

TUMORES DE LA GRANULOSA Y LA TECA EN 93 YEGUAS

Granulosa Theca Cell Tumors in 93 Mares

Rafael M. Infante Bustamante

Escuela de Medicina Veterinaria. Universidad de California
Davis, California, U.S.A.

Departamento de Sanidad Animal
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Central de Venezuela
Maracay, Estado Aragua, Venezuela.

RESUMEN

Se estudiaron 93 neoplasmas de los cordones sexuales y del estroma ovárico en yeguas (todos fueron tumores de las células granulosa-tecales), analizándoles aspectos clínicos, funcionales y morfológicos. Ellos estuvieron constituidos por una población mixta de células de la granulosa y la teca, organizándose la primera en varios patrones. Veinte neoplasmas presentaron desde pequeñas a grandes áreas de células neoplásicas, semejantes a las células de Sertoli de los testículos. Células similares a las de Leydig del testículo estuvieron presentes entre las células de la teca interna en 24 tumores. En 58 de las 93 yeguas con neoplasmas se observaron cuatro patrones de conducta anormal: anestro (21), estros intermitentes (6), estros continuos (9) y manifestaciones de conducta similares al macho (22). En veinte y dos de las 93 yeguas con tumores, medimos concentraciones de testosterona en plasma periférico y eran mayores a los valores normales en nuestro laboratorio (15-20 pg/ml de plasma). Cuatro de los animales con manifestaciones de conducta similares al macho mostraron concentraciones de testosterona superiores a 100 pg/ml de plasma y el mayor número de células similares a las de Leydig en la teca. Diez y ocho yeguas, cuyas concentraciones de testosterona eran inferiores a 100 pg/ml de plasma, presentaron manifestaciones de anestro (5), estros intermitentes (2) y estros continuos (5). En las seis yeguas restantes no hubo reportes de patrones de conducta anormal. Se describieron en 51 casos el ovario no afectado, resultando pequeño e inactivo en 49 yeguas y normal en 2 casos.

Palabras clave: Tumores de la granulosa y la teca, ovario, tumor, neoplasma, yegua.

ABSTRACT

Ninety- three sex cord stromal tumors of the ovary in mares were studied (all were granulosa-theca cell tumors). The clinical, functional and structural characteristics were analyzed. The granulosa-theca cell tumors were made up of a mixture of granulosa and theca cells arranged in various patterns: Leydig-like cells were presented in the theca interna in 24 tumors and in twenty neoplasms there were small or large areas of Sertoli-like cells. In fifty-eight of the 93 mares with granulosa-theca cell tumors abnormal behavior patterns were reported, four patterns predominated: anestrus (21), intermittent estrus (6), continuous estrus (9) and male-like behavior (22). In twenty two of the 93 mares with granulosa-theca cells tumors, concentrations of testosterone in peripheral plasma were measured. All of the them showed higher concentrations of testosterone than normal. In the laboratory 15-20 pg/ml plasma is considered normal in mares. Four animals which exhibited male-like behavior had testosterone concentrations higher than 100 pg/ml plasma and the largest number of Leydig-like cells in the theca. Eighteen mares with concentrations of testosterone under 100 pg/ml plasma exhibited anestrus (5), intermittent estrus (2) and continuous estrus (5). No unusual behavior patterns were reported in the other six mares. The unaffected ovary of mares with granulosa-theca cell tumors was described in 51 instances. They were small and inactive in 49 mares and of normal size in 2 cases.

Keywords: Granulosa theca cell tumors, ovary, tumor, neoplasm, mare.

INTRODUCCIÓN

El presente estudio tiene como finalidad examinar noventa y tres tumores de los cordones sexuales y del estroma

ovárico en yeguas (todos ellos fueron neoplasmas de las células de la granulosa), los cuales fueron colectados en el Departamento de Patología Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de California, Davis, U.S.A., durante un período de veinte y cuatro años, el cual finalizó en Mayo de 1983, y comparar los tumores de esta serie con otros casos reportados.

Esta revisión retrospectiva fue efectuada para tratar de encontrar correlación entre el comportamiento clínico y la producción hormonal con los patrones histológicos presentes en los tumores.

