

J. Rodríguez Fernández*, R. Navarro
 Pérez, I. Rausell Segarra, E. Carvajal Roca,
 J. Ferrís i Tortajada

An Esp Pediatr 1999;51:293-296.

Introducción

Los tumores malignos de células germinales (TMCG) representan aproximadamente el 3% de los cánceres pediátricos^(1,2). Se originan de las células germinales (gonocitos) primordiales, destinadas a producir los espermatozoides y los óvulos⁽²⁾. Los gonocitos aparecen en el seno endodérmico (saco vitelino) en la 4ª semana de gestación y, siguiendo la línea media dorsal, emigran para colonizar, entre la 6ª-8ª semana los cordones sexuales. Estos cordones desarrollados de un engrosamiento del epitelio celómico, formarán las gónadas definitivas⁽³⁾.

Todos estos procesos (formación, emigración, colonización, diferenciación y maduración) y la aparición posterior del fenotipo sexual, están sincronizados y regulados genéticamente por los cromosomas sexuales X e Y. Pacientes con alteraciones de dichos cromosomas presentan rasgos fenotípicos intersexuales o displasias gonadales y un mayor riesgo (30%) de desarrollar un gonadoblastoma (GB), variedad rara de tumor mixto con un componente estromal de los cordones sexuales y de las células germinales *in situ* con la capacidad de transformarse a disgerminoma invasivo^(4,5).

Durante la época pediátrica el disgerminoma es uno de los TMCG más frecuentes del ovario (Tabla I)^(6,7). Globalmente la mayoría de los casos se diagnostican entre los 10-30 años siendo el tumor típico de las gónadas disgenésicas^(5,7). En el presente trabajo queremos describir dos casos de GB diagnosticados en nuestra Unidad de Oncología pediátrica, queriendo resaltar la rareza de uno de ellos por no estar asociado a una disgenesia gonadal.

Caso 1

Paciente mujer de 10 2/12 años que presentó un cuadro de vómitos, fiebre, anorexia y dolor abdominal. Como antecedente refería episodio de flujo vaginal serosanguinolento con ligero abombamiento de la parte inferior del abdomen durante los dos meses previos.

A la exploración destacaba la presencia de una tumoración en hipogastrio de consistencia dura, firme, indolora y de unas di-

Gonadoblastoma con transformación a disgerminoma ovárico. A propósito de dos casos

Tabla I Clasificación y frecuencia de los tumores ováricos malignos en la época pediátrica^(6,7)

Tipo tumoral	%
I. Células germinales	75-76
1. Disgerminoma.	19-20
2. Carcinoma embrionario	17-18
3. Teratoma inmaduro	38-39
4. Coriocarcinoma	
5. Tumor del seno endodérmico	
I. Estroma mesenquimal	24-25
1. Diferenciación sexual*	
1.1 Tumor de células granulosas	11-12
1.2 Tumor de células tecales	3-4
1.3 Arrenoblastoma	2-3
1.4 Tumor de células hiliares	
1.5 Ginandroblastoma	
2. Indiferenciación sexual	6-7
2.1 Fibrosarcoma	
2.2 Neurofibrosarcoma	
2.3 Leiomiomasarcoma	
2.4 Rabdomyosarcoma	
2.5 Linfoma	
I. Mixtos de células germinales / estroma mesenquimal.....	< 0,5
1. Gonadoblastoma	
2. Otros tumores mixtos	
I. Epiteliales	
1. Cistoadenocarcinoma seroso	
2. Cistoadenocarcinoma mucinoso	
3. Cistoadenocarcinoma endometroide	
4. Tumor de Brenner	

* Pueden desarrollar funciones endocrinas.
 Los tumores con frecuencia menor de 0,3% no se reseñan

mensiones de 8 x 3,5 cm. Las exploraciones complementarias de diagnóstico por imagen (ecografía y TAC abdominal) evidenciaron una tumoración pélvica con componente quístico, de localización posterior-superior a la vejiga (de 10 x 5 cm) con implantes peritoneales en el saco de Douglas (Fig. 1). Las determinaciones analíticas generales y los marcadores tumorales (Alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario, fracción de la gonadotropina coriónica y lactatodeshidrogenasa) fueron nor-

Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia.
 *Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
 Hospital Torrecárdenas. Almería.
 Correspondencia: Josep Ferrís i Tortajada. Unidad de Oncología Pediátrica.
 Hospital Infantil La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
 Recibido: Diciembre 1998
 Aceptado: Junio 1999

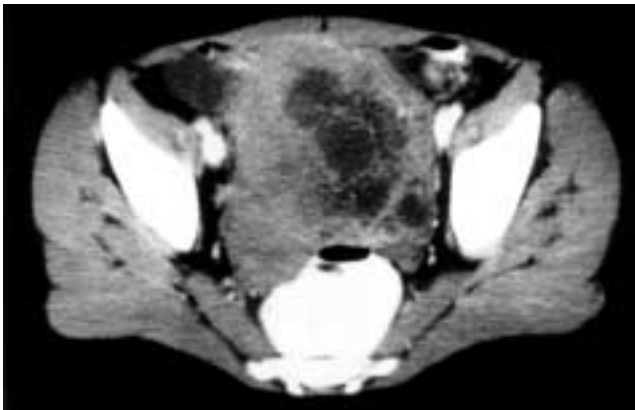


Figura 1. TAC abdominal donde se visualiza una gran masa pélvica con áreas centrales quísticas, sugestivas de necrosis, y discreta captación periférica.

males.

Se practicó ooforectomía y anexectomía derechas con linfoadenectomía íleo-aórtica. El diagnóstico anatomopatológico fue de gonadoblastoma con disgerminoma invasivo estadio III, sin afectación ganglionar.

El estudio citogenético evidenció un cariotipo 46 XY, por lo que se completó el tratamiento quirúrgico con ooforectomía y anexectomía izquierdas siendo el estudio anatomopatológico de ovario atrófico con focos microscópicos de GB. Se irradió la totalidad del abdomen con una dosis total de 30 Gy procediéndose a la protección hepática, renal y cabezas femorales.

Actualmente, con una evolución superior a los ocho años, sigue en remisión completa precisando tratamiento hormonal sustitutivo.

Caso 2

Paciente mujer de 11 años que inició cuadro de abdomen agudo con dolor localizado en fosa ilíaca derecha, signos de irritación peritoneal (Blumberg +) y leucocitosis con neutrofilia. (No consta estudio radiológico prequirúrgico).

Se intervino en otro hospital con sospecha de apendicitis aguda apreciándose un apéndice de características normales y un ovario derecho torsionado (5 cm de diámetro). Se realizó ooforectomía y anexectomía derechas. El resultado anatomopatológico del ovario derecho evidenció un disgerminoma sobre gonadoblastoma. Remitida a nuestra unidad se practicó biopsia del ovario izquierdo siendo normal.

Las exploraciones complementarias postquirúrgicas (diagnóstico por imagen y analíticas) fueron normales, incluyendo los marcadores tumorales. El resultado del cariotipo fue 46 XX. La investigación, en el ovario y tejido tumoral, de subfragmentos de cromosoma Y mediante la técnica de Southern blotting usando sondas de Y-DNA, ha sido negativa.

Se inició tratamiento según protocolo de tumores de células germinales (estadio II) programándose 4 ciclos de quimioterapia con vincristina, cisplatino y etopósido. Actualmente se encuentra completando dicho tratamiento con tolerancia global

Tabla II Estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia^(7,8)

Estadio I:	Crecimiento limitado a los ovarios
IA:	Crecimiento limitado a un ovario, con cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa y sin ascitis.
IB:	Crecimiento limitada a ambos ovarios, con cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa y sin ascitis.
IC:	Estadio IA o IB con tumor en superficie, cápsula rota o con líquido peritoneal maligno.
Estadio II:	Crecimiento en uno o ambos ovarios con extensión pélvica
IIA:	Afectación de útero o trompas.
IIB:	Afectación de otros tejidos pélvicos.
IIC:	Estadio IIA o IIB con tumor en superficie, cápsula rota o líquido peritoneal maligno.
Estadio III:	Crecimiento en uno o ambos ovarios con extensión abdominal, retroperitoneal o de ganglios inguinales
IIIA:	Ganglios negativos con siembras microscópicas en la superficie peritoneal abdominal.
IIIB:	Ganglios negativos con implantes peritoneales abdominales ≤ 2 cm de diámetro.
IIIC:	Ganglios inguinales / retroperitoneales positivos o implantes peritoneales abdominales > 2 cm de diámetro.
Estadio IV:	Metástasis a distancia, como derrame pleural positivo, parénquima hepático, etc.

aceptable.

