

Uterine tumors resembling sex-cord stromal tumors – case report presentation and literature review

Tumores uterinos que se assemelham a tumores ováricos dos cordões sexuais – uma revisão da literatura, a propósito de um caso clínico

Diana Maria Silva Coelho*, Agostinho Carvalho**, Sandra Ferreira***, Martin Mosteiro****
Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Hospital de Viana do Castelo

Abstract

Uterine tumors resembling ovarian sex cord-stromal tumors are a very rare group of tumors with good prognosis. Although the macroscopic and microscopic findings are similar in all cases described, the immunohistochemical findings confirm the diagnosis. We report a case of uterine tumor resembling ovarian sex cord-stromal tumor and a review of the literature.

Keywords: Uterine tumors; Sex-cord stromal tumors; Uterine tumors resembling sex-cord stromal tumors.

INTRODUÇÃO

Os tumores uterinos que se assemelham a tumores ováricos dos cordões sexuais foram inicialmente descritos em 1945 por Morehead e Bowman¹. São tumores uterinos muito semelhantes aos das células granulosas do ovário. Em 1976, Clement e Scully² dividiram-nos em dois grupos distintos.

Os tumores do Grupo I (tumores do estroma endometrial com elementos semelhantes a cordões sexuais, ESTCLE) são tumores do estroma endometrial com uma área de diferenciação em agregados semelhantes a cordões sexuais, inferior a 40%. Estão associados a um risco aumentado de recorrência e metastização.

Os tumores do Grupo II (tumores uterinos que se assemelham a tumores ováricos do estroma dos cordões sexuais, UTROSCT) são neoplasias intramurais compostas quase exclusivamente por elementos semelhantes a cordões sexuais. Normalmente têm um carácter

benigno, embora casos com metastização tenham sido descritos^{3,4}.

Os UTROSCT estão incluídos na categoria mista da classificação dos tumores do corpo uterino da Organização Mundial de Saúde, embora um grande número de investigadores os considere variantes dos tumores do estroma endometrial⁵.

Usam-se como marcadores imuno-histoquímicos de diferenciação dos cordões sexuais no UTROSCT, a inhibina, o CD99, o Melan-A e a Calretinina⁶.

CASO CLÍNICO

Mulher caucasiana nulípara de 35 anos, sem antecedentes médicos relevantes, deu entrada no Serviço de Urgência, por hipermenorreia nos três últimos cataménios. Ao exame físico apresentava palidez cutâneo-mucosa, metrorragia escassa e útero ligeiramente aumentado à palpação. A ecografia transvaginal mostrou três formações nodulares compatíveis com leiomiomas, uma das quais de localização intracavitária com 30x25mm. Analiticamente apresentava anemia (hemoglobina de 8,5g/dL).

Foi submetida a uma histeroscopia diagnóstica, que mostrou uma formação intracavitária semelhante a um pólipio endometrial, seguida de uma curetagem uterina.

O exame anátomo-patológico revelou fragmentos

*Médica Interna de Formação Específica, Centro Hospitalar do Alto Ave

**Assistente Graduado de Ginecologia/ Obstetrícia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia da Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Hospital de Viana do Castelo

***Médica Interna de Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia da Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Hospital de Viana do Castelo

****Assistente Hospitalar de Patologia Clínica, Serviço de Patologia Clínica da Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Hospital de Viana do Castelo

da parede uterina ocupados por uma proliferação do tipo epitelial, organizada em ninhos, cordões e túbulos, sendo uma aparência muito sugestiva de diferenciação em cordões sexuais. Estas áreas entremeavam-se com zonas de escassa proliferação do estroma.

Não foram encontradas áreas de necrose, e foi identificada uma mitose por dez campos de grande ampliação.