Los neoplasmas de las células de la granulosa son los tumores ováricos más frecuentemente reportados en yeguas [1-9,11-17,21-23,24,25,27-29] y muchos de ellos son hormonalmente activos [19,20,27].

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo revisó noventa y tres tumores de los cordones sexuales y del estroma ovárico (todos fueron tumores de las células de la granulosa), los cuales fueron recolectados durante veinte y cuatro años (finalizando en Mayo de 1983) en el Departamento de Patología Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de California, Davis, U.S.A. Los neoplasmas fueron obtenidos, mediante necropsias y/o biopsias suministrados a los Servicios de Patología del Hospital Veterinario de la Universidad mencionada por los Servicios Clínicos de la misma Institución o por Médicos Veterinarios en ejercicio.

La clasificación se realizó de acuerdo al criterio de la Organización Mundial de la Salud efectuada por Nielsen y col. [20].

Los especímenes para microscopía de luz fueron fijados en formalina bufferada al 10%. Después de la deshidratación e inclusión en parafina se seccionaron a un diámetro de 6 m, luego coloreados con Hematoxilina y Eosina, y secciones seleccionadas se tiñeron con coloración especial para retículo (Gordon y Sweet para retículo).

RESULTADOS

Se estudiaron 93 tumores de los cordones sexuales y del estroma ovárico en yeguas (todos fueron tumores de las células granulosa-tecales). La edad de las 93 yeguas fue conocida en 73 instancias, variando desde 2 a 17 años, con una media de 8 años.

Observaciones macroscópicas

Los tumores eran grandes, redondos, poliquisticos y con muchas áreas que parecían sólidas a simple vista y en realidad correspondían a quistes microscópicos del tejido tumoral; las áreas quísticas contenían un fluido amarillento, acuoso y sero-sanguinolento, rodeadas por cápsulas fibrosas delgadas y suaves, FIG. 1. En el caso Nº 33, la cápsula del neoplasma aparentemente había sido invadida por el proceso tumoral. El resto de los neoplasmas mostraron una cápsula ovárica intacta.

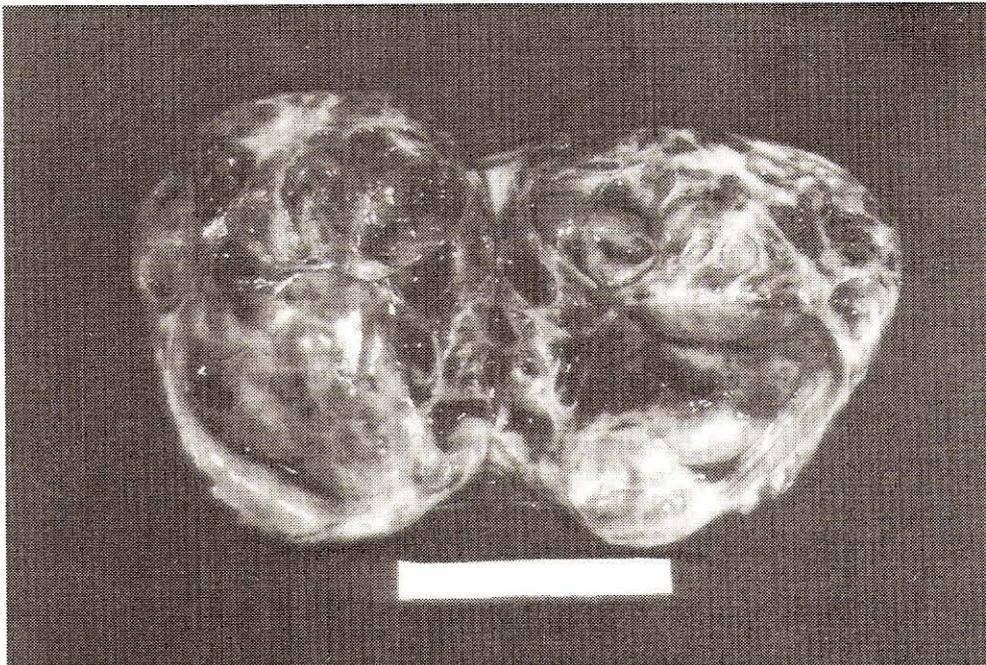


FIGURA 1. TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA Y DE LA TECA. NÓTESE EL ASPECTO OVOIDE Y DE CONFIGURACIÓN MULTICÍSTICA, LOS CUALES CONTIENEN FLÚIDO AMARILLENTO Y/O SANGRE. OBSÉRVESE EL GROSOR DE LA CÁPSULA.



