



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Puberte prekoksna neden olan overin nadir bir tümörü: Juvenil granüloza hücreli tümör

A rare tumor of the ovary causing precocious puberty: Juvenile granulosa cell tumor

Başak Çolak¹, Ayşe Özkan²

¹Çukurova Üniversitesi, Adana

Abstract

Ovarian sex cord stromal tumors, including granulosa cell tumors, are rare tumors, especially in children. They are divided into two groups: juvenile and adult types. Juvenile granulosa cell tumors (JGCT) comprise 5% of all granulosa cell tumors. Precocious puberty is the most common finding of these tumors associated with hormonal changes. Most cases are classified as stage I and surgery forms the basis of the treatment. In this article, we present a rare case of advanced stage JGCT in a 7-year-old girl who had complaints of breast enlargement and abdominal swelling for 3 months.

Keywords: Juvenile granulosa cell tumour, ovarian tumor, precocious puberty

Öz

Granüloza hücreli tümörleri içeren over seks kord stromal tümörleri, özellikle çocuklarda nadir görülen tümörlerdir. Juvenil ve yetişkin tip olarak iki gruba ayrılırlar. Juvenil granüloza hücreli tümörler (JGHT) tüm granüloza hücreli tümörlerin %5'ini içerir. Puberte prekoks, hormonal değişiklikler ile ilişkili bu tümörlerin en sık görülen bulgusudur. Vakaların çoğu evre I olarak sınıflandırılır ve tedavinin temelini cerrahi oluşturur. Bu yazıda, 3 aydır meme büyümesi ve karın şişliği şikâyeti olan, 7 yaşındaki bir kız çocuğunda görülen ve ileri evre olan nadir bir JGHT olgusunu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Juvenil granüloza hücreli tümör, over tümörü, puberte prekoks

GİRİŞ

Granüloza hücreli tümörler, tüm over tümörlerinin yalnızca %1 ila %2'sini oluşturan, son derece nadir görülen seks kord stromal tümörlerdir¹. Başlangıç yaşı ve klinikopatolojik özelliklerine göre bu tümörler erişkin tip ve juvenil tip olarak sınıflandırılır. Beşinci dekatta daha sık görülen (%95) erişkin tipiyle karşılaştırıldığında juvenil granüloza hücreli tümörler (JGHT) daha nadir (%5) görülür. JGHT'lerin çoğunluğu (%90) ergenlik öncesi bireylerde veya 30 yaşın altındaki kişilerde bildirilmiştir.

JGHT'ler hormonal olarak aktif over tümörleri olduğundan en sık görülen semptomlar; puberte prekoks (PP), düzensiz âdet kanaması, karın ağrısı, karın şişliği ve nadiren hirsutizm veya virilizasyondur². JGHT tanısı konulan çocukların yaklaşık %90'ında lokalize hastalık, evre I mevcuttur. Her ne kadar JGHT tanılı hastaların çoğunluğu bu tipik klinik semptomlar ile kolayca teşhis edilse ve

basit eksizyon (tek taraflı salpingo-ooferektomi) sonrasında genellikle iyi huylu bir klinik seyir izlese de, ileri evrede (evre IV) teşhis edilen hastaların küçük bir kısmında tipik klinik semptomlar görülmebilir ve hastalığın klinik seyri kötüdür³. Bu yazıda, 7 yaşında prematür telarş ve karın şişliği ile başvuran ileri evre olması ile çok daha nadir görülen bir JGHT olgusunu sunuyoruz.