Discusión

El GB es un tumor raro formado por dos componentes: a) estroma de los cordones sexuales que asemejan a la granulosa inmadura o a células de Sertoli y Leydig y b) células germinales^(4,5,7). La mayoría de las veces el componente germinal está constituido por restos bien delimitados de disgerminoma *in situ*, adquiriendo en la mitad de los casos carácter agresivo, infiltrando el estroma y las estructuras gonadales donde asienta. Entre los TMCG ováricos el disgerminoma es el de menor agresividad biológica, con tumores localizados (estadios I) al diagnóstico en el 75-80% de los casos^(8,9). Así mismo, la respuesta clásica a la radioterapia y actual a la quimioterapia basada en el cisplatino, logra supervivencias globales a largo plazo > 90%. En menos del 10% de GB el componente germinal adquiere mayor malignidad estando constituido por teratoma inmaduro, carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico y coriocarcinoma⁽¹⁰⁾.

El GB casi exclusivamente se desarrolla sobre gónadas disgenéticas, reemplazando parcial o totalmente la gónada subyacente^(4,5). La mayoría de los tumores pequeños asientan en gónadas acintadas o testes hipoplásicos abdominales, raramente en ovarios normales. Cuando se puede identificar el trastorno sexual subyacente, casi siempre se trata de una disgenesia gonadal pura o mixta^(7,10). La variedad pura se caracteriza por gónadas acintadas bilaterales con un fenotipo femenino sin talla corta y sin las anomalías del síndrome de Turner. La forma mixta

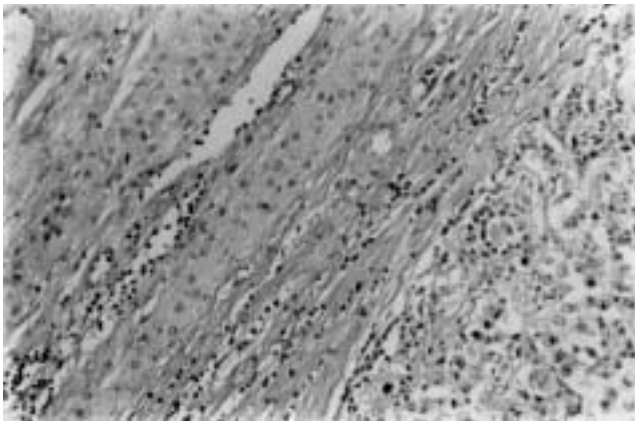


Figura 2. En el margen derecho se observa el disgerminoma con sus células atípicas, de núcleo claro y nucleolo prominente, acompañadas de un infiltrado linfocitario. En la mitad izquierda se aprecia el gonadoblastoma formado por una proliferación mixta de células del estroma, de caracteres benignos.

presenta una gónada hipoplásica acintada en un lado con un testículo contralateral, siendo el paciente hembra con fenotipo virilizado y raramente presenta algún rasgo del síndrome de Turner. Nuestro caso 1 se trata de un GB con disgenesia gonadal pura sin virilización ni rasgos dismórficos. En estos casos se recomienda realizar salpingo-ooforectomía bilateral, pues en un tercio de ellos el tumor es bilateral, y en los casos restantes la gónada disgenésica es hipoplásica y sin función endocrinológica ni reproductora^(8,9). Nuestra paciente confirmó estos hallazgos presentando el ovario atrófico contralateral un GB con disgerminoma *in situ*.