FIGURA 2. TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA Y LA TECA. MUESTRA GRANDES Y PEQUEÑAS ESTRUCTURAS FOLICULARES, GENERALMENTE DE UNA O VARIAS CAPAS DE CÉLULAS EN ESPESOR (ef). OBSÉRVESE ABUNDANTE ESTROMA (e). HE: 18X.

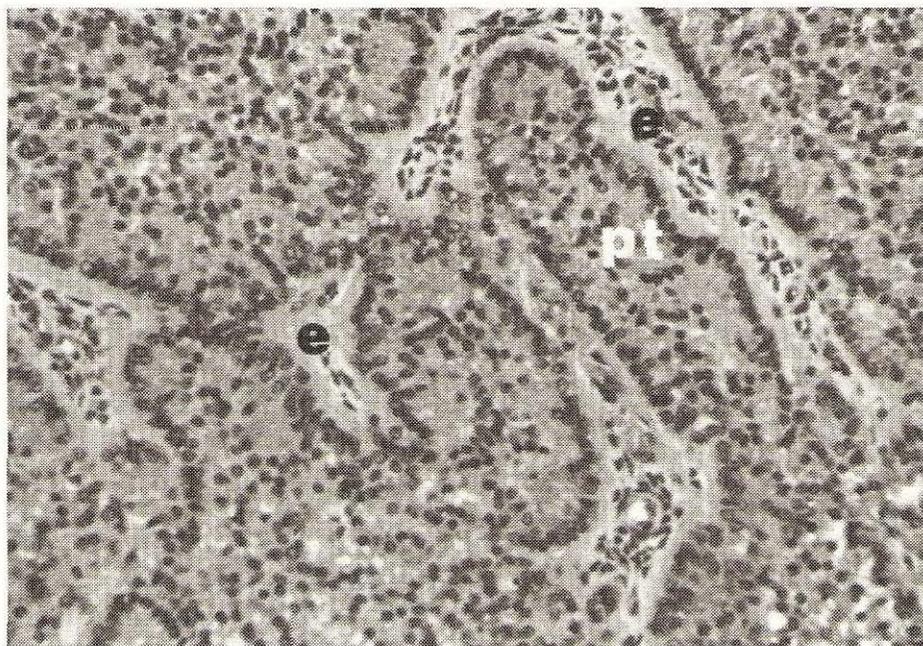


FIGURA 3. TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA Y LA TECA. MUESTRA PATRÓN TRABECULAR (pt). NÓTESE ESCASO ESTROMA (e). HE: 280X.

Observaciones microscópicas

Histológicamente, los neoplasmas mostraron diferentes patrones microscópicos los cuales variaron considerablemente dentro del mismo tumor. El patrón más común consistió en células de la granulosa revistiendo a grandes y pequeñas estructuras foliculares, generalmente de una a varias capas de células en espesor, FIG. 2. Ellas se organizaron en otros patrones, tales como masas insulares sólidas, lobulares, glandulares y

trabeculares, FIGS. 2 y 3. Veinte de los 93 tumores de las células *granulosotecales* presentaron desde pequeñas a grandes áreas de células neoplásicas, las cuales recordaron a las células de Sertoli de los testículos, mostrando aspecto fusiforme y organizándose en forma tubular, FIG. 4.

