

## Forme virilisante de tumeur juvénile de la granulosa de l'ovaire: A propos d'un cas

### [ Virilizing form of ovarian juvenile granulosa tumor: A case report ]

*Ayman Hachi<sup>1</sup>, Majdouline Boujoual<sup>1</sup>, Adil Chenana<sup>1</sup>, Rachid Frikh<sup>2</sup>, Abdellah Babahabib<sup>1</sup>, Moulay Elmehdi Elhassani<sup>1</sup>,  
Jaouad Kouach<sup>1-3</sup>, Driss Rahali Moussaoui<sup>1-3</sup>, and Mohammed Dehayni<sup>3-4</sup>*

<sup>1</sup>Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat, Maroc

<sup>2</sup>Service de dermatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat, Maroc

<sup>3</sup>Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, Maroc

<sup>4</sup>Pôle de Gynécologie Obstétrique et Chirurgie Viscéral, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat, Maroc

---

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** Juvenile granulosa tumor is a sex cord stromal tumor extremely rare, with usually estrogenic effects, while virilizing form is exceptional, often discovered at a stage confined to the ovary, justifying therefore a conservative treatment. Its prognosis appears favorable, depending on early management. However, its evolution may be hampered by early and aggressive recurrence.

We report a new case compiled in Obstetrics Gynecology Service (HMIMV) of virilizing form of juvenile granulosa cell tumors, discovered during a recent exacerbation of a preexisting androgen syndrome in a girl of 24 years. It's extreme rarity prompted us to report it highlighting, through a literature review, its diagnostic features, therapeutic and evolutionary.

**KEYWORDS:** Granulosa cell tumor, juvenile form, virilizing.

**RÉSUMÉ:** La tumeur juvénile de la granulosa est une tumeur stromale des cordons sexuels extrêmement rare, ayant habituellement des effets oestrogéniques, alors que sa forme virilisante est exceptionnelle. Elle est souvent découverte à un stade confiné à l'ovaire, justifiant alors un traitement conservateur. Son pronostic semble favorable, dépend de la précocité de la prise en charge. Toutefois, son évolution peut être grevée par des récives précoces et plus agressives.

Nous rapportons un nouveau cas colligé au service de Gynécologie Obstétrique (HMIMV) d'une forme virilisante des tumeurs juvéniles de la granulosa, découverte à l'occasion d'une exacerbation récente d'un syndrome androgénique préexistant chez une jeune fille de 24ans. Son extrême rareté nous a incités à le rapporter en insistant, à travers une revue de littérature, sur ses caractéristiques diagnostiques, thérapeutiques et évolutives.

**MOTS-CLEFS:** tumeurs des cellules de la granulosa, forme juvénile, virilisante.

#### INTRODUCTION

La tumeur juvénile de la granulosa est une tumeur stromale des cordons sexuels extrêmement rare représentant 1 à 5 % des tumeurs ovariennes de l'enfant ou l'adolescente [1]. Elle se distingue de la forme adulte, rencontrée chez la femme âgée, tant sur le plan clinique qu'anatomopathologique et biologique [2].

La majorité des cas juvéniles ont des effets oestrogéniques, plus rarement une virilisation par production d'androgènes [3]. Son pronostic est favorable lorsque la tumeur est diagnostiquée à un stade précoce [2].

Nous rapportons à travers cette observation, un nouveau cas de tumeur juvénile de la granulosa découverte à l'occasion d'une exacerbation récente d'un syndrome de virilisation préexistant chez une jeune fille de 24ans.

## OBSERVATION

IL s'agit d'une jeune fille âgée de 24ans, ayant eu une ménarche à l'âge de 12 ans avec des cycles menstruels initialement réguliers, ayant dans ses antécédents deux cas de cancer de sein chez une tante et cousine paternelles et un cas de néphroblastome chez un cousin.

Elle a présenté depuis dix mois une aménorrhée secondaire associée à des signes de virilisation d'installation rapide et intense notamment: acné du visage et du dos, aggravation de la chute des cheveux avec calvitie, raucité de la voix, hyperpilosité au niveau de la face antérieure du thorax, et face interne des cuisses, diminution du volume des seins et exacerbation de sa libido.

