

HIPERTIROIDISMO Y GINECOMASTIA EN UN PACIENTE PORTADOR DE UN TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DEL TEMA

Dres. Gabriel Isaac*, Jorge Hidalgo**, Martín Roubicek*, Carlos Delfino**.

Introducción:

Existe una notable variedad de tumores con producción ectópica de hormonas asociada a síndromes paraneoplásicos. La elaboración y secreción de gonadotropina coriónica humana y/o sus subunidades es frecuente en los tumores de células germinales no seminomatosos. Las manifestaciones resultantes de la elevación de esta hormona en el hombre adulto incluyen ginecomastia, hipertiroidismo, disfunción sexual, náuseas e hipogonadismo entre las más habituales.

Reporte del caso:

Hombre de 51 años, con antecedentes de tabaquismo y evaluaciones por disfunción sexual dos años antes de la consulta, que incluyó una ecografía testicular que mostró aumento difuso de vascularización con macro y microcalcificaciones, pero sin evidencia de alteración volumétrica ni efecto de masa, en testículo izquierdo, informada como compatible con probable orquiepididimitis.

El paciente consulta con astenia, hiporexia, pérdida de peso de 10 kg en dos meses, ginecomastia bilateral dolorosa progresiva, lumbalgia predominantemente nocturna, medial, sin irradiación y de intensidad creciente. Además presentaba náuseas en forma intermitente.

Durante los exámenes físicos sucesivos se destacó el creciente deterioro del estado general, aumento de volumen mamario bilateral con dolor, presencia de un discreto bocio difuso sin exoftalmos, dolor difuso bilateral testicular sin asimetrías ni masa palpable, dolor lumbosacro mal definido de intensidad creciente, taquicardia (120 latidos por minuto) y temblor fino distal leve.

Determinaciones de laboratorio:

Beta gonadotropina coriónica humana (bHCG): 5551 mUI/ml (normal hasta 10)

Alfa feto proteína (aFP): 19,20 ng/ml (normal hasta 13,90)

Láctico dehidrogenasa (LDH): 1989 UI/l (normal hasta 480)

Tirotrofina (TSH): 0,013 uUI/ml (normal 0,25 – 4,20)

T3: 6,51 ng/ml (normal 0,80 – 1,80)

T4 libre: 7,77 ng/ml (normal 0,90 – 1,90)

Aspartato aminotransferasa: 55 UI/l (normal hasta 38)

Alanina aminotransferasa: 108 UI/l (normal hasta 41)

FAL: 546 UI/l (normal hasta 270)

gGT: 266 UI/l (normal hasta 49)

Las determinaciones de prolactina, estradiol, testosterona, LH, FSH y andrógenos adrenales fueron normales (cabe mencionar que el valor de estradiol se ubicó en el límite superior y el de testosterona en el inferior del rango normal).

Estudios por imágenes:

ECOGRAFÍA: Hígado aumentado de tamaño con múltiples imágenes hiperecogénicas dispersas en ambos lóbulos compatibles con metástasis y masa retroperitoneal heterogénea de 7.8 x 6.9 x 6.2 cm en región suprarrenal izquierda en íntimo contacto con la pared lateral izquierda de la aorta. La ecografía testicular no presentó cambios significativos con respecto a la descripta previamente.

T.A.C. de tórax: Ginecomastia bilateral. Mediastino de características normales. Múltiples imágenes redondeadas con densidad de tejidos blandos distribuidas en el parénquima pulmonar bilateral compatibles con metástasis.

T.A.C. de abdomen y pelvis: Múltiples imágenes redondeadas hipodensas, la mayor de ellas de 8 x 5 cm, compatibles con metástasis. En retroperitoneo, por delante de la fosa renal izquierda se observa una imagen polilobulada con densidad de tejidos blandos y centro más hipodenso de 7 x 6 x 8 cm en íntimo contacto con aorta y psoas homolateral, pudiendo corresponder a masa retroperitoneal o conglomerado ganglionar.