Cada uno de los patrones de las células de la granulosa estuvo asociado con escaso o abundante estroma, FIGS. 2 y 3; también, justamente debajo de la membrana basal, en la

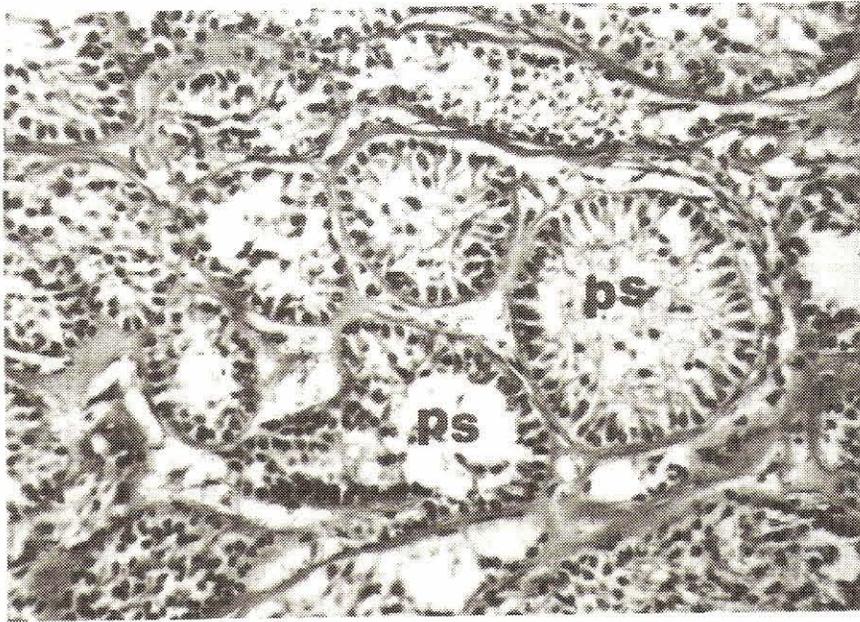


FIGURA 4. TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA Y LA TECA. PATRÓN SERTOLIFORME (ps). NÓTENSE ESTRUCTURAS FOLICULARES REVISTIDAS POR CÉLULAS DE ASPECTO FUSIFORME. HE: 220X.

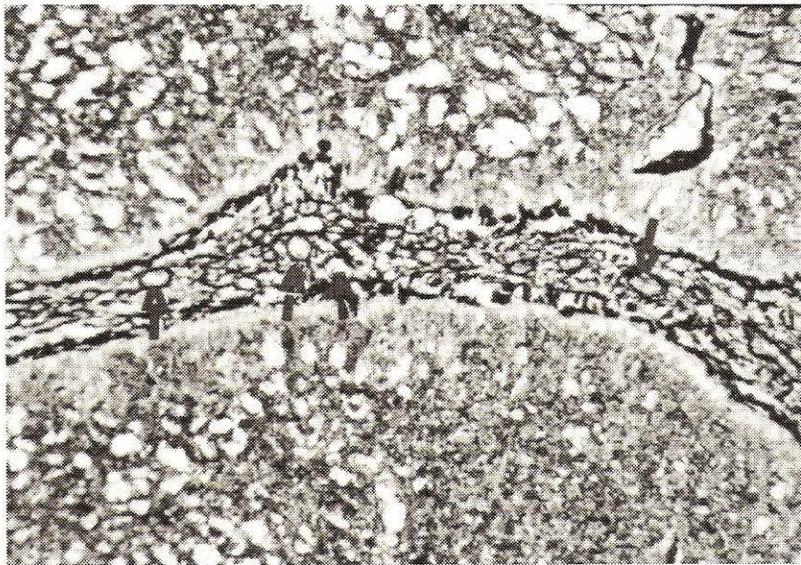


FIGURA 5. TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA Y LA TECA. FIBRILLAS RODEANDO INDIVIDUALMENTE A LAS CÉLULAS DE LA TECA (FLECHAS). COLORACIÓN ESPECIAL PARA RETÍCULO (GORDON Y SWEET): 240X.

mayoría de los tumores estudiados estaba presente un área irregular de células tecaes de variable espesor. Las células de la teca mostraron núcleo fusiforme y citoplasma indistinto. Mediante el uso de coloración especial para retículo (Gordon y Sweet), se demostró fibrillas septando individualmente a las células tecaes, FIG. 5.

En 24 de los 93 tumores de las células granulosotECAles, en su zona estromal se observaron células grandes, poliédricas y eosinofílicas, similares a las células de Leydig del testículo productoras de testosterona, FIG. 6. Ellas fueron abun-

dantes en las yeguas con altas concentraciones de testosterona y un comportamiento de conducta similar al macho.

