

Teratoma imaturo de ovário na gestação: relato de caso e revisão da literatura

Immature ovarian teratoma in pregnancy: case report and literature review

Daniel Frederico Camargo¹, Evandro José Siqueira¹, Fábio Muradás Girardi¹, Heleusa I. Monego², José Antônio de A. Magalhães³, Ricardo Reis², Sócrates Salvador¹, Volnei Correa Tavares¹, Waldemar Rivoire³

Resumo

O teratoma imaturo de ovário é uma neoplasia maligna derivada de células embrionárias de diferenciação somática. Sua incidência é baixa, e rara em gestantes. Costuma se manifestar em pacientes jovens, sendo, frequentemente, assintomáticos. Relata-se aqui o caso de uma paciente de 21 anos que veio à consulta apresentando ecografia obstétrica de 25 semanas, com presença de massa anexial à esquerda. Uma nova ecografia, realizada dois dias após a primeira avaliação, revelou massa de aspecto heterogêneo, sólido-cístico, septada, com 9,4cm em seu maior diâmetro. Havia presença de líquido livre na cavidade abdominal, ocupada por formações teciduais de distribuição ampla. Duas semanas após a primeira consulta, foi submetida à laparotomia exploradora com salpingo-ooforectomia unilateral e ressecção de implantes peritoneais, obtendo citorredução ótima. O laudo histopatológico revelou teratoma imaturo de ovário grau III, com líquido de ascite negativo para células malignas. Realizados 3 ciclos de quimioterapia adjuvante, segundo protocolo BEP (bleomicina, etoposide e cisplatina), os dois primeiros com a gestação em curso. Com 36 semanas de gestação, iniciou-se a indução de trabalho de parto, com boa evolução. O recém-nascido apresentou um índice de Apgar de 8/8, sem sinais de danos secundários à quimioterapia. No momento, a paciente encontra-se assintomática e livre de doença no décimo quarto mês pós-operatório. Acredita-se que esse trabalho possa acrescentar ao conhecimento atual da doença, visto a raridade do caso e a escassa quantidade de literatura disponível.

Palavras-chave: Teratoma imaturo de ovário; Gestação; Prognóstico fetal; Prognóstico materno; BEP

¹Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

²Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS)

³Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS

Endereço para correspondência: Fábio Muradás Girardi, Avenida Independência, 354 ap. 1602. Bairro Independência - Porto Alegre, RS - CEP 90035-040. E-mail: girardi0@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Este estudo se constitui em um relato de caso. Como objetivos adicionais, visou-se a uma breve revisão da literatura quanto à avaliação diagnóstica, terapêutica e prognóstico materno-fetal das gestações associadas a teratomas imaturos.

Os teratomas imaturos (TI) são neoplasias malignas derivadas de células predispostas à diferenciação somática de todos os folhetos embrionários: ecto, endo e mesoderma¹. São raros, embora ocupem o primeiro lugar em frequência entre os tumores germinativos malignos não-disgerminomas. Podem se apresentar como massa dolorosa palpável ao exame físico, podendo provocar sintomas urinários por compressão tumoral. Em menos de 10% dos casos, são causa de abdome agudo, resultado de ruptura ou torção do anexo, secundário ao crescimento do tumor. Na gestação, costumam se manifestar pelo surgimento de uma massa anexial, um achado ocasional à ultra-sonografia obstétrica de rotina, visto que, na maioria das pacientes, a doença cursa de forma assintomática². A incidência de massas anexiais na gestação varia de 1:81 a 1:8.000 gestações³. A maioria dos casos corresponde a neoplasias benignas. Os tumores malignos de ovário são raros durante a gestação, ocorrendo com incidência de 1:10.000 a 1:100.000^{4,5}. No que se refere aos teratomas imaturos, são extremamente incomuns, existindo, apenas, alguns casos relatados na literatura⁶.

RELATO DE CASO

Paciente gestante, nulípara, 21 anos, foi encaminhada a um hospital de referência com ultra-sonografia evidenciando útero gravídico de 25 semanas e massa anexial. Apresentava-se clinicamente estável, sem intercorrências durante o pré-natal. Internou, a seguir, para investigação diagnóstica. Foi realizada nova ecografia dois dias após a primeira avaliação (figura 1), visualizando-se, em topografia de anexo esquerdo, lesão heterogênea, expansiva, predominantemente cística, com limites imprecisos e septações de aparente aspecto vegetante, medindo 9,4cmx7,3cm em seus maiores diâmetros, de provável etiologia ovariana. A cavidade abdominal estava ocupada por formações teciduais homogêneas, com áreas sólidas e císticas, em topografia de hipocôndrio direito, superfícies hepática e renal, e pelve esquerda. Havia presença de líquido livre na cavidade. A dopplervelocimetria (figura 2) evidenciou massa com septos e projeções papilares, vascularização

abundante e índice de resistência (IR)=0,4.