A l'examen, la patiente avait un poids de 60kg pour une taille de 1,61m (IMC = 23,1 kg/m<sup>2</sup>) avec un morphotype masculinisé. Elle présentait un hirsutisme important scoré à 20 selon la classification de Ferriman et Gallway, une acné à prédominance facio-tronculaire avec une alopécie fronto-temporale. Son examen gynéco-mammaire a objectivé une hypotrophie des seins et une nette hypertrophie clitoridienne (figure 1). Quant au toucher rectal, il a mis en évidence une masse latéro-utérine droite ferme mobilisable faisant environ 8 cm.

Le bilan biologique a mis en évidence une hyperandrogénie avec élévation de la testostérone totale à 5,13ng/ml [0,06-0,82ng/ml] et une légère augmentation du DHEA sulfate à 4458 ng/ml [1480-4070] et delta4androstédione à 5 ng/ml [0,4-3,5]. Tandis que la cortisolémie, la prolactinémie, le taux d'œstradiol et de progestérone étaient normaux.

L'échographie pelvienne a objectivé une formation hypoéchogène homogène vascularisée au doppler au contact de l'ovaire droit mesurant 65mm (figure 2).

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne a confirmé son caractère solide et son contenu peu dense homogène ayant une fine prise de contraste en périphérie, sans anomalies ganglionnaires ni surrénaliennes associées (figure 3).

A l'imagerie par résonance magnétique nucléaire pelvienne, ce processus lésionnel était de contours irréguliers, hypointense en T1, hyperintense en T2 se rehaussant de façon inhomogène après injection du produit de contraste (figure 4).

Par ailleurs la radiographie du thorax et le dosage de CA 125 étaient normaux.

La laparotomie exploratrice a mis en évidence une tumeur solide encapsulée appendue au pôle inférieur de l'ovaire droit, mesurant environ 8cm (figure 5) sans autres anomalies pelviennes associées notamment pas de tumeur au niveau de l'ovaire controlatéral, d'où la réalisation d'une kystéctomie sans effraction capsulaire préservant le reste du parenchyme ovarien droit.

A l'étude macroscopique, la tumeur encapsulée pesait 150g, son aspect était jaunâtre homogène siègeait de remaniements hémorragiques tout en restant bien limitée par rapport au parenchyme ovarien dont elle s'individualisait par une fine lame fibreuse.

L'étude microscopique a mis en évidence une prolifération tumorale d'architecture complexe faite de travées, de cordons et de massifs qui s'anastomosaient parfois pour réaliser une architecture gyriforme, avec présence de rares corps de Call-Exner. Les cellules tumorales avaient un noyau rond hyperchromatique, un cytoplasme éosinophile et un compte mitotique estimé à 20 mitoses par 10 champs.

A l'immunohistochimie ces cellules présentaient un marquage cytoplasmique diffus granulaire de l'Inhibine en faveur d'une tumeur juvénile de la granulosa.

Les suites post opératoires immédiates ont été simples, la patiente est actuellement suivie régulièrement en consultation depuis un an sans récurrence tumorale et avec une régression partielle des signes de virilisation.

## DISCUSSION

Si la description des tumeurs de la granulosa (TJG) remonte au XIXe siècle (1895) [4], la distinction des formes adultes et juvéniles n'a été réalisée qu'en 1977 par Scully et al. En effet, la TJG constitue une entité anatomopathologique particulière et rare puisqu'elle représente 6% des tumeurs des cellules de la granulosa et survient le plus souvent au cours des deux premières décennies de la vie, à l'inverse de la forme adulte qui est la plus fréquente et se produit en péri et post-ménopausées[2, 3, 5, 6]. Sa Physiopathologie reste mal élucidée impliquant plusieurs altérations cellulaires et moléculaires[7].