Todos los neoplasmas de las células granulosotECAles eran benignos y ningún indicio de metástasis o malignidad fue evidenciado.

Características clínicas

Cuatro patrones de conducta anormal fueron observados en 58 yeguas: anestro (21), estros intermitentes (6), estros continuos (9) y comportamiento similar al macho (22).

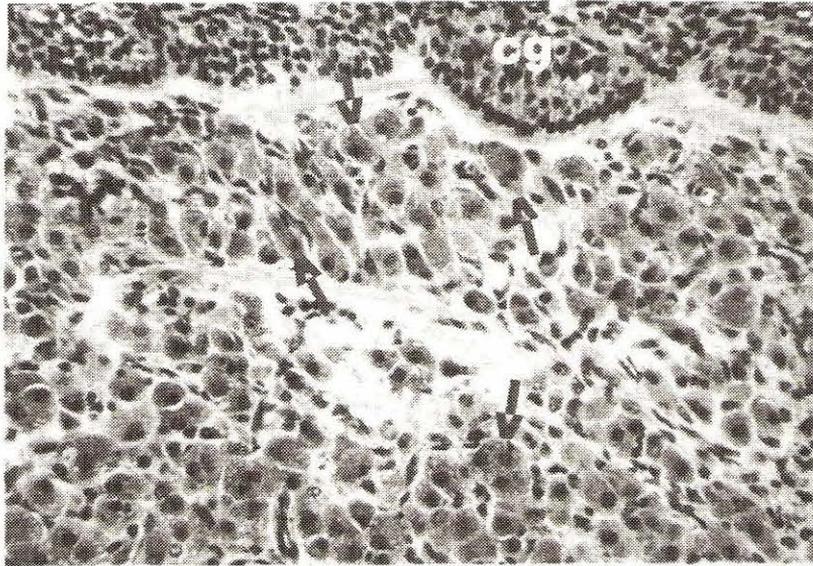


FIGURA 6. TUMOR DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA Y LA TECA. PRESENCIA DE MASAS DE CÉLULAS SIMILARES A LAS CÉLULAS DE LEYDIG EN EL ESTROMA DE LA NEOPLASIA (FLECHAS). OBSÉRVESE GRUPO DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA (cg) HE: 250x

Hallazgos endocrinos

En 22 yeguas con tumores de las células de la granulosa y la teca se midieron las concentraciones de esteroides por Radioinmunoensayo, observándose niveles de testosterona superiores a los valores normales para la especie (15-20 pg/ml de plasma). En 16 de las 22 yeguas se apreciaron cuatro patrones de conducta anormal:

1. En 5 yeguas que presentaron anestro, los niveles de testosterona fluctuaron de 23 a 43 pg/ml de plasma, con una media de 32.8 pg/ml.
2. En 2 yeguas con manifestaciones de estro intermitente, se detectaron niveles de testosterona que variaron entre 30.7 a 45 pg/ml de plasma, con una media de 37.8 pg/ml.
3. En 5 yeguas con manifestaciones continuas de estro, se demostraron niveles de testosterona entre 38.9 y 58 pg/ml de plasma, con una media de 49.7 pg/ml.
4. En 4 yeguas de comportamiento similar al macho, las concentraciones de testosterona en plasma oscilaron entre 130 y 200 pg/ml, con una media de 161 pg/ml.

DISCUSIÓN

Para los resultados de este estudio retrospectivo se analizaron noventa y tres tumores de los cordones sexuales y del estroma ovárico. Ellos fueron los más frecuentemente reportados en yeguas, particularmente los de las células granulosa-tecales, informándose al menos ciento cuarenta y tres en la literatura revisada [1-9,11-13,15,16,21-23, 25, 27-29]. En estos casos, la edad fue dada en 124 animales y osciló entre 2 y 31