Histopatología:

Posteriormente se realizó punción biopsia hepática, obteniendo material con el siguiente **informe citológico**: Hígado, punción aspiración: positivo para células neoplásicas compatibles con tumor germinal no seminomatoso, con células gigantes multinucleadas que pueden corresponder a células del trofoblasto, probablemente formando áreas de coriocarcinoma, en coexistencia con regular cantidad de células necróticas. Sin la asistencia de la evaluación anatómo-patológica testicular, no es posible pre-

*Servicio de Endocrinología

**Servicio de Oncología

Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (7600)
Mar del Plata, Argentina.

cisar en forma concluyente el origen gonadal o extratesticular (aunque la ausencia de esta información no impide el inicio del tratamiento).

Evolución:

Se realizó tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino y etopósido por cuatro cursos cada 21 días, obteniéndose una respuesta parcial con mejoría del estado general, recuperación de peso, desaparición del dolor lumbar, testicular y mamario con regresión de la ginecomastia, taquicardia y temblor, con posterior normalización de los marcadores serológicos (bHCG, LDH y aFP) y de la función tiroidea.

Desarrollo:

El mecanismo de producción de la ginecomastia involucra distintas causas, como la alteración de la relación entre estrógenos y andrógenos, ya sea por aumento de los primeros o descenso de los últimos; también pueden estar involucrados los receptores hormonales o la respuesta tisular a los mismos sin manifestarse niveles circulantes anormales.

El aumento de hormona luteinizante (LH) o el ascenso de gonadotropina coriónica humana (hCG) por producción ectópica estimulan la producción testicular de andrógenos y su conversión a estrógenos por la enzima aromataza de las células de Leydig o de los tejidos periféricos; además el aumento de estrógenos incrementa los valores de la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG) la cual tiene mayor afinidad por la testosterona (T) disminuyendo así la proporción de hormona libre y activa¹. Todo esto determina una mayor estimulación estrogénica sobre la mama con su posterior crecimiento.

La prevalencia de ginecomastia en pacientes con hipertiroidismo se describe del 5 al 30%; los mecanismos involucrados son la mayor actividad aromataza periférica con un hiperestrogenismo que determina un aumento de la SHBG y la disminución de la testosterona libre en relación con el estradiol libre. En estos casos la ginecomastia suele ser lentamente evolutiva y muchas veces imperceptible por el paciente.²

Una hormona se define como ectópica cuando es sintetizada por un tumor derivado de un tejido que en condiciones normales no la sintetiza ni la secreta. La producción ectópica de hCG es conocida desde hace mucho tiempo; inicialmente se sabía que algunos tumores como los de pulmón y hepatocarcinomas producían sustancias con actividad gonadotrófica³, los inmunoensayos desarrollados posteriormente permitieron identificar que la hormona era hCG. En muchos casos es frecuente la producción de fragmentos hormonales, prohormonas o subunidades aisladas que poseen poca actividad biológica.

Los tumores mas frecuentemente productores de hCG ectópica son los de páncreas, estómago, pulmón,

hígado y gonadas, variando del 17 al 40%⁴. Cuando el origen de hCG es testicular, entre los tipos histológicos responsables se encuentran los coriocarcinomas, carcinoma de células embrionarias, y seminomas. Localizaciones menos frecuentes incluyen coriocarcinomas mediastinales primarios⁵, seminomas mediastinales⁶ mesoteliomas pleurales⁷, carcinoma transicional de vejiga⁸⁻⁹, adenocarcinoma gástrico y de colon¹⁰.

El grupo de hormonas gonadotróficas, LH, hCG y folículo estimulante (FSH), junto con la hormona estimuladora de tiroides (TSH) constituyen el grupo de hormonas glucoproteicas formadas por dos subunidades peptídicas glucosiladas, la alfa igual en todas y la beta distinta en todas ellas que les da especificidad en su función junto con los glúcidos presentes en ambas cadenas.