Foram solicitados marcadores tumorais: β -HCG de 36.000 mUI/ml (normal entre 10.000 e 30.000) e α -fetoproteína (AFP) de 342ng (normal entre 44,0U/L e 153,0U/L com 25 semanas de gestação).

Duas semanas após a internação (IG de 27 semanas), a paciente foi submetida à laparotomia exploradora, anexectomia à esquerda, e ressecção de implantes peritoneais, obtendo-se citorredução ótima. O exame citopatológico do líquido de ascite foi negativo para células malignas. À análise histológica, foram descritos múltiplos implantes peritoneais, >2cm, compatíveis com teratoma imaturo (TI). No ovário esquerdo evidenciou-se TI de grau III, com áreas de necrose; igualmente, o direito, apresentava implantes de tecido nervoso com graus variados de imaturidade.

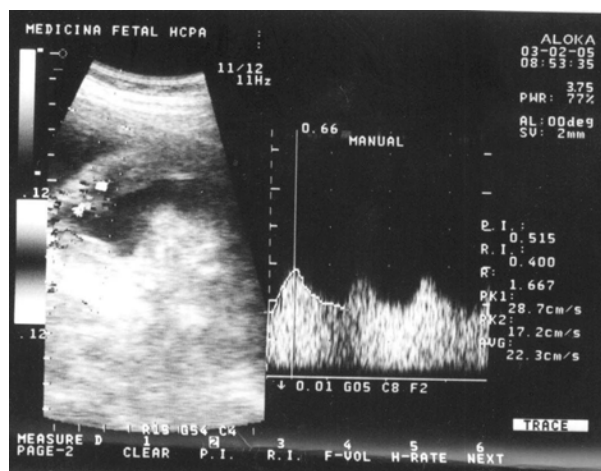


Figura 1. Ecografia realizada dois dias após a primeira avaliação, evidenciando parede tumoral com intensa vascularização e, junto à parede uterina, líquido livre no abdome materno.



Figura 2. Massa tumoral com baixo índice de resistência (0,4), evidenciada ao Doppler.

A paciente teve boa evolução pós-operatória. Duas semanas após a cirurgia, foi iniciado protocolo quimioterápico BEP (bleomicina, etoposide e cisplatina), dois ciclos com intervalo de 23 dias. Evoluiu bem, não apresentando para-efeitos significativos relacionados à quimioterapia. Feto apresentando crescimento adequado para a IG e cardiocografias seriadas reativas. Quatro semanas após o segundo ciclo de quimioterapia, foi realizada amniocentese para a determinação de maturidade pulmonar, com resultado intermediário. Optou-se, nesse momento, pela interrupção da gestação através da indução do trabalho de parto. O feto nasceu de parto vaginal, eutócico, 36 semanas de IG, sexo masculino, 2305 gramas, adequado para a idade gestacional, com índice de Apgar de 8/8. Uma semana após o parto, a paciente realizou o terceiro ciclo de quimioterapia.

Encontra-se em acompanhamento ambulatorial, com boa resposta clínica, negatização dos marcadores tumorais e sem evidências de progressão da doença, após 14 meses de pós-operatório.

DISCUSSÃO

Os teratomas são tumores compostos por tecidos derivados das três camadas germinativas. Os teratomas imaturos possuem comportamento maligno e representam menos de 1% dos teratomas de ovário. Afetam principalmente pré-pubescentes e mulheres jovens. A idade média ao diagnóstico é de 18 anos^{7,8}. Contudo, isso não se constitui em fator de risco para progressão e recaída⁹.

São histologicamente distintos pela presença de neuroepitélio imaturo, algumas vezes com elementos gliais mitoticamente ativos. A quantidade de neuroepitélio imaturo define a gradação histológica, correlacionando-se com a sobrevida¹⁰.

Os teratomas imaturos de ovário costumam passar grande parte do seu desenvolvimento sem apresentar sintomas² que, quando presentes, são inespecíficos. O crescimento do útero gravídico durante a gestação dificulta a suspeita diagnóstica, mascarando os sintomas e deslocando os ovários para fora da pelve, dificultando a palpação dos anexos ao exame físico¹¹. Isso torna o exame ultra-sonográfico a peça fundamental no diagnóstico de massas anexiais durante a gestação^{12,13}.

