt@outlook.com

REFERENCIAS

1. Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: A review. *Indian J Surg Oncol.* 2013;4(1):37-47.
2. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility.* Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins. 8ª edición. Philadelphia, Baltimore. 2001.p.199-242
3. Rokitansky CV. Uberabnormalitäten des corpus luteum. *Allg Wien Med Z.* 1859;4:253-258.
4. Sekkate S, Kairouani M, Serji B, Tazi A, Mrabti H, Boutayeb S, et al. Ovarian granulosa cell tumors: A retrospective study of 27 cases and a review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2013;11:142.
5. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. En: Hartmann WH, Cowan WR, editores. *Atlas of tumor pathology, series 2, fascicles 16.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology,

- 1979;239-312.
6. Zaloudek C. The ovary. En: Gompel C, Silverberg SG, editores. *Pathology in gynecology and obstetrics*. 4ª edición. Philadelphia: Lippincott; 1994.p.313-413.
 7. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: Prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol*. 1994;52:50-55.
 8. Scully RE. Ovarian tumors. *Am J Pathol*. 1977;8:687-720.
 9. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:575-596.
 10. Karalök A, Taşçi T, Üreyen I, Türkmen O, Öçalan R, Şahin G, et al. Juvenile granulosa cell ovarian tumor: Clinicopathological evaluation of the patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16:32-34.
 11. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for surgical in sex cord stromal tumors of the ovary: An analysis of 376 women. *Gynecol Oncol*. 2007;104:396-400.
 12. Lee IH, Choi CH, Hong JY, Kim YJ, Kim KT. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: A multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol*. 2011;22:188-195.
 13. Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, Lahlou N, Dluvillard P, Josso N, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:958-965.
 14. Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Triller-Lenoir V. Granulosa cell tumour: A review of the literature. *Bull Cancer*. 2000;87:709-714.
 15. Yesilyurt H, Tokmak A, Uzel AI, Simsek HS, Terzioglu SG, Erkaya S, et al. T. Parameters for predicting granulosa cell tumor of the ovary: A single center retrospective comparative study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;15(19):8847-8450.
 16. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1995;56:338-344.
 17. East N, Alobaid A, Goffin F, Ouallouche, Gauthier P. Granulosa cell tumour: A recurrence 40 years after initial diagnosis. *J Obstet Gynecol Can*. 2005;27:363-364.
 18. Pautier P, Lhommé C, Culine S, Duvillard P, Michel G, Bidart JM, et al. Adult granulosa-cell tumor of the ovary: A retrospective study of 45 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 1997;7:58-65.
 19. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary: Clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol*. 1979;7:136-152.
 20. Ayham A, Salman MC, Velipasaoglu, M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: A retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol*. 2009;20(3):158-163.
 21. Calaminus G, Wessalowski R, Harms GD, Öbel U: Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol*. 1997;65:447-452.
 22. Lack EE, Perez-Atayde AR, Murthy AS, Goldstein DP, Crigler JF, Vawter GF. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: A clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer*. 1981;48:1846-1854.
 23. Devi NR, Ramu SL, Prabhakaran A, Devi S, Govindaswamy D. Unicystic Granulosa Cell Tumor. *J Pathol Transl Med* 2015;49:167-170. <http://dx.doi.org/10.4132/jptm.2014.04.02>
 24. Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C, McLarney JK, Kim B. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics*. 1998;18:1523-1546.
 25. Stuart GC, Dawson LM. Update on granulosa cell tumours of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15:33-37.
 26. Ala-Fossi SL, Aine R, Punnomen R, Mäenpää J. Is potential to produce inhibins related to prognosis in ovarian granulosa cell tumors? *Eur J Gynecol Oncol*. 2000;21:187-189.
 27. Bossers JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK, Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*. 1997;64:64-69.
 28. Koukourakis GV, Kouloulis VE, Koukourakis MJ, Zacharias GA, Papadimitriou C, Mystakidou K, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: Tumor review. *Integr Cancer Ther*. 2008;7(3):204-215.
 29. Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF, MacLaughlin DT. Serum Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. *Gynecol Oncol*. 2009;114:57-60.
 30. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutations of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2719-2729.
 31. Yoo NJ, Kim MS, Lee SH. Expression and mutation analysis of Fas, FLIP and Bcl-2 in granulosa cell tumor of ovary. *Tumor* 2012;98:118e-121e.
 32. Jamieson S, Fuller PJ, Molecular pathogenesis of granulosa cell tumors of the ovary. *Endocr Rev*. 2012;33:109-144.
 33. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol*. 2000;53:327-334.
 34. Vani BR, Geethamala K, Geetha RL, Srinvasa MV. Granulosa cell tumor of ovary: A clinicopathological study of four cases with brief review of literature. *J Midlife Health*. 2014;5(3):135-138.
 35. Khosla D, Dimri K, Pandey AK, Mahajan R, Trehan R. Ovarian granulosa cell tumor: Clinical features, treatment, outcome, and prognostic factors. *N Am J Med Sci*. 2014;6(3):133-138.

TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA

36. Wu L, Zhang W, Li L. Prognostic factors in granulosa cell tumor of the ovary. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000;35:673-676.
37. Ranganath R, Sridevi V, Shirley SS, Shantha V. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:929-933.
38. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann W, Kühn W, et al. *Anticancer Res*. 2004;24(2C):1223-1229.
39. Shumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*. 2003;21:1180-1189.
40. East N, Alobaid A, Griffin F, Ovalloouche K, Gauthier P. Granulosa cell tumor: A recurrence 40 years after initial diagnosis. *J Obstet Gynaecol Cancer*. 2005;27:363-364.
41. Sun HD, Lin H, Jao MS, Wang KL, Lio WS, Hung YC, et al. A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2012;24:244-249.

Declaración del ACOG acerca de las solicitudes de aborto por Zika en una carta al editor publicada en el *New England Journal of Medicine*

22 de junio de 2016. Washington, DC

El Presidente del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) Thomas Gellhaus, MD, publicó la siguiente declaración en relación con una carta al editor publicada en el *New England Journal of Medicine* en la que se señala un aumento significativo en las solicitudes de aborto en América Latina desde el inicio de la epidemia de Zika:

"El ACOG ha reconocido desde hace tiempo que el acceso a servicios de salud reproductiva, incluidos los servicios de aborto, es esencial para todas las mujeres. La carta al editor publicada en el *New England Journal of Medicine* proporciona información alarmante sobre cómo el virus Zika está afectando a la vida de las mujeres embarazadas.

"Todas las mujeres, deben tener el derecho legal al aborto, sin restricciones por el acoso, la falta de disponibilidad de la atención, las prohibiciones del procedimiento, u otras barreras legales o reglamentarias. La crisis Zika hace que sea imposible pasar por alto que las mujeres de todo el mundo no tienen acceso a esta necesidad de cuidado de la salud básica.

"Además, la investigación y la experiencia han demostrado que donde el aborto es ilegal o muy restringido, las mujeres utilizan medios desesperados y peligrosos para poner fin a embarazos no deseados, incluyendo el trauma infligido a sí mismas, el consumo de productos químicos, la automedicación, e incluso recurrir a proveedores de abortos inseguros no calificados y sin entrenamiento.

"Durante la crisis Zika proveedores de atención médica deben respetar y apoyar los derechos reproductivos de las mujeres y las decisiones que toman después de un asesoramiento adecuado. ACOG afirma que el respeto de la conciencia es importante, pero la objeción de conciencia de un médico individual nunca debe crear una barrera para el acceso de una paciente a la atención de la salud reproductiva. Las mujeres deben tener acceso inmediato a toda la gama de servicios de salud reproductiva para evitar las consecuencias potencialmente trágicas de la exposición al Zika".

Traducido por Rogelio Pérez D'Gregorio de: American College of Obstetricians and Gynecologists. Disponible en: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements/2016/ACOG-Statement-on-New-England-Journal-of-Medicine-Study-on-Zika-and-Abortion-Requests>