Las subunidades beta de LH y hCG muestran una similitud estructural del 80% y tienen propiedades biológicas casi idénticas cuando se asocian a la subunidad alfa¹¹. La hCG tiene una débil actividad intrínseca de TSH, aproximadamente 1/4.000 de la biopotencia de la tirotrófina hipofisaria altamente purificada¹²⁻¹³, pero la actividad de hCG sobre la tiroides depende de muchos factores. Investigaciones más recientes no sólo demuestran homología entre las hormonas sino también en sus receptores junto con el hecho de que la pérdida de los últimos 32 aminoácidos de la cadena beta de la hCG, forma secretada frecuentemente en producciones ectópicas, aumenta su potencia 10 veces para estimular el receptor de TSH¹⁴. Esto justifica que los síntomas mas habituales en el hombre por exceso de hCG sean pubertad precoz y ginecomastia y en menor medida bocio e hipertiroidismo; este hecho es observado frecuentemente en las molas donde el 20% de las mujeres con este cuadro desarrollan hipertiroidismo¹⁵. Es frecuente observar en los hipertiroidismos secundarios a hCG que, a pesar de las evidencias de laboratorio de un severo estado hipertiroidico los pacientes suelen ser oligosintomáticos; aunque no se conoce la causa de esta disociación se supone que uno de los factores involucrados sería la corta duración del exceso hormonal¹⁶.

Modificaciones en los oligosacáridos de las subunidades hormonales modifican la actividad biológica pero no la actividad inmunológica, esto explica porque no todos los pacientes con tumores productores de hCG desarrollan hipertiroidismo o ginecomastia o no hay una clara relación de los niveles hormonales con el cuadro clínico^{17,18}.

Los tumores de células germinales extragonadales representan sólo el 5 a 7% del total los tumores germinales. Pueden ser benignos (teratomas) o malignos. Estos últimos se dividen en seminomas y no seminomatosos, lo cual incluye a carcinoma embrionario, teratoma maligno, tumor de seno endodérmico, coriocarcinoma y tumores mixtos de

células germinales.

Aunque son mucho más comunes en los hombres, también pueden ocurrir en las mujeres¹⁹. Se ven generalmente en adultos jóvenes y son neoplasias agresivas. Pueden surgir prácticamente en cualquier lugar, pero típicamente el sitio de origen está en la línea media (mediastino, más frecuentemente, retroperitoneo o glándula pineal). El origen gonadal siempre debería sospecharse y efectuar un examen testicular cuidadoso y ecografía.

El diagnóstico puede ser difícil y se deberá considerar en cualquier paciente con una neoplasia epitelial mal definida, particularmente en individuos jóvenes con masas en la línea media^{20,21}.

Entre los marcadores séricos de utilidad en el diagnóstico, evaluación pronóstica y seguimiento se encuentran: α FP, β HCG y LDH, que pueden encontrarse elevadas hasta en 85% de estos pacientes²².

Es importante notar que aún los pacientes con metástasis en la presentación, incluyendo quienes tienen metástasis cerebrales, pueden aún ser curables y deberán ser tratados con esta intención²³.

Se ha desarrollado una clasificación internacional del pronóstico de los tumores de células germinales no seminomatosos (tanto testiculares como extragonadales) basada en un análisis retrospectivo de 5202 pacientes con tumores metastáticos, tratados previamente con quimioterapia basada en cisplatino²⁴.

Pronóstico favorable:

Tumor primario testicular o retroperitoneal sin metástasis viscerales (exceptuando las pulmonares) y todos los siguientes marcadores por debajo de los siguientes valores: α FP < 1000 ng/ml, hCG < 5000 iu/1(1000ng/ml) y LDH < 1.5 x límite superior de lo normal. Supervivencia global: 95% a 5 años.

Pronóstico Intermedio:

Tumor primario testicular o retroperitoneal sin metástasis viscerales (exceptuando las pulmonares) y todos los siguientes marcadores por debajo de los siguientes valores: α FP ³ 1000 y £ 10.000 iu/L o HCG ³ 5000 iu/L y £ 50.000 iu/L o LDH ³ 1.5xN y £ 10 x nivel superior al normal. Supervivencia global: 80% a 5 años.