años, con una media de 10.8 años. Estos resultados son acordes con nuestros hallazgos. Los tumores de las células granulosa-tecales, constituyeron el tumor ovárico más común en nuestra serie, la edad en 73 de las 93 yeguas afectadas osciló entre 2 y 17 años, con una media de 8 años. En el presente estudio, todos ellos fueron benignos, coincidiendo con la mayoría de los casos reportados, sin embargo, Meagher y col. [16] estudiaron 78 tumores de las células de la granulosa y de la teca encontrando uno maligno. La mayoría de los tumores de las células granulosa-tecales reportados en la literatura y todos en nuestra serie fueron unilaterales, mientras Turner y Manno [30] señalaron el primero y único neoplasma bilateral. De acuerdo con otros autores [1,2,16,27] y en nuestra serie, el ovario no afectado fue generalmente pequeño e inactivo, consideramos sea debido a la supresión hipotalámica hormonal por parte del ovario neoplásico [16,26,27]. Estas hormonas ejercen un efecto retroalimentación sobre el hipotálamo, limitando de esta manera la liberación de la hormona Folículo Estimulante (FSH) y la hormona Luteinizante (LH). La falla en la liberación de FSH y LH suprime la actividad folicular [16,26,27]. Pero, Hinrichs y col. [10] reportaron un tumor de células de la granulosa donde el ovario no afectado fue funcional.

Los neoplasmas estuvieron constituidos primariamente por células granulosa-tecales, organizadas en parcelas epiteliales rodeadas por estroma ovárico, generalmente células tecales, pero ocasionalmente células similares a las células de Leydig de los testículos. Aunque las células de la granulosa predominaron, células de la teca constituyeron un importante componente en casi todos los tumores. En varios neoplasmas se observaron "nidios" o grandes áreas de células tumorales, que recordaron las células de Sertoli de los testículos.

Mills y col. [18] reportaron un arrenoblastoma en una yegua. El animal presentó manifestaciones de conducta similares al macho y elevadas concentraciones de testosterona en suero sanguíneo. Histológicamente, el tumor se presentaba compuesto de células parecidas a las de Sertoli y a las de Leydig del testículo, en varios estadios de madurez. Cuatro yeguas (casos 2, 19, 20 y 77) fueron similares al caso reportado por los autores antes citados. La serie de neoplasmas estudiados son compatibles con variaciones endocrinas y morfológicas, donde las células de la granulosa y del estroma ovárico han sufrido cambios y esta variación es un reflejo de la conocida plasticidad de estos tejidos. La talla considerable y variabilidad histológica individual de los tumores hace casi imposible realizar una evaluación precisa de los tipos de células presentes, y por ende, su nomenclatura.

Los hallazgos endocrinos en yeguas con tumores de las células de la granulosa y teca son frecuentemente anormales. La observación más común ha sido un incremento en las concentraciones de testosterona [16,26,27]. Aparentemente no producen progesterona, de ello son testigos los niveles bajos o normales de progesterona en el plasma (100 pg/ml) durante la fase folicular del ciclo estral. En la presente serie, las concentraciones de esteroides fueron medidas en plasma periférico de 22 yeguas. Ninguna de las yeguas evaluadas mostraron concentraciones altas de progesterona, sin embargo, todas registraron elevadas concentraciones de testosterona. Los niveles normales de testosterona en yeguas oscilan entre 15 y 20 pg/ml de plasma. No se pudo asociar el patrón histológico con la producción hormonal, pero fue evidente que alto niveles de testosterona estuvieron asociados con neoplasmas donde predominaron células similares a las de Leydig del testículo.

Las manifestaciones de conducta similar al macho, anestro y estros continuos o intermitentes fueron frecuentes en esta serie. Estos hallazgos son coincidentes con los reportados por otros autores [6,7,16,19,20,27]. Las bases endocrinológicas para explicar las actuaciones similares al macho, parecen tener relación con las elevadas concentraciones de testosterona (aproximadamente el doble de lo normal), que ejercen un efecto retroalimentación negativo sobre la secreción de las gonadotropinas desde la hipófisis, y por lo tanto no ocurre el desarrollo folicular ni la producción de estrógeno. Las manifestaciones de estros continuos o intermitentes en 15 de las 93 yeguas podrían ser atribuidas a estrógenos producidos por el tumor.

CONCLUSIONES

Los tumores de las células de la granulosa y la teca fueron los más frecuentes como neoplasmas primarios de ovario en yeguas.