Estudios citogenéticos han evidenciado que la mitad de los casos de GB con fenotipos femeninos presentan un patrón 46 XY, datos concordantes en nuestro caso 1^(10,11). A excepción de un caso 45 X, y de tres 46 XX, la mitad restante presentan mosaicismos 45 X / 46 XY^(12,13). Así pues, del poco más de un centenar de casos publicados, más de un 95% presentan un cromosoma Y. También se han publicado casos de disgenesia gonadal que desarrollan TMCG puros, los cuales presentan idénticos cariotipos sugiriendo que los tumores gonadales en disgenesias son frecuentes en presencia del cromosoma Y, pero rarísimos en su ausencia⁽¹³⁾.

Según los datos de nuestra búsqueda, el caso 2 es el 4º publicado con ovarios normales y un cariotipo 46 XX, siendo los tres restantes descritos en mujeres adultas (> 20 años)^(9,14,15). Para explicar esta excepcionalidad algunos autores sugieren que subfragmentos del cromosoma Y no evidenciados con los cariotipos convencionales y sin traducción disgenésica ni fenotípica, serían la base genética subyacente para desarrollar estos gonadoblastomas^(7,13). En nuestra paciente la determinación de fragmentos de cromosoma Y mediante biología molecular ha sido negativa. Debido a las limitaciones de las técnicas actuales, hasta que no se identifiquen, secuencien y clonen todos los genes específicos de los cromosomas sexuales, esta hipótesis no podrá ser validada científicamente^(13,16).

Los casos publicados presentan unas edades entre 1 y 38 años. La presentación clínica depende, generalmente, de la anomalía gonadal subyacente, siendo la amenorrea primaria con o sin signos de virilización el dato más común en los fenotipos femeninos y la presencia de alteraciones morfológicas genitales entre los varones. En pacientes prepúberes, como en nuestros dos casos debutan como masas abdominales con compresión/irritación intestinal (caso 1) o cuadro de abdomen agudo por torsión ovárica (caso 2), precisando, la mayoría de las veces, intervenciones en salas de urgencias de hospitales no especializados en oncología pediátrica y/o ginecológica^(5,8,11). Las pacientes en edades postpúberes, a causa del fallo gonadal, presentan niveles elevados de gonadotrofinas séricas y urinarias. La positividad de los marcadores tumorales específicos depende del componente germinal implicado⁽¹⁷⁾. En nuestros dos casos por las edades de presentación y tratarse de disgerminomas, uno de ellos con reducido volumen tumoral, no es de extrañar la normalidad de estos parámetros analíticos.

El pronóstico y el tratamiento están determinados por la menor o mayor agresividad biológica reflejadas en el tipo histológico del TMCG y por el estadio/grado de extensión^(18,19). Aunque hay clasificaciones específicas de TMCG para la edad pediátrica, en los GB, como en otros tumores ginecológicos típicos de edades adultas se aconseja utilizar los estadios de la F.I.G.O. (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) (Tabla II)^(7,8). En GB con disgenesia gonadal se aconseja realizar salpingo-ooforectomía bilateral, debido a que el ovario contralateral es hipoplásico y que en el 35% son bilaterales como ha sucedido en nuestro caso 1⁽⁹⁾. La gran mayoría de pacientes con disgerminoma *in situ* no precisan ningún tratamiento posterior, sólo seguimiento y control evolutivo con ecografías pélvico-abdominales^(7,18). En los disgerminomas invasivos, antes de la introducción del cisplatino, se realizaba radioterapia postoperatoria para reducir el 15-20% de recurrencias en estadios IB-IC y para lograr remisiones completas duraderas en estadios II y III^(11,18). Los estadios IV son rarísimos en disgerminomas puros y excepcionales en los GB. Pero la irradiación pélvico-abdominal en las primeras décadas de la vida ocasiona esterilidad, pérdida de la función endocrinológica ovárica y alteraciones tróficas en las estructuras anatómicas adyacentes. La excelente quimiosensibilidad de los disgerminomas con ciclos de poliquimioterapia, conteniendo cisplatino, su tolerancia aceptable y la preservación de las funciones reproductora y hormonal, ha desplazado el uso de la irradiación postoperatoria. Actualmente se está evaluando la eficacia de ciclos de cisplatino con etopósido en estadios I-B al III-B⁽¹⁸⁾.