A aparência ultra-sonográfica dos teratomas imaturos de ovário não é inequívoca, embora a maioria dos tumores seja heterogêneo, parcialmente sólido, geralmente com calcificações difusas. Na manifestação inicial, os teratomas

imaturos de ovário são unilaterais em cerca de 90% das ocorrências, podendo estar associados com teratoma maduro cístico de ovário ipsilateral, em 26% dos casos. São tipicamente grandes (14cm-25cm), maiores que a média dos maduros (7cm); podem ser sólidos ou ter um componente sólido proeminente com elementos císticos. As áreas císticas são geralmente preenchidas por material fluido mucinoso ou sebáceo. Frequentemente demonstram perfuração de cápsula¹⁴ e envolvimento das superfícies peritoneais⁹. A presença de líquido de ascite é infrequente¹⁴.

Zenetta et al. evidenciaram, em seu estudo¹⁵, que a análise do índice de resistência à Doppler-ultrasonografia, utilizando um ponto de corte de 0,56, tem 85% de sensibilidade, 91% de especificidade e acurácia de 89% na diferenciação entre massas anexiais malignas e benignas. Pode-se ainda utilizar o índice de pulsatilidade com o mesmo intuito, alcançando sensibilidade e especificidades semelhantes. A acurácia de ambos os índices é superior àquela obtida ao se usar a ecografia convencional e o CA 125 como marcador tumoral.

A dosagem sérica de AFP é útil no diagnóstico e seguimento do paciente, porém não prediz a resposta terapêutica⁷. Pode ser um importante indicador de imaturidade de um teratoma, estando em níveis elevados em cerca de 65% dos casos. Já os níveis de β -HCG flutuam durante a gestação, geralmente, sem significar presença tumoral¹⁶.

A cirurgia representa a primeira opção terapêutica para as pacientes com teratomas imaturos⁵. A letalidade da doença, geralmente, ultrapassa os riscos que o procedimento impõe ao binômio materno-fetal. A incidência de abortamento espontâneo seguindo a cirurgia de excisão tumoral varia de 8,3% a 24,6%¹². Na maioria das pacientes, a fertilidade pode ser preservada, retirando-se apenas o anexo comprometido e os implantes metastáticos, provendo análise adequada do tumor, reduzindo a quantidade de tecido que requer adjuvância e melhorando o desfecho clínico^{12,16}.

A quimioterapia elevou as taxas de sobrevida das pacientes com tumores germinativos malignos de ovário, os quais hoje são, na sua maioria, curáveis⁷. É amplamente aceito que o esquema com cisplatina/carboplatina, etoposide e bleomicina deve ser oferecido como terapia adjuvante às pacientes com tumores germinativos malignos de ovário não-disgerminoma, em substituição ao antigo esquema VBP (vinblastina, bleomicina, cisplatina)⁹. Por eliminar a vinblastina e baixar a dose cumulativa total de bleomicina, associados

à fibrose pulmonar e pneumonite intersticial, o tratamento com BEP tem a vantagem teórica de diminuir a toxicidade global. A efetividade do tratamento adjuvante permitiu a cirurgia conservadora e enfatizou ciclos curtos de quimioterapia, evitando exposição prolongada a agentes alquilantes, que caracterizavam, anteriormente, os tratamentos e levavam à substancial toxicidade ovariana com impacto na fertilidade¹.

Os riscos potenciais da terapia antineoplásica devem ser sempre pesados contra a letalidade da doença materna. Os agentes antineoplásicos podem ser mutagênicos ou teratogênicos e representar causa de abortamento espontâneo, crescimento intra-uterino restrito, parto prematuro ou morte fetal quando administrados no primeiro trimestre de gestação¹². Seus efeitos a longo prazo são pouco conhecidos, embora alguns trabalhos tenham demonstrado potencial carcinogênico e aumento das taxas de esterilidade e retardo do desenvolvimento físico e mental em pacientes expostas à quimioterapia intra-útero¹². Por outro lado, diversos estudos têm documentado o uso de agentes quimioterápicos no segundo e no terceiro trimestre de gestação de recém-nascidos saudáveis¹², o que se soma ao risco indiscutível de morte materna por progressão tumoral nos casos não tratados com terapia adjuvante, em especial nos tumores de grau mais avançado⁴.

De maneira geral, os desfechos gestacionais parecem ser favoráveis após terapia com BEP no segundo trimestre de gestação, justificando-se iniciar a quimioterapia e postergar o parto até que a maturidade pulmonar fetal seja atingida⁵.