Pronóstico desfavorable:

Primario mediastínico o metástasis viscerales extrapulmonares o marcadores por encima de los siguientes valores: α FP > 10.000 ng/ml o hCG > 50.000 iu/L (1000 ng/ml) o LDH > 10 x nivel superior al normal. Supervivencia global: 48% a 5 años.

La edad avanzada y la ausencia de elementos de carcinoma embrionario también pueden estar asociados con un pronóstico peor²⁵, pero estos factores no han sido incorporados al esquema comunmente utilizado.

Los pacientes con tumores no seminomatosos metastáticos deberán recibir quimioterapia al momento del diagnóstico. La cirugía inicial de citorreducción no es considerada útil.

Los regímenes de quimioterapia estándar incluyen: BEP: bleomicina + etopósido + cisplatino^{26,27} o EP: etopósido + cisplatino por 4 cursos²⁸.

Los pacientes que se presentan con metástasis en el sistema nervioso central deberán ser tratados con quimioterapia e irradiación simultánea a todo el sistema nervioso central (50 Gy/25 fracciones)²³.

Cuando existen masas residuales después de la quimioterapia, si es posible, se deberá recurrir a la cirugía para extraerlas, reseca completamente tumor viable, teratoma y/o elementos fibróticos o necrosis^{29,30,31}.

En algunos casos, la quimioterapia es iniciada antes de la orquiectomía debido a la necesidad clínica de un tratamiento precoz. En este caso se recomienda que la orquiectomía para eliminar el tumor se haga al final del tratamiento sistémico. La extirpación se debe realizar ya que parece existir una barrera fisiológica hemato-testicular que impide la llegada en concentraciones óptimas de los citostáticos que determina una alta incidencia (aproximadamente 50%) de cáncer residual en el testículo³².

El 30% de los pacientes que no son curados con quimioterapia generalmente tienen metástasis viscerales diseminadas, marcadores altos o tumores primarios mediastínicos.

Los pacientes con tumores no seminomatosos de células germinales extragonadales que recaen después de quimioterapia de primera línea generalmente tienen un pronóstico precario, con una respuesta deficiente a regímenes de quimioterapia de rescate^{33,34,35}.

Los regímenes de rescate consisten en asociaciones de ifosfamida, cisplatino y etopósido o vinblastina. Inducen respuestas completas a largo plazo en 20%-45% de los pacientes con enfermedad que ha persistido o recurrido después de otros regímenes a base de cisplatino³⁶.

En algunos pacientes altamente seleccionados con enfermedad refractaria a la quimioterapia confinada a un solo sitio, la resección quirúrgica puede proveer supervivencia libre de enfermedad a largo plazo^{37,38}.

Comentario

La evolución clínica en este caso permite observar el desarrollo de ginecomastia bilateral y progresiva junto con hipertiroidismo oligosintomático en un paciente portador de un tumor maligno germinal no seminomatoso metastático productor de hCG. Como se observó en este paciente, la severidad del hipertiroidismo secundario a hCG no suele guardar relación con los altos valores hormonales tiroideos que presentaba. El tratamiento oncológico realizado

mostró claramente que el descenso en los valores de hCG se acompañó de la desaparición de la ginecomastia y normalización del perfil hormonal tiroideo.