En casos de grandes masas residuales y en estadios IV se están utilizando tratamientos comparativos con tres respecto a seis ciclos de combinaciones de tres drogas a base de cisplatino asociado a otros dos fármacos de los siguientes grupos: alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina), alquilantes (ifosfamida, ciclofosfamida), epipodofilotoxinas (VP - 16) o antibióticos (bleomicina, doxorubicina, actinomicina-D) obteniendo supervi-

vencias libres de enfermedad de más de un 95% a los tres años en ambas ramas terapéuticas^(19,20). Por la larga evolución libre de enfermedad de nuestro caso 1 se confirma el buen pronóstico de este tipo de tumores. Tratamientos con los mismos fármacos, pero a mayores dosis y durante períodos más largos están indicados en las restantes variedades más agresivas de TMCG desarrollados en un GB, ya que suelen presentar mayor agresividad biológica⁽²¹⁾.

Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda y cooperación del Dr. Héctor Cortina Orts (Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Infantil La Fe) en la selección y descripción de la figura 1.

Bibliografía

- 1 Kosary CL, Gloecker-Ries LA, Miller BA, Hankey BF, Harras A, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1992. Tables and Graphs. National Cancer Institute. National Institute of Health. Bethesda, MD, NIH Publ No 96-2789, 1996.
- 2 Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Hum Pathol* 1983; **14**:493-511.
- 3 O'Rahilly R. The timing and sequence of events in the development of the human reproductive system during the embryonic period. *Anat Embryol* 1983; **166**:247-255.
- 4 Rutgers SL, Scully RE. Pathology of the testes in intersex syndromes. *Semin Diag Pathol* 1987; **4**:275-291.
- 5 Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, Hawkins EP. Germ cell tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ, 1997: 921-945.
- 6 Altman AJ, Schwartz AD. Tumors of the sexual organs. En: Altman AJ, Swartz AD, eds. Malignant Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence. 1ª edición. Philadelphia: WB Saunders Company, 1978: 443-474.
- 7 Talerman A. Germ cell tumors of the ovary. En: Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 3ª edición. New York: Springer-Verlag, 1987: 659-675.
- 8 Rescorla FJ. Germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg* 1997; **6**:29-37.
- 9 Nakashima N, Nagasaka T, Furata S, et al. Ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma in a woman with two normal children. *Hum Pathol* 1989; **20**:814-816.
- 10 Scully RE. Germ cell-sex cord-stromal tumors. En: Hartman WH, ed. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. 1ª edición. Armed Forces Institute of Pathology. Washington: AFIP, 1979: 287-299.
- 11 Gadducci A, Madrigali A, Simeone T, et al. The association of ovarian dysgerminoma and gonadoblastoma in a phenotypic female with 46 XY karyotype. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; **15**:125-131.
- 12 Pierga JY, Giacchetti S, Bilain E, et al. Dysgerminoma in a pure 45 X Turner syndrome. Report of a case and review of the literature. *Gynaecol Oncol* 1994; **55**:459-464.
- 13 Salo P, Kaariainen H, Petrovic V, Peltomaki, Page DC, de-la-Chapelle A. Molecular mapping of the putative gonadoblastoma locus on the Y chromosome. *Genet Chrom Cancer* 1995; **14**:210-214.
- 14 Pratt-Thomas HR, Cooper JM. Gonadoblastoma with tubal pregnancy. *Am J Clin Pathol* 1976; **65**:121-125.
- 15 Bacalao EB, Domínguez I. Unilateral gonadoblastoma in a pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1969; **105**:1279-1281.
- 16 McDonald MT, Flejter W, Sheldon S, Putzi MJ, Gorski JL. XY sex reversal and gonadal dysgenesis due to 9p24 monosomy. *Am J Med Genet* 1997; **73**:321-326.
- 17 Kawai M, Kano T, Kikkawa F, et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1992; **45**:248-253.
- 18 McCaffrey JA, Bajorin DF. Therapy for good risk germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998; **25**:186-193.
- 19 Abu-Rustum NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998; **25**:1-9.
- 20 Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, et al. Chemotherapy of advanced dysgerminoma. Trials of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 1991; **9**:1950-1955.