El aspecto macroscópico de un tumor ovárico en yegua puede ser sugestivo de una neoplasia de las células de la granulosa y la teca.

La característica microscópica más importante fue la variabilidad dentro de una misma masa tumoral de patrones histológicos diferentes.

En los animales donde se reportaron niveles de testosterona superiores a los valores normales, mostraron 4 patrones diferentes de conducta: anestro, estro intermitente, estro continuo y comportamiento similar al macho.

En yeguas donde se evidenciaron un patrón microscópico sertoliforme y abundantes células similares a las de Leydig del testículo, los niveles de testosterona en plasma fueron superiores a 100 pg/ml.

RECOMENDACIONES

En animales donde clínicamente se sospeche de tumor ovárico debe plantearse la posibilidad de un tumor de las células de la granulosa y de la teca.

Debido a la variabilidad de patrones microscópicos en los tumores de la granulosa y de la teca, es importante tomar muestras de diferentes áreas del neoplasma y si es posible agotar el bloque de inclusión en parafina con cortes seriados.

Se requiere realizar exámenes endocrinos (Técnica de Enzimoimmunoanálisis, Método de Inmunoperoxidasa y Radioinmunoensayo) en yeguas que presenten manifestaciones de conducta anormales, para evaluar las concentraciones de esteroides en plasma e intracelularmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BERGERON, H.; CROUCH, G.M.; BOWEN, J.M. Granulosa theca cell tumor in a mare. **The Compendium on Continuing Education**. Vol. 5. No. 3: 141-144. 1983.
- [2] BOSH, W.T.K.; VAN CAMP, S.C.; MILLER, R.B.; OWEN, R. Ovarian disorders: clinical and morphological observation in 30 mares. **Canadian Veterinary Journal**. 23: 6-14. 1982.
- [3] BRAHAMSA, A.; DHAMAVIDH, V. Granulosa cell tumors in mare: report of two cases. **Thai Journal of Veterinary Medicine**. Vol. 14. No. 4: 273-280. 1984.
- [4] CORDES, D.O. Equine granulosa tumors. **The Veterinary Record**. 85: 186-188. 1969.
- [5] COTCHIN, E. A general survey of tumors in the horse. **Equine Veterinary Journal**. Vol. IX. N° 1: 16-21. 1977.
- [6] BESSLER, J.F.; BROBST, D.F. Granulosa cell tumor. **Cornell Veterinarian**. 62: 110-123. 1972.
- [7] FINOCCHIO, E.J.; JOHNSON, J.H. Granulosa cell tumor in a mare. **Veterinary Medicine and Small Animal Clinician**. 64: 322-327. 1969.