OLGU

7 yaş 2 aylık kız hasta son 3 aydır olan meme büyümesi ve karın şişliği şikâyeti ile başvurdu. Fizik muayenede pubertal evresi meme gelişimi açısından Tanner evre III, pubik ve aksiller kıllanma açısından Tanner evre II idi. Batın ileri derecede distandü idi ve göbek çukuru silinmişti. Batında her iki kadranı dolduran 10 cm'den büyük dev kitle palpe edildi. Solunum sesleri, akciğer bazallerinde bilateral duyulmadı. Antropometrik değerlendirmede

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Başak Çolak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E-mail: colakbasakk@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 24.11.2023 Kabul tarihi/Accepted: 08.12.2023

boyununun 120 cm (50. persentil), ağırlığının 20 kg (25. persentil) ve vücut kitle endeksinin 13,9 kg/m² olduğu saptandı. Solunum sıkıntısı, ateş, kusma, kilo kaybı gibi ek şikâyetleri yoktu.

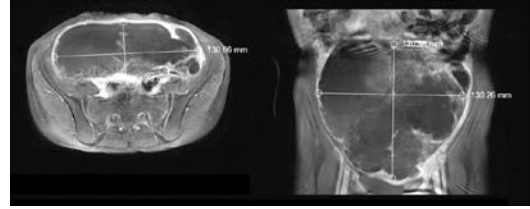
Abdominal ultrasonografide (USG) batın orta hattında 96 x 73 mm, düzgün sınırlı heterojen izoekoik solid lezyon saptandı. Ultrasonografik olarak kitlenin kaynaklandığı organ tespit edilemedi. Olgunun laktik dehidrogenaz değeri (LDH) 2902 U/L olarak çok yüksek saptandı. Diğer rutin biyokimyasal değerleri ve kan sayımı normal sınırlar içinde idi. Östradiol 74,05 pg/ml, folikül uyarıcı hormon (FSH) 0,89 mIU/ml, luteinize edici hormon (LH) 3,29 mIU/ml, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄) 17,5 µg/dl, testosteron 0,0 ng/dl, alfa fetoprotein (AFP) 11561 IU/ml, insan koryonik gonadotropini (β-hCG) 73764 mU/ml, karsinoembriyonik antijeni (CEA) 0,35 ng/ml, kanser antijen 125'i (CA-125) 1018,2 U/ml olarak saptandı. Merkezimizde teknik ve ekonomik nedenlerden dolayı inhibin bakılmadı. Olgunun tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içinde idi.

Batın ve pelvisin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) mesane anterior superiorundan intraabdominal düzeye uzanan 13 x 12 x 5 cm boyutlarında heterojen, nekrotik ve yer yer yağ sinyalinde alanlar barındıran dev kitlesel lezyon görüldü (Şekil 1). Uterus ve sol over boyutu ve konfigürasyonu hasta yaşı ile uyumlu idi ve sağ over görüntülenemedi. Evreleme amacıyla çekilen kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sağ hemitoraksta belirgin plevral efüzyon saptandı. Tanısal amaçlı, plevral efüzyondan, toraks USG eşliğinde sıvı alındı ve plevral sıvının sitolojik incelemesinde malignite şüphesi olduğu raporlandı ancak net tanı verilemedi.

Olgu tanı ve tedavi amacıyla cerrahi açıdan çocuk cerrahisine konsülte edildi. Ancak plevral efüzyonu ve dev kitlesi olan olgu cerrahiye uygun bulunmadı. Sağ over kaynaklı kitlesi olan LDH, östradiol, AFP, β-hCG ve CA-125 değerleri yüksek olan olguda öncelikli olarak germ hücreli tümör düşünüldü. Tümör, over kanserleri FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelemesine göre; mevcut plevral efüzyonundan dolayı evre IVA olarak kabul edildi.⁴

Olguya 4 kür bleomisin, etoposid ve sisplatinde oluşan (BEP) kemoterapi uygulandı.⁵ 4 kür kemoterapiden sonra değerlendirme tetkikleri yapıldı. Kontrol hormonal tetkikleri (östradiol, FSH, LH,