Cliniquement, le tableau est dominé dans 70 % des cas de signes d'hyperoestrogénie avec une pseudo-puberté précoce chez l'enfant impubère [8], plus rarement, une virilisation secondaire à l'hyperandrogénie avec oligoménorrhée, déféminisation et masculinisation progressive (hirsutisme, calvitie temporelle, hypertrophie clitoridienne, raucité de la voix et développement musculaire) ce qui concorde avec notre patiente[9]. En effet, à ce jour moins de 50 cas de formes virilisantes de TJG ont été rapportés dans la littérature [3], soit isolées ou associées au syndrome de Maffucci à la maladie d'Ollier [10,11].

Biologiquement, contrairement aux formes œstrogène-sécrétantes des tumeurs de la granulosa, les formes virilisantes ont des taux élevés des cétostéroïdes urinaires, de testostérone et de delta-4 androstènedione [11].

L'échographière localise la tumeur, précise son volume, son contenu solide et/ou kystique et mesure l'hypertrophie de l'endomètre qui reflète le degré de l'imprégnation oestrogénique.

La TDM et l'IRM affinent le diagnostic et permettent de réaliser un bilan d'extension de la maladie [12]. En effet, la TDM montre souvent une masse kystique multiloculaire à composante tissulaire et ayant de multiples cloisons fines, ou épaissies et irrégulière. Alors que l'IRM objective un hyper signal intrakystique en pondération T1 suggérant l'hémorragie intratumorale et un aspect spongieux en pondération T2 en rapport avec l'alternance de zones kystiques et solides. Quant aux métastases, elles apparaissent sous forme de masses kystiques du foie ou d'implants péritonéaux [17]. Macroscopiquement, la plupart des tumeurs de la granulosa virilisantes présentent une forme solide, alors que la forme kystique des TJG est plus rare [3].

L'examen microscopique révèle typiquement : une prédominance de plages solides avec des follicules de taille et de forme variables, une lutéinisation et des noyaux immatures, atypiques avec un taux mitotique élevé. Les deux caractéristiques qui permettent de distinguer les TJG des formes adultes sont : l'aspect arrondi et hyperchromatique du noyau et la présence constante d'un cytoplasme éosinophile ou vacuolisé. Quant à l'immunohistochimie par l'inhibine, elle représente la clé du diagnostic positif pour les deux formes adulte et juvénile [2,12,13] (Tableau 1).

La chirurgie représente le traitement de choix : elle permet d'établir le diagnostic histologique définitif, la stadification et la résection tumorale. En effet, contrairement aux patientes ménopausées où l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est le traitement de choix, chez les adolescentes et femmes jeunes, un traitement conservateur est recommandé faisant appel à une annexectomie unilatérale associée au curetage de l'endomètre[14, 15], et ce malgré l'existence d'une ascite [16], puisque ces tumeurs ont habituellement un faible potentiel de malignité, sont souvent confinées et leur propagation se fait par extension directe ou intrapéritonéale, rarement par métastase au niveau pulmonaire, hépatique, cérébrale et ganglionnaires [14, 17].

La stadification FIGO des TJG permet d'évaluer les patientes à risque de récurrence nécessitant une chimiothérapie [17]. En effet, en cas de stade avancé ou de récurrence : une polychimiothérapie à base de cisplatine est préconisée. Quant à la radiothérapie adjuvante, elle n'est pas recommandée [15,17].

Après la chirurgie, si les menstruations reprennent, les signes de virilisation ne régressent que partiellement et lentement sur des années. Ainsi, l'hypertrophie clitoridienne peut persister pendant 20 ans [12, 15].

Le pronostic de la forme juvénile est plus favorable que celle adulte puisque 90 % des TJG sont découvertes au stade I, ont une survie à 5 ans de 90 à 100 %. Les facteurs de mauvais pronostic incluent : le stade, la taille tumorale, les atypies nucléaires, le taux mitotique élevé, l'extension extra-capsulaire de la tumeur, la rupture tumorale et la persistance de maladie résiduelle après chirurgie [3, 16, 17].