No estudo imuno-histoquímico, as estruturas tipo cordões sexuais exibiram expressão geral de citoqueratina Cam 5.2, calretinina, vimentina e recetores de estrogénio, e expressão focal de inibina e CD10. O estroma mostrou-se fortemente positivo para vimentina e recetores de estrogénio, com expressão focal de calretinina e Cam 5.2

Em resumo, trata-se de uma neoplasia uterina com um padrão remanescente de um tumor ovárico dos cor-

dões sexuais. O componente dos cordões sexuais, que foi posteriormente confirmado pelos resultados do estudo imuno-histoquímico, compreendia cerca de 60% do material obtido. Os 40% restantes do tecido tumoral eram compostos por estroma fusocelular semelhante ao encontrado em nódulos do estroma endometrial.

Por estes achados, foi feito o diagnóstico de UTROSCT.

Como se tratava de uma mulher jovem nulípara e tratando-se de uma entidade clínica com bom prognóstico, foi-lhe proposto tratamento conservador. No entanto, a paciente optou por efetuar histerectomia abdominal total com preservação de anexos.

O exame anátomo-patológico final revelou um UTROSCT, medindo 1,5 cm, com origem na submu-

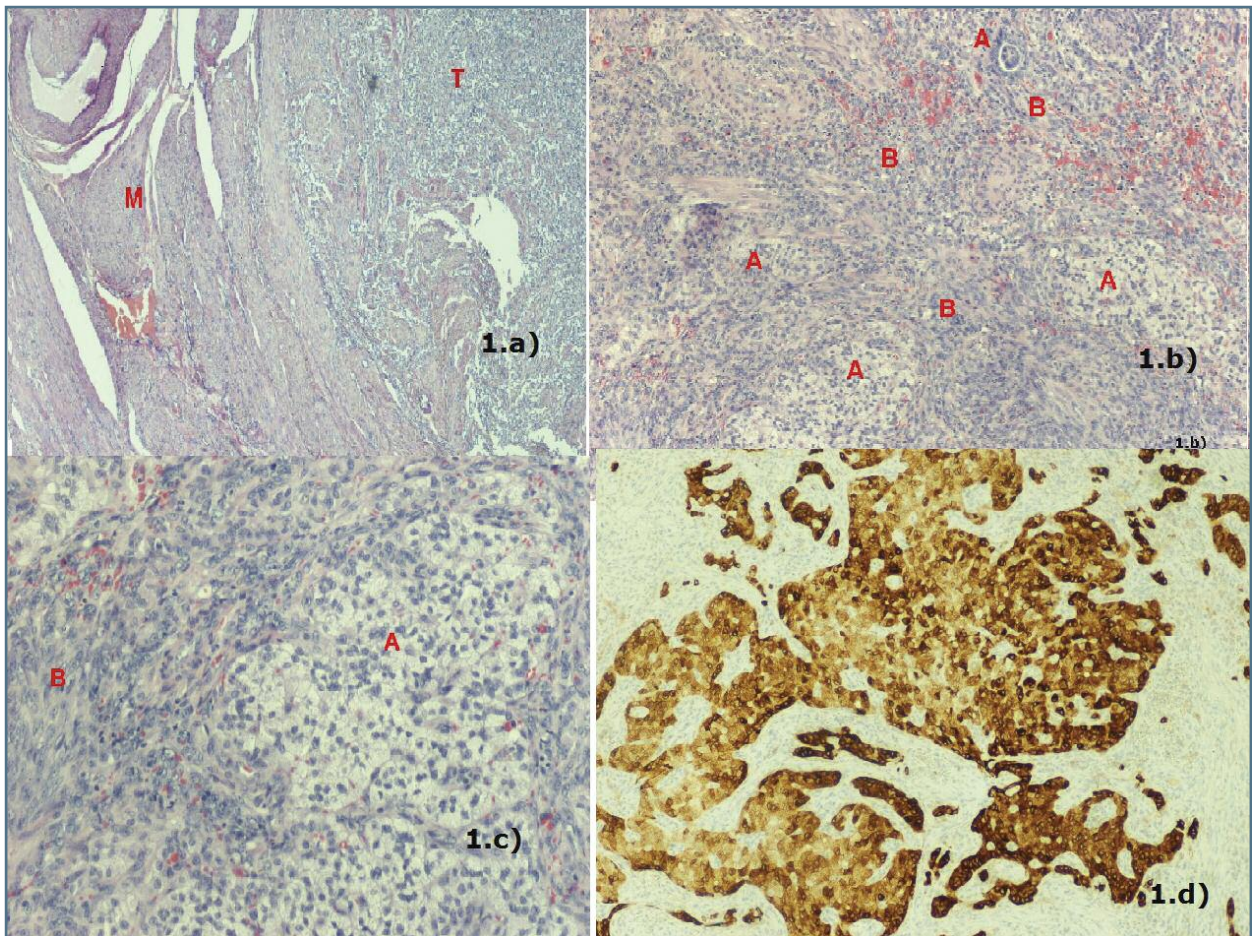


FIGURA 1. **1.a)** Um nódulo tumoral circunscrito (T) no interior da parede miometrial (M)(x4); **1.b)** Ninhos e túbulos de uma população *epithelial-like* (A) entremeada com feixes de proliferação fusocelular (B) (x10); **1.c)** Os dois componentes *major* do tumor: células epitelióides com citoplasma poligonal e claro (A), e células estromais em fuso (B) (x20); **1.d)** As células epitelióides em ninho expressam alfa-inibina (5, x20), demonstrando diferenciação em cordões sexuais.

cosa endometrial e estendendo-se para o miométrio superficial. Observaram-se também dois leiomiomas.

Atualmente a paciente encontra-se clinicamente bem, não havendo evidência clínica ou imagiológica de recorrência da doença.

DISCUSSÃO