AFP, β-hCG, CA-125) normal sınırlar içindeydi. Toraks ve tüm batın kontrastlı BT'de akciğer ve mediastinal görüntülemesi normal iken mesane sol anteriosuperior yerleşimli, 54 x 53 x 39 mm boyutlarında, bir önceki abdominal MRG tetkiki ile kıyaslandığında belirgin regrese görünümde kitlesel lezyon saptandı. Abdomen içinde sol paraaortik 9 mm, bilateral ilyak trasede en büyüğü solda 8 mm, bilateral inguinal bölgede en büyüğü 7 mm çok sayıda lenfadenopati saptandı. Olgunun fizik muayenesinde batında kitle ele gelmiyordu, memesi Tanner evre I idi. Solunum sesleri bilateral eşit ve doğal duyuluyordu.



Şekil 1. Pelvik düzeyi dolduran, iç yapısı büyük oranda nekrotik, periferi yoğun kontrastlanan, 13x12x5 cm boyutlarda kitle izlenmektedir.

Olgu cerrahi açıdan çocuk cerrahisine konsülte edildi, batın içindeki kitlenin operasyona uygun olmadığı ve mevcut kemoterapiye devam edilmesi önerildi. Olguya 2 kür daha BEP kemoterapisi verildi.

Toplam 6 kür kemoterapiden sonra çekilen kontrastlı abdominal MRG'de sağ adneksiyel loju dolduran 4 x 3 cm boyutunda heterojen görünümde, septasyonlar gösteren, önceki MRG tetkikiyle kıyaslandığında belirgin küçülme izlenen kitlesel lezyon saptandı. Abdomende lenfadenopati, sıvı veya ek patoloji saptanmadı.

Olgu cerrahi açıdan tekrar çocuk cerrahisine konsülte edildi. Laparotomi kararı alındı. Laparotomide tümörün sağ overden kaynaklandığı tespit edildi ve sağ salpingo-ooferektomi yapıldı. Sol over normal görünümde idi. Eksize edilen sağ over kitlesi 3 cm çapında, bir alanda kirli sarı renkli, multiloküle kistik alanlar içeren solid bir kitle idi. Histopatolojik incelemede; mikroskopik görünüm, yüksek mitotik aktiviteye (10 yüksek büyütme alanı başına 7-8 mitoz) ve yüksek dereceli hücre atipisine sahip, seks kord stromal hücrelerin çoğalması ile karakterize idi. İmmünohistokimyasal boyama inhibin, kalretinin, CD99 ve SMA için pozitif. Hücreler pansitokeratin açısından fokal pozitif. Tümör CERB2, CD10, EMA, AFP ve β-hCG açısından negatif. Mevcut

tüm bulgular ile juvenil granüloza hücreli tümör tanısı konuldu.

Olgunun operasyondan bir ay sonra ve takiplerinde çekilen görüntülemeler, laboratuvar tetkikleri ve fizik muayenesi normal saptandı. Olgu, yazının yazıldığı anda 8 yaş 2 aylık olup tanının 12. ayında, tedavi kesiminin 5. ayındadır. Nüks açısından takipleri devam etmektedir. Bilgilendirilmiş onam, olgunun ebeveynlerinden alınmıştır.

TARTIŞMA

Overin JGHT'ü tanısı konulan hastaların yaklaşık %90'ında lokalize hastalık, evre I mevcuttur. Bu hastalarda tam rezeksiyon mümkündür ve sadece cerrahi ile sonuçlar mükemmeldir³. Evre II-IV olan hastalarda nüks oranı yüksektir ve günümüzde sisplatin bazlı üç ajanlı kemoterapi; sisplatin, etoposid ve bleomisin (BEP) önerilmektedir⁵. Evre Ic tümörlerde adjuvan kemoterapinin rolü tartışmalıdır⁶. Biz bu yazıda, literatürde nadir görülen, malign plevral efüzyonu nedeni ile evre IV olarak değerlendirilen, puberte prekoks kliniği ile başvuran ileri evre bir JGHT olgusunu sunuyoruz.