Debido, fundamentalmente, a la presencia de múltiples metástasis hepáticas y la ausencia de una respuesta completa a la primera línea de tratamiento este paciente forma parte del grupo con pronóstico desfavorable, independientemente del origen de su neoplasia, ya sea testicular o extragonadal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glass R. Gynecomastia. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Clinical Andrology. Bremner W (ed), Philadelphia. 1994:827-37.
2. Kidd G, Ghiss A, Vigersky R. The hypothalamic pituitary testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:798.
3. Hung W, Blizzard R. Precocious puberty in a boy with hepatoma and circulating gonadotropin. *J Pediatr* 1963;69:385.
4. Vaitukaitis J. Secreción hormonal ectópica y disfunción reproductora. En: Yen S, Jaffe R (ed). *Endocrinología de la Reproducción*. Editorial Panamericana. 1993:821-32.
5. Moran CA, Suster S. Primary mediastinal choriocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (9):1007-12.
6. Nagi DK, Jones W, Belchetz P. Gynecomastia caused by a primary mediastinal seminoma. *Clin Endocrinol Oxf* 1994;40(4):545-9.
7. Okamoto H, Matsuno Y, Noguchi M, et al. Malignant pleural mesotelioma producing human chorionic gonadotropin. Report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16(10):969-74.
8. Nishiyama T. Gynecomastia and ectopic human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1992;48(4):463-5.
9. Mora J, Gascon N, Taberno JM. Different hCG assays to measure ectopic hCG secretion in bladder carcinoma patients. *Br J Cancer*. 1996;74(7):1081-4.
10. Mashlach R, Kaplan B, Braslavsky, et al. Carcinoma of the colon associated with high extragenital production of beta-hCG- a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(10):845-8.
11. Catt K, Dufau M. Hormonas gonadotróficas: biosíntesis, secreción, receptores y acciones. En: Yen S, Jaffe R (ed): *Endocrinología de la reproducción*. Editorial Panamericana. 1993:126-78.
12. Azukizawa M, Kurtzman G, Pekary A. Comparison of the binding characteristics of bovine thyrotrophin and human chorionic gonadotropin to thyroid plasma membrane. *Endocrinology* 1977;101:1880.
13. Silverberg J, O'Donnel J Row C, et al. Effect of human chorionic gonadotropin on human thyroid tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:420.
14. Yoshimura M, Hersman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid*. 1995; 5:425-34.
15. Goodwin TM, Hersman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 40: 32-44.
16. Nagakki S, Mizzuno M, Sakamoto S. Thyroid function in molar pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:254-63.
17. Mestman J. Hyperthyroidism in pregnancy. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Thyrotoxicosis. Philadelphia. 1998:127-49.
18. Gleason PE, Elliott DS, Zimmerman D, et al. Metastatic testicular choriocarcinoma and secondary hyperthyroidism: case report and review of the literature. *J Urol* 1994;151:1063-4.
19. Mayordomo JJ, Paz-Ares L, Rivera F, et al. Ovarian and extragonadal malignant germ-cell tumors in females: a single-institution experience with 43 patients. *Ann Oncol* 1994;5(3):225-31.
20. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD: Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104(4):547-53.
21. Hainsworth JD, Greco FA: Extragonadal germ cell tumors and unrecognized germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992;19(2):119-27.
22. Bajorin DF, Bosl GJ. The use of serum tumor markers in the prognosis and treatment of germ cell tumors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates* 1992;6(1):1-11.
23. Spears WT, Morphis JG, Lester SG, et al.: Brain metastases and testicular tumors: long-term survival. *Internat J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(1):17-22.
24. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594-603.
25. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, et al. The second Medical Research Council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1992;10(1):85-94.
26. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *NEJM* 1987;316(23):1435-40.
27. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989;7(3): 387-91.
28. Bajorin DF, Geller NL, Weisen SF, et al. Two-drug therapy in patients with metastatic germ cell tumors. *Cancer* 1991;67(1): 28-32.
29. Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I, et al. Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer* 1981;48(4):904-8.
30. Loehrer PJ, Hui S, Clark S, et al. Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: a clinicopathological correlation. *J Urol* 1986;135(6):1183-9.
31. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8(10):1683-94.
32. Leibovitch I, Little JS, Foster RS, et al. Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1996;155(3):952-4.
33. Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH. Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1994;12(7):1390-3.
34. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2638-45.
35. Zon RT, Nichols C, Einhorn LH: Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *Journal of Clinical Oncology* 16(4): 1294-1297, 1998.
36. Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *An Intern Med* 1988;109(7):540-6.
37. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11(2):324-9.
38. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1294-9.