O UTROSCT atinge mais frequentemente mulheres na peri e pós-menopausa. Manifesta-se principalmente por hemorragia uterina anormal e/ou dor abdominal/pélvica, muitas vezes na presença de um útero aumentado de volume, ou de massa pélvica palpável²⁰. Neste caso particular, o sintoma inicial foi a hemorragia uterina anormal, associada ao aumento de volume uterino no exame físico.

Os grupos I e II destas neoplasias apresentam características histológicas e comportamento clínico, muito distintos².

Os tumores do Grupo I, chamados ESTCLE, têm um predomínio do componente estromal, tanto benigno como maligno, com um componente *minor* (10-40% do volume total) de tecido epitelial do tipo cordões sexuais.

No Grupo II, denominado UTROSCT, os elementos tipo cordões sexuais são predominantes ou mesmo exclusivos^{7,8}.

Surtem mais frequentemente no corpo ou fundo uterinos, mas foram descritos alguns na cavidade uterina ou na cérvix. Macroscopicamente, são tumores miometriais sólidos, arredondados, e bem circunscritos. Ao corte apresentam superfície carnuda amarelada ou acinzentada^{9,10}. Ocasionalmente, as margens podem empurrar ou ser infiltrativas, mas o envolvimento vascular ou linfático é raro. A atividade mitótica é muito escassa ou ausente.

Independentemente de estarem incluídos no Grupo I ou II, os elementos tipo cordões sexuais podem surgir tanto no contexto de um nódulo do estroma endometrial, como de um sarcoma do estroma endometrial, pelo que, as características do componente estromal do tumor irão definir em grande parte o comportamento biológico do mesmo⁷. Por este facto, torna-se fundamental uma observação cuidadosa, procurando as características geralmente associadas a um comportamento agressivo (margens infiltrativas, invasão vascular e contagem mitótica elevada)^{6,11}. No caso descrito não foram encontrados achados sugestivos de malignidade, pelo que um prognóstico favorável é espec-

tável. No entanto, pelo escasso número de casos de UTROSCT descritos e pelo ainda pouco tempo de vigilância dos casos, não podemos determinar com segurança o prognóstico a longo prazo.