PP, kızlarda ikincil cinsiyet özelliklerinin sekiz yaşından önce ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. PP, santral puberte prekoks (SPP) ve periferik puberte prekoks (PPP) olarak ikiye ayrılır. SPP, hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenin erken aktivasyonundan kaynaklanır. Kızların çoğunluğunda (%74) idiyopatik SPP vardır, ancak altta yatan bir bozukluğa ikincil de olabilir⁷. PPP, hipotalamus-hipofiz-gonadal ekseninin aktivasyonu dışındaki bir süreçle seks steroidlerine maruz kalmanın sonucudur ve SPP'den çok daha az görülür⁸.

JGHT'ler, overlerin östradiol ve inhibin salgılayan bileşeni olan granüloza hücrelerinden kaynaklanır. JGHT'de hiperöstrojenizmin ve aşırı inhibin salgısının klinik belirtileri sıklıkla küçük yaşta kızlarda, PP semptomları olarak ortaya çıkar. Ergenlerde ve ergenlik sonrası kızlarda bu semptomlar âdet düzensizlikleri, vajinal kanama ve virilizasyon ile birlikte karın şişliği ve ağrısı şeklinde ortaya çıkabilir. Menstrüasyona bağlı klinik semptomların daha erken fark edilmesi tümörün daha erken tespit edilmesine yardımcı olur, bu da JGHT'lerin neden %90 oranında evre I olarak tespit edildiğini açıklayabilir^{2,9}. Olgumuzun beyanına göre bulgular başvurudan 3 ay önce başlamış ancak aile bu durumu, çocuğun okul kıyafetleri dar gelmeye başlayınca, başvurudan 1 hafta önce fark etmiş.

Olgumuz tanı alındığında evre IV idi. Literatürde bu evrede bildirilmiş az sayıda olgu vardır ve ileri evrede prognoz kötüdür¹⁰.

Serum anti-Müllerian hormonunun, inhibin B'nin ve CA-125'in, JGHT'i gösteren tümör belirteçleri olduğu rapor edilmiştir^{11,12}. Ancak literatürde AFP, östradiol, CEA, prolaktin gibi birçok hormonun yükseldiği olgular da bildirilmiştir¹⁰⁻¹³.

Overin JGHT'lerinin görüntüleme özellikleri spesifik değildir ve bu tümörler, yalnızca görüntülemeyle diğer over tümörlerinden güvenilir bir şekilde ayırt edilemez¹⁴. Pediatrik over kitlelerinde ayırıcı tanıda cinsiyet hormonları ve serum tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi yararlı olabilir. Bizim hastamızda laboratuvar bulguları görüntülemeye göre tanıya daha fazla yardımcı oldu. Prematür telarş ve karın şişliği ile başvuran 7 yaşındaki kız olgumuzda başvuru anında yüksek östradiol düzeyleri ile PPP tanısı konuldu. Genellikle over kaynaklı germ hücreli tümörlerde görülen AFP ve β -hCG yüksekliği de saptandı. Teknik ve maddi sebeplerden dolayı inhibin düzeyleri ölçülemedi. Başvuru anında olgumuz cerrahi açıdan uygun olmayınca, evre IV germ hücreli tümör kabul edilen olguya neoadjuvan BEP kemoterapisi başlandı. Altı kür BEP kemoterapisinden sonra cerrahi uygulandı.

Literatürde PP ve JGHT birlikteliği bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁷. PP'li tüm kız hastalara abdominopelvik USG yapılmalıdır. Over kitlesi tespit edilirse, serum seks hormonları ile birlikte serum tümör belirteçleri de değerlendirilmelidir. Her yaşta over tümörleri ooferektomi veya salpingo-ooferektomi ile tedavi edilir. Çocuklarda over tümörlerinin prognozu, erken evrelerde tespit edilirse mükemmeldir.³ Büyük bir tümör boyutu (10-15 cm) veya tümör rüptürü varlığında sonuçlar daha olumsuzdur¹⁸. Diğer olumsuz prognostik faktörler arasında nükleer atipi, yüksek mitotik oran, tümörün over içinde ektrakapsüler yayılımı ve operasyon sonrasında rezidüel hastalığın varlığı sayılabilir⁹.