- [8] FREEMAN, D.E.; HINRICHS, K. Granulosa cell tumor. In: **Current Practice of Equine Surgery**. Edited by White, N.A. and Moore, J.N. Philadelphia, PA19105, U.S.A., J.B. Lippincott Company: 711-716. 1990.
- [9] HINRICHS, K.; COCHAN, S.L.; SHELLING, S.H.; STECKEL, R.R. Granulosa theca cell tumor associated with an ovarian fossa and normal ovarian stroma in mare. **J.A.V.M.A.** Vol. 200. Nº 5: 696-698. 1992.
- [10] HINRICHS, K.; WATSON, E.D.; KENNEY, R.M. Granulosa cell tumor in a mare with functional contralateral ovary. **J.A.V.M.A.** Vol. 197. Nº 8: 1037-1038. 1990.
- [11] JONES, T.C.; HUNT, R.D. Tumors of the ovary. Chap. 25. In: **Veterinary Pathology**. 5th. Edition. Philadelphia: Lea & Febiger Inc: 1516-1517. 1983.
- [12] JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. The female genital system. Chap. 4. In: **Pathology of Domestic Animals**. 3rd. Edition. Vol. 3. Academic Press Inc: 320. 1985.
- [13] KENNEY, R.M.; GANJAM, V.K. Selected pathological changes of the mares uterus and ovary. **Journal of Reproduction and Fertility**. Suppl. Nº 23: 335-339. 1975.
- [14] MC CUE, P.M. Equine granulosa cell tumors. **Proc. of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners**. 38: 587-593. 1993.
- [15] MC CUE, P.M.; LEBANC, M.M.; AKITA, G.Y.; PASCOE, J.R.; WITNERSPOON, D.M.; STABENFELDT, G.H. Granulosa cell tumor in two cycling mares. **Journal of Equine Veterinary Science**. Vol. 11. No. 5: 281-282. 1991.
- [16] MEAGHER, D.M.; WHEAT, D.J.; HUGHES, J.P.; STABENFELDT, G.H.; HARRIS, B.A. Granulosa cell tumors in mares - a review of 78 cases. **Proc. of the 23rd. Annual Convention of the American Association of the Equine Practitioners**: 133-143. 1977.
- [17] MEDINA, L.F. **Contribución al Estudio Clínico de Tumores Ováricos en Yeguas Pura Sangre de Carreras en Venezuela**. Facultad de Ciencias Veterinarias. U.C.V. Departamento de Sanidad Animal. Venezuela:1-28. 1973.
- [18] MILLS, J.H.L.; FRETS, P.B.; CLARK, E.G.; GANJAM, V.K. Arrhenoblastoma in a mare. **J.A.V.M.A.** 171: 754-755. 1977.
- [19] MOULTON, J.E. Tumors of the genital system. Chap. 10. In: **Tumors in Domestic Animals**. 2nd. Edition. Berkeley, C.A. University of California Press: 317-320. 1978.
- [20] NIELSEN, S.W.; MISDORP, W.; MC ENTEE, K. Tumors of the ovary. In International histological classification of tumors of domestic animal. **Bulletin of the World Health Organization**. 53: 2-3, 215-230. 1976.
- [21] NORRIS, H.J.; TAYLOR, H.B.; GARNER, F.M. Equine ovarian granulosa tumors. **The Veterinary Record**. 82: 419-420. 1968.
- [22] PANCIERA, R.J.; SLUSHER, S.A.; HAYES, K.E.N. Ovarian teratoma and granulosa cell tumor in two mares. **Cornell Veterinarian**. Vol. 81. No. 1: 43-50. 1991.
- [23] PIQUETTE, N.C.; KENNEY, R.M.; SERTICH, P.L.; YAMOTO, H.; HSUEH, A.J.W. Equine granulosa theca cell tumors express inhibin alpha and beta A-subunits messenger ribonucleic acids and proteins. **Biology of Reproduction**. Vol. 43. No. 6: 1050-1057. 1990.
- [24] PUGH, D.G.; BOWEN, J.M.; GAUGHAN, E.M. Equine ovarian tumors. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. Vol. 7. No. 12: 710-716. 1985.
- [25] SCHMIDT., G.R.; COWLES, R.R.; FLYNN, D.V. Granulosa cell tumors in a broodmare. **J.A.V.M.A.** Vol. 169. No. 6: 635. 1976.
- [26] STABENFELDT, G.H.; HUGHES, J.P. Diagnostic endocrinology of the horse. **The Veterinary Clinics of North America**. Vol. 2. No. 2: 253-265. 1980.
- [27] STABENFELDT, G.H.; HUGHES, J.P.; KENNEDY, P.C.; MEAGHER, D.M.; NEELY, D.P. Clinical findings, Pathological changes and endocrinological secretory patterns in mares with ovarian tumors. **Journal of Reproduction and Fertility**. Suppl. No. 27: 277-285. 1979.
- [28] STICKLE, R.L.; ERB, R.E.; FESSLER, J.F.; RUNNELS, L.J. Equine granulosa cell tumors. **J.A.V.M.A.** Vol. 167. Nº 2: 148-151. 1975.
- [29] SUNDBERG, T.P.; BURNSTEIN, T.; PAGES, E.H.; KIRKHAM, W.W.; ROBINSON, F.R. Neoplasms of equidae. **J.A.V.M.A.** Vol. 170. Nº 2: 150-152. 1977.
- [30] TURNER, T.A.; MANNO, M. Bilateral granulosa cell tumor in a mare. **J.A.V.M.A.** Vol. 183. Nº 7: 713-714. 1983.