Desde os relatos de Norris¹⁷, em 1976, foi mostrado que o estadiamento clínico e a gradação histológica tumoral se correlacionam com a sobrevida em teratomas imaturos de ovário. Em sua série, a sobrevida em 5 anos alcançava 81% em tumores de grau 1, 60% em grau 2 e 30% em tumores de grau 3. A quimioterapia com múltiplos agentes melhorou dramaticamente o prognóstico das pacientes com tumores de células germinativas⁷, chegando a 93% de sobrevida global em 5 anos, e em 10 anos nos dias de hoje¹.

O caso relatado apresenta achados que vêm ao encontro com os dados descritos na literatura precedente. Uma paciente jovem, com diagnóstico casual, AFP elevada, índice de resistência baixo à Doppler-ultra-sonografia, boa resposta ao protocolo quimioterápico vigente e sem danos ao binômio materno-fetal. Nessa perspectiva, acredita-se que este trabalho contribui com o conhecimento atual sobre TI de ovário.

REFERÊNCIAS

1. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):128-33.
2. Wang PH, Yuan CC, Chao HT, Yu KJ, Tseng JY, Hung JH, et al. Ovarian surgery during pregnancy and puerperium: twelve-year experience at the Veterans General Hospital-Taipei. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1998;61(6):324-31.
3. Whitecar P, Turner S, Higby K. Adnexal masses in pregnancy: A review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:19-24.
4. Han JY, Nava-Ocampo AA, Kim TJ, Shim JU, Park CT. Pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for malignant ovarian germ cell tumors: report of 2 cases. *Reprod Toxicol.* 2005;19:557-61.
5. Ferrandina G, Distefano M, Testa A, De Vincenzo R, Scambia G. Management of an advanced ovarian cancer at 15 weeks of gestation: Case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):693-96.
6. Quesada G, Velasco MDC, Palencia R, Marina C, García M, Marina J, et al. Immature teratoma of the ovary during pregnancy. *J Gynecol Surg.* 2000;16(4):161-63.
7. Micha JB, Kucera PR, Berman ML, Romansky S, Flamm M, Reynolds J, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: a review of thirty-six cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:842-46.
8. Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, Copeland LJ, Wharton JT, Rutledge FN. Immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1986;68(5):624-29.
9. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, Wu TI, Chao A, Chou HH, Wang PN. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol.* 2005;96:784-91.
10. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol.* 2005;18:61-79.
11. Ueda M, Ueki M. Ovarian tumors associated with pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 1996;55:59-65.
12. Sait K, Simpson C. Ovarian teratoma diagnosis and management: case presentations. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26(2):137-42.
13. Novoa-Vargas A. Germinal cancer of the ovary and pregnancy. *Ginecol Obstet Mex.* 2001;69:282-87. [Article in Spanish].
14. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt J. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics.* 2001;21:475-90.
15. Zanetta G, Vergani P, Lissoni A. Color Doppler ultrasound in the preoperative assessment of adnexal masses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(8):637-41.
16. Kishimoto K, Ito K, Furukawa M, Ogasawara N,

Matsunaga N, Nawata S, et al. Immature teratoma with gliomatosis peritonei associated with pregnancy. *Abdom Imaging*. 2002;27:96-99.

17. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature malignant teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer*. 1976;37:2359-72.

Abstract

Immature ovarian teratoma is a malignant tumor derived from germ cells of somatic differentiation. Incidence of these malignancies is low, and rare in pregnancy, usually appearing in young patients and often asymptomatic. We report the case of a 21-year-old patient with 25 weeks' gestation who presented at the obstetric emergency room with a left adnexal mass on routine ultrasound. A second ultrasound performed two days later revealed a heterogeneous adnexal mass with cystic-solid contents and septum, 9.5 cm in the largest diameter, peritoneal implants, and ascites. A laparotomy was performed two weeks later, with unilateral salpingo-oophorectomy and maximal surgical debulking. Histological analysis revealed a grade III immature ovarian teratoma with no malignant cells in the ascites. Following surgery, the patient underwent 3 courses of adjuvant chemotherapy with BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin), the first two beginning prior to delivery. Labor induction was initiated at 36 weeks' gestation. The newborn had an Apgar score of 8/8, with no gross signs of adverse effects from chemotherapy. Patient remains in remission 14 months after surgery. The current case report can contribute to understanding of this disease, which is infrequently reported and with limited available scientific information.

Key words: Immature ovarian teratoma; Pregnancy; Fetal outcome; Maternal outcome; BEP