Olgumuz evre IV tanılı JGHT olduğundan, nüks açısından çok yüksek risklidir ve diğer düşük evre JGHT'lere göre prognozu daha kötüdür. Bu nedenle olgumuzun yakın takibine devam edilecektir.

Sonuç olarak, JGHT'ler çocuklarda nadir görülen over tümörleridir. JGHT'li premenarşal çocuklar, tümörün östrojen salgılayan özelliklerine bağlı olarak sıklıkla PP ile başvururlar. Başlangıç evrelerinde prognoz çok iyidir, bu nedenle hastaların erken tanı alması çok önemlidir. PP kliniği ile başvuran

hastalarda, over tümörleri ve özellikle JGHT tanısı akılda tutulmalıdır. Serum seks hormonları, tümör belirteçleri ve inhibin, tanıyı ve nüksü değerlendirmek için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kao CS, Cornejo KM, Ulbright TM, Young RH. Juvenile granulosa cell tumors of the testis: a clinicopathologic study of 70 cases with emphasis on its wide morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:1159-69.
2. Shim SH, Lee SJ, Kim DY, Kim J, Kim SN, Kang SB et al. A Long-term follow-up study of 91 cases with ovarian granulosa cell tumors. *Anticancer Res.* 2014;34:1001-10.
3. Frazier AL, Olson TA, Schneider DT, Amatruda JF. Germ cell tumors. In Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, 8th ed. (Eds Blaney SM, Helman LJ, Adamson PC): Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021;793-810.
4. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155:61-85.
5. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol.* 2004;22:2691-700.
6. Schultz KA, Schneider DT, Pashankar F, Ross J, Frazier L. Management of ovarian and testicular sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:55-63.
7. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:695-701.
8. Herman-Giddens M, Sandier A, Friedman N. Sexual precocity in girls. An association with sexual abuse? *Am J Dis Child.* 1988;142:431-3.
9. Pectasides D, Pectasides E, Psyri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:1-12.
10. Ye Y, Lv C, Xu S, Chen Y, Qian R, Wang P et al. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol.* 2020;154:635-44.
11. Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent adces in granulosa cell tumor ovary: a review. *Indian J Surg Oncol.* 2013;4:37-47.
12. Li J, Bao R, Peng S, Zhang C. The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *J Ovarian Res.* 2018;11:13.
13. Park H, Goodman CP, Raymond SL, Sundin A, Khan FA, Radulescu A. A 12-year-old girl with juvenile granulosa cell tumor of the ovary, presenting with adolescent hyperprolactinemia, galactorrhea, and amenorrhea. *Am J Case Rep.* 2023;24:e938249.
14. Gittleman AM, Price AP, Coren C, Akhtar M, Donovan V, Katz DS. Radiology-Pathology Conference: Juvenile granulosa cell tumor. *Clin Imaging.* 2003;27:221-4.
15. Barakizou H, Gannouni S, Kamoun T, Mehdi M, Amary F, Huma Z et al. Precocious pseudo-puberty in a two-year-old girl, presenting with bilateral ovarian enlargement and progressing to unilateral juvenile granulosa cell tumour. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14:107-13.
16. De Sanctis V, Ahmed S, Soliman A, Alyafei F, Alaaraj N, Al Maadheed M et al. A rare case of ovarian juvenile granulosa cell tumor in an infant with isosexual pseudo puberty and a revision of literature. *Acta Biomed.* 2021;92:e2021319.
17. Hansen R, Lewis A, Sullivan C, Hirsig L. Juvenile granulosa cell tumor diagnosed in 6-month-old infant with precocious puberty. *Radiol Case Rep.* 2021;16:2609-13.
18. Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:1011-8.