La TJG récidive moins que celle adulte après résection au stade I. Toutefois, lorsqu'elle récidive son évolution est plus rapide et agressive suggérant la nécessité d'une surveillance à long terme[2, 15, 17] : d'abord tous les deux à trois mois au cours des deux premières années, puis tous les quatre à six mois au cours de trois ans et annuelle par la suite basée sur l'interrogatoire, l'examen pelvien, le dosage des marqueurs tumoraux et l'imagerie pelvienne [15].

## CONCLUSION

Les tumeurs juvéniles de la granulosa de l'ovaire sont très rares, se comportent le plus souvent d'une manière bénigne en dépit de ses caractéristiques histopathologiques de malignité. La forme virilisante est exceptionnelle, elle pose au clinicien un problème diagnostique, un problème thérapeutique puisque son traitement de choix se contente à une annexectomie unilatérale chez la femme jeune, et un problème pronostique puisque son évolution peut être grevée par des récives précoces et plus agressives.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

## REFERENCES

- [1] Schneider DT, Calaminus G, Harms D, Gobel U. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Reprod Med* 2005;50:439-46.
- [2] Mava Y, Chinda JY, Alhaji MA, Nggada HA. Childhood ovarian juvenile granulosa cell tumour: a case report and review of literature. *Niger J Paed* 2012; 39:199-201.
- [3] Bipin Kumar, Reecha Singh, K.V. Bharathi, Himabindu. Virilizing Cystic Juvenile Granulosa Cell Tumour of the Ovary: A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*.2014; 8: FD03-FD04.
- [4] Michiels R. Les tumeurs endocrines de l'ovaire. *Aspects morphologiques*1992; 43:145-55.
- [5] Conje HS, Niemond I, Bom RH, Woodruff JD. Granulosa and the cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:240-7.
- [6] Young RH, Dickersin GR, Scully R. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:575-96.
- [7] Kim K, Lindstrom MJ, Gould MN. Regions of H- and K-ras that provide organ specificity/potency in mammary cancer induction. *Cancer Res*2002;62:1241-5.
- [8] Powell JJ, Otis CM. Management of advanced juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997;64:282-4.
- [9] Sunil Kumar Kota, Kotni Gayatri, Jaya Prakash Pani, Lalit Kumar Meher, Siva Krishna Kota, Kirtikumar D. Modi. Ovarian granulosa cell tumor: An uncommon presentation with primary amenorrhea and virilization in a pubertal girl. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Sep-Oct 2012 / Vol 16 | Issue 5*.
- [10] Calaminus G, Wessalowski R, Harms S, Gobel U. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children and adolescents: results from 35 patients registered in a prospective study. *Gynecol Oncol* 1987;65:447-52.
- [11] Levêque J, Meunier B, Berger D, Burtin F, Kerisit J, Grall JY. Tumeur juvénile de la granulosa ovarienne associée à la grossesse. À propos d'une observation. *Revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994;23:283-7.
- [12] M. Kdous et al. / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2004 ;32 : 311-314.
- [13] Le Frère-Belda MA. Classification histopathogénique des Tumeurs Ovariennes, *EMC gynécologie* 2014; 9(4):12-13 [article 680-A-10]
- [14] King LA, Okagaki T, Gallup DG, Twigg LB, Messing MJ, Carson LF. Mitotic count, nuclear atypia, and immunohistochemical determination of Ki-67, c-myc, p21-ras, c-erbB2 and p53 expression, in granulosa cell tumors of the ovary: mitotic count and Ki-67 are indications of poor prognosis. *Gynecol Oncol* 1996;61:227-32
- [15] Sunil Kumar Kota, Kotni Gayatri, Jaya Prakash Pani, Lalit Kumar Meher, Siva Krishna Kota, Kirtikumar D. Modi. Ovarian granulosa cell tumor: An uncommon presentation with primary amenorrhea and virilization in a pubertal girl. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Sep-Oct 2012 / Vol 16 | Issue 5*.
- [16] Calaminus G, Wessalowski R, Harms S, Gobel U. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children and adolescents: results from 35 patients registered in a prospective study. *Gynecol Oncol* 1987;65: 447-52.
- [17] Kristin R. Rusterholz, William MacDonald. An Unusual Case of Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Radiology Case Reports*.2009;4:178.