Alguns autores assumem que os UTROSCT pertencem ao grupo dos tumores ESTCLE, com maior presença do componente de elementos dos cordões sexuais. Outros colocam-nos numa categoria tumoral específica. Staats *et al.*¹² constataram que os tumores do estroma endometrial, inclusive os ESTCLE, possuem o gene quimérico JAZF1-JJAZ1, não detetado nos UTROSCT. Embora não se possa descartar a hipótese que o UTROSCT seja uma variante do ESTCLE sem a translocação, este facto poderá sugerir um mecanismo de desenvolvimento genético distinto.

A histogénese destes tumores é controversa. Por causa da semelhança do tecido dos cordões sexuais com o estroma endometrial e com as células miofibroblásticas, foi proposto que a junção endometriometrial possui capacidade de diferenciação pluripotencial numa grande diversidade celular (tecido epitelial, estromal e miometrial)^{7,13}. Foi proposta uma origem histogenética comum a tumores uterinos com histologia distinta, representando a capacidade de diferenciação do mesênquima uterino de origem Muellieriana¹⁴.

A análise imuno-histoquímica é fundamental no diagnóstico dos UTROSCT, apresentando um perfil imuno-histoquímico que partilha marcadores de cordões sexuais, epiteliais, de músculo liso, e mistos. Os marcadores dos cordões sexuais são: a calretinina, a inibina, o CD99, o WT1, e o Melan-A; os marcadores epiteliais são: a pancitoqueratina e o EMA; os marcadores de músculo liso são: a actina, a desmina e a histona desacetilase 8; os marcadores mistos são o CD10, os recetores de estrogénios e de progesterona, o S100 e o CD117. Irving *et al.* concluíram que os marcadores mais comuns e fidedignos do UTROSCT são a calretinina, a inibina, o CD99 e Melan-A. Concluíram ainda que a imunorreatividade para calretinina e pelo menos um dos 3 marcadores de diferenciação sexual do painel, é altamente sugestiva de UTROSCT.

A expressão dos marcadores da diferenciação dos cordões sexuais é menos frequente nos tumores ESTCLE, o que está de acordo com o menor componente de elementos dos cordões sexuais^{6,15}.

Como se crê que os UTROSCT surjam a partir de células mesenquimatosas pluripotenciais, que se diferenciam predominantemente em células dos cordões sexuais, recomenda-se o uso de um painel imunohistoquímico para facilitar o diagnóstico. Este deve in-

cluír dois marcadores da diferenciação de cordões sexuais (calretinina e um dos seguintes: melan A, CD99 ou inibina), desmina, citoqueratina e CD10¹⁵.

Neste caso em particular, assim como na maioria dos casos descritos, o diagnóstico foi incidental, após estudos imunohistoquímicos e ultra-estruturais de uma amostra cirúrgica.

Os exames imagiológicos não contribuem para um diagnóstico pré-operatório. A imagem ultrassonográfica de um tumor intra-cavitário não difere da de um pólipio endometrial, apresentando-se como uma massa endometrial ecogénica¹⁶. Quando estes tumores têm localização miometrial, aparecem hipoecóicos, como um leiomioma.

Embora o UTROSCT seja uma entidade histopatológica distinta, algumas neoplasias benignas e malignas podem causar um dilema diagnóstico, particularmente em amostras pequenas. O diagnóstico diferencial dos UTROSCT inclui: leiomiomas epitelióides, sarcoma do estroma endometrial de baixo grau, adenosarcoma, carcinosarcoma, adenocarcinoma endometrial sertoliforme, tumor plexiforme e tumor ovárico de células do estroma sexual metastizado. O estudo anátomo-patológico e imuno-histoquímico detalhado, conjugados com uma clínica e imagiologia detalhadas permitem efetuar o diagnóstico acertado¹⁷.

Pelo número limitado de casos, é difícil calcular a taxa de recidiva de cada um dos tipos tumorais. A recorrência é frequente nos tumores tipo I, nas séries de Clement e Scully², sendo que três de seis doentes tiveram recorrência pélvica da doença com metastização abdominal ou pulmonar, num *follow-up* de 22 meses a 15 anos. Baker *et al.*⁶ constataram uma taxa de recorrência de 15% em 10 casos do tipo I e cinco do tipo II, sendo a maioria das recorrências no tipo I. No grupo II, uma série de 8 casos relatada por Pang¹⁸, não mostrou recidiva ao longo de um *follow-up* de quatro meses a sete anos.

O tratamento dos tumores do grupo I geralmente envolve histerectomia com/sem salpingo-ooforectomia bilateral; o *follow-up* pós-operatório destes tumores é mandatório, uma vez que o risco de recorrência é maior. Uma vez que os tumores do grupo II têm um curso mais benigno e raramente recorrem, é aceitável o uso de uma abordagem mais conservadora, em pacientes jovens, que desejem preservar a fertilidade¹⁹. Foi descrito um caso de tratamento médico bem sucedido com uso de anastrozole²⁰.

REFERENCES

1. Morehead RP, Bowman MC. Heterologous mesenchymal tu-

mors of the uterus. Report of a neoplasm resembling a granulosa cell tumor. *Am J Pathol* 1945; 21:53-61.

2. Clement PB, Scully RE. Uterine tumors resembling sex-cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol* 1976;66:512-525.

3. Bierman K, Heukamp LC, Buttner R, Zhou H. Uterine tumor resembling sex cord tumor associated with metastasis. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27:58.

4. Macák J, Dunder P, Dvorackova J, Klat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT). Report of a case with lymph node metastasis. *Cesk Patol*. 2014; 50(1): 45-49.

5. Nogales FF, Baker MA. Functioning uterine sex cord tumour. *Histopathology* 2002; 41:277-279.

6. Baker RJ, Hildebrandt RH, Rouse RV. Inhibin and CD99 (mic2) expression in uterine stromal neoplasms with sex-cord-like elements. *Hum Pathol* 1999; 30:671-679.

7. Irving JA, Carinelli S, Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Modern Pathol* 2006 ;19:17-24.

8. Hauptmann S, Nadjari B, Kraus J, Turnwald W, Dietel M. Uterine tumor resembling sex-cord tumor – a case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2001; 439:97-101.

9. Hillard JB, Malpica A, Ramirez PT. Conservative management of a uterine tumor resembling sex cord-stromal tumor. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 347-352.

10. Caglar H, Traub B, Jenis EH, Gaeta J, Nehzat C, Hreschyshyn MM. Plexiform sex cord tumors resembling sex tumor of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:639-640.

11. Eltabbakh GH, Samter GT. Sex cord tumors of the uterus. *Int J Gyn Obstet* 1995; 48:113-114.

12. Staats PN, Garcia JJ, Dias-Santagata DC. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumours (UTROSCT) lack the JAZF1-JJAZ1 translocation frequently seen in endometrial stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1206-1212.

13. Mazur MT, Kraus F. Histogenesis of morphologic variations in tumors of the uterine wall. *Am J Surg Pathol* 1980; 4:59-74.

14. Malfetano JH, Hussain M. A uterine tumor that resembled ovarian sex-cord tumors: a low grade sarcoma. *Obstet Gynecol* 1989;74:489-491.

15. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Histopathology* 2002;40:309-326.

16. Franco A, Aquino NM, Malik SL, Navarro C. Sonographic presentation of uterine sex cord-stromal tumors. *Histopathol* 1999; 32:568-569.

17. Pradhan D, Mohanty SK. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137: 1832-1836.

18. Pang LC. Endometrial stromal sarcoma with sex-cord like differentiation associated with tamoxifen therapy. *South Med J* 1998;91:592-594.

19. Garuti G, Confiantini C, Mirra M, Galli C, Muerti L. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors treated by resectoscopic surgery. *J Min Invasive Gynecol* 2009;16:236.

20. Blinman P, Tattersall GM. A case of uterine sex tumor resembling ovarian sex cord tumor responding to second-line, single agent anastrozole. *Int Med J* 2009;39:617.