

## HIPERTIROIDISMO COMO CLAVE DIAGNÓSTICA DE UN CORIOCARCINOMA AVANZADO. UNA ASOCIACIÓN INUSUAL

MARÍA JULIA MUZIO<sup>1</sup>, PAULA L. ACOSTA<sup>1</sup>, VICTORIA CANOSA<sup>1</sup>, DANIEL SIGUELBOIN<sup>2</sup>,  
JUAN JOSÉ CANCIANI<sup>1</sup>, AGUSTÍN DAL VERME<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Sanatorio San José, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** El hipertiroidismo es una condición relativamente frecuente con múltiples etiologías. La más común es la enfermedad de Graves, seguida del bocio multinodular y el adenoma tóxico. La asociación entre hipertiroidismo y cáncer es infrecuente en la práctica clínica. Presentamos el caso de un varón de 42 años con síntomas de hipertiroidismo de dos meses de evolución. Al examen físico se constató una marcada hepatomegalia de consistencia duro pétreo. El examen de testículos se reveló normal. Se llevó a cabo el diagnóstico de hipertiroidismo a través del dosaje hormonal. Los estudios por imágenes mostraron la presencia de múltiples lesiones sólidas compatibles con metástasis hepáticas. Luego de descartar las causas habituales de hipertiroidismo y las neoplasias primarias de la glándula tiroidea, se consideró la posibilidad de mimetismo molecular a través de la producción ectópica de gonadotropina coriónica humana. Se obtuvieron valores críticamente elevados de esta hormona y en un segundo tiempo se confirmó el diagnóstico histológico de coriocarcinoma a través