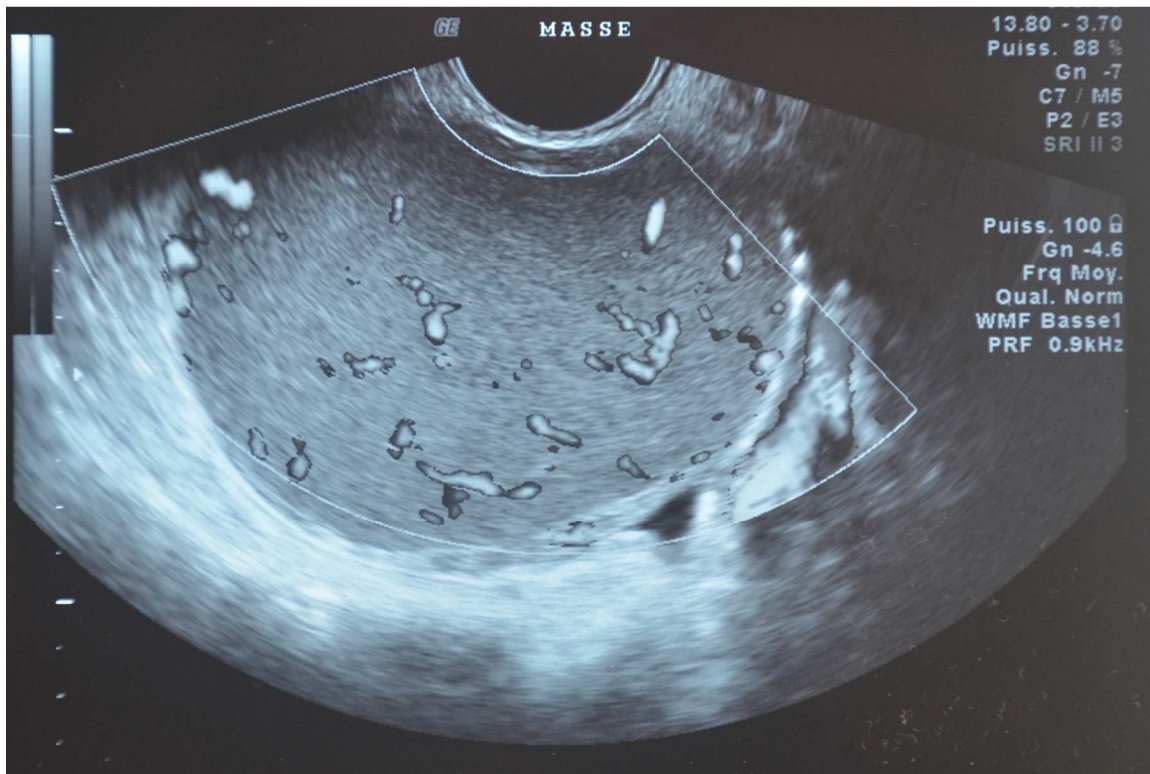
**ANNEXES**

*Tableau 1 : Les caractéristiques histologiques distinguant les formes juvénile et adulte de la tumeur des cellules de la granulosa*

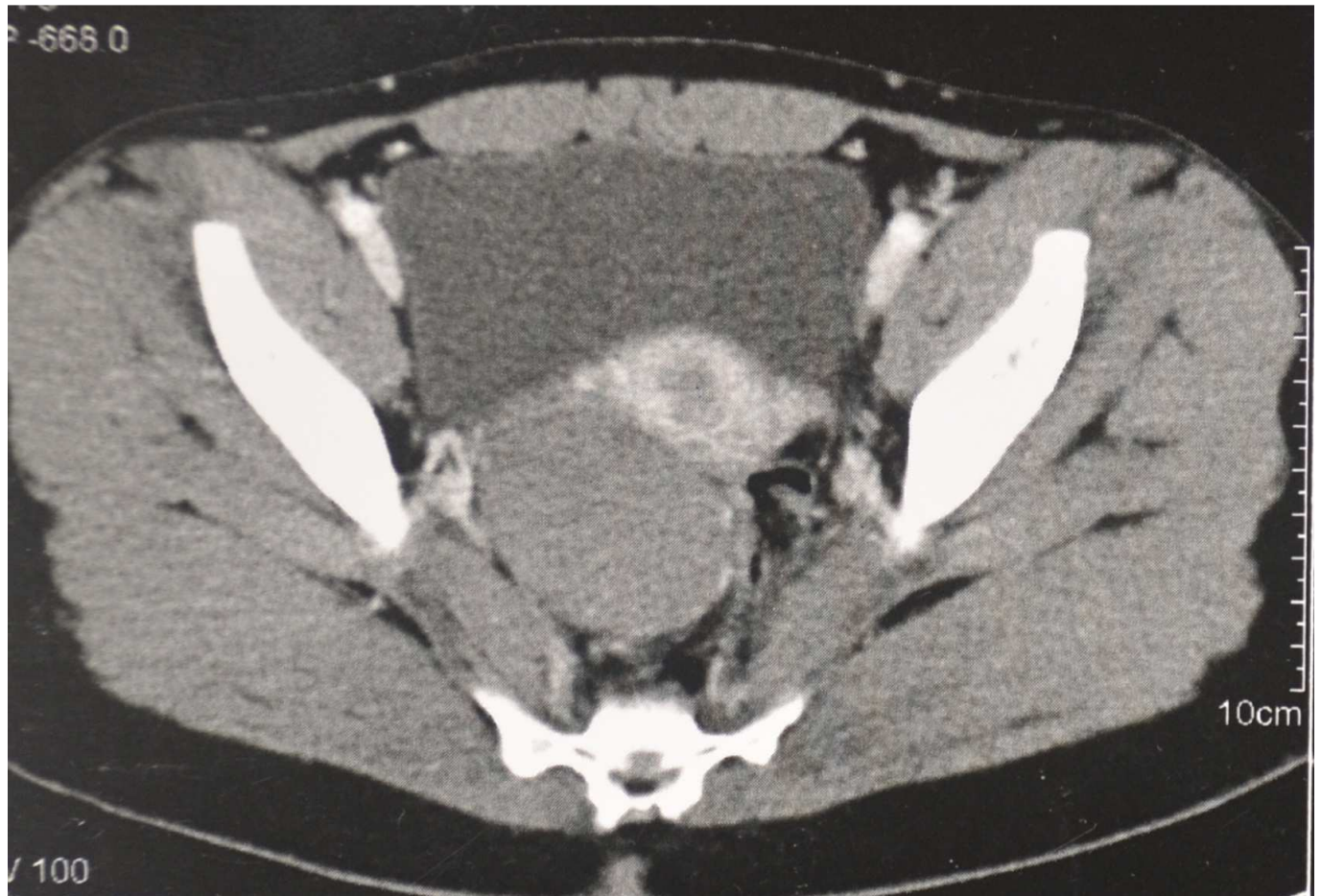
Tumeur de la granulosa adulte	Tumeur de la granulosa juvénile
Rarement prépubertaire	Fréquemment prépubertaire
Habituellement après 30 ans	Rares après 30 ans
Follicules matures avec souvent descors de Call-Exner	Follicules immatures avec sécrétion de mucine
Noyau pâle habituellement encoché	Noyau foncé rarement encoché
Lutéinisation peu fréquente	Lutéinisation fréquente
Atypies et mitoses peu fréquentes	Atypies et mitoses plus fréquentes



*Figure 1 : Aspect de l'hypertrophie clitoridienne*

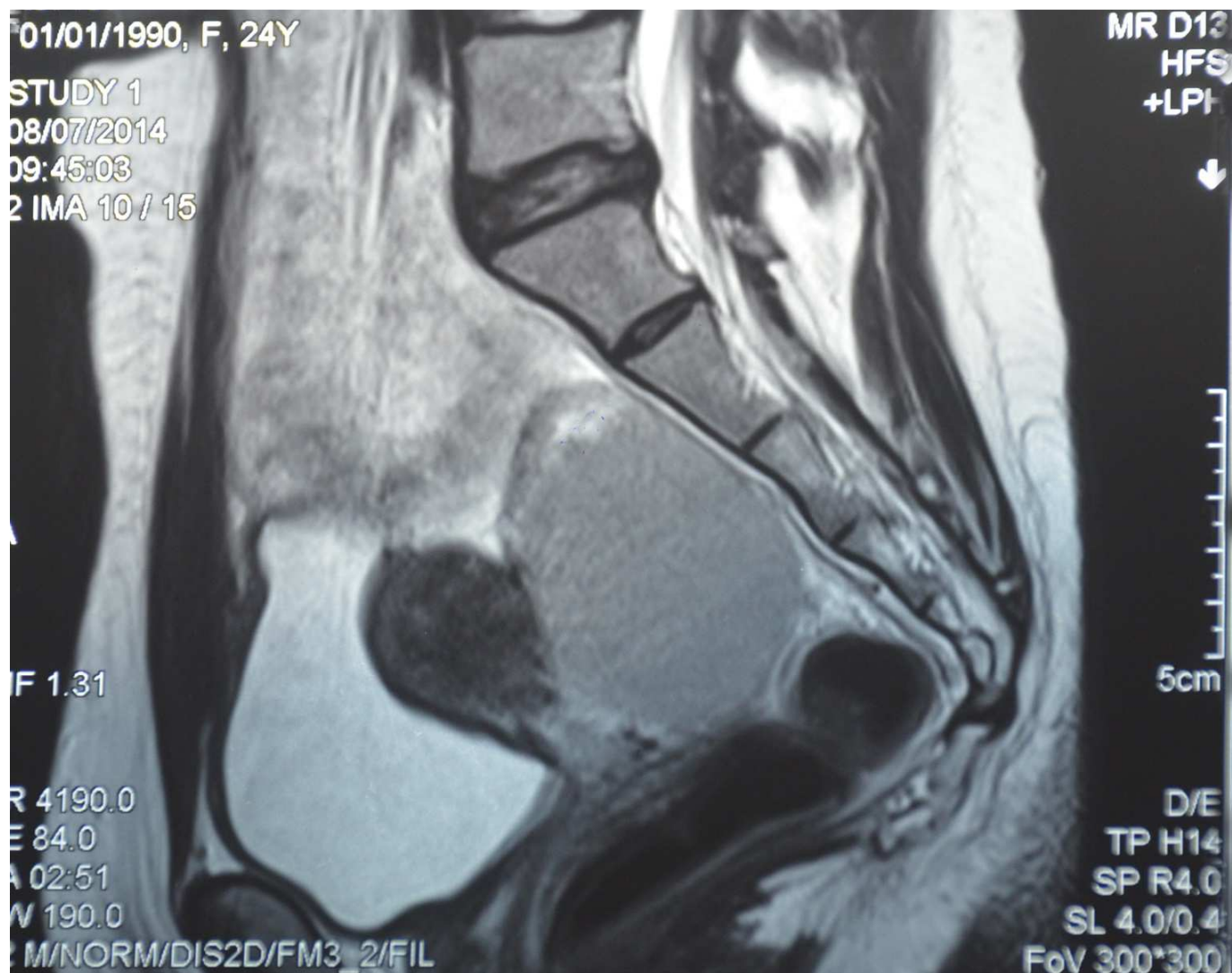


*Figure 2 : Echographie pelvienne objectivant une formation latéro et rétro utérine droite hypoéchogène homogène*



*Figure 3: TDM pelvienne en coupe transversale confirmant le caractère hypodense homogène avec fine prise de contraste en périphérie après injection de produit de contraste*





*Figure 4: IRM en coupe sagittale montrant une tumeur latéro et rétro utérine droite arrivant au contact de l'ovaire droit hyperintense en T2 se rehaussant de façon inhomogène après injection du produit de contraste*



*Figure 5 : aspect macroscopique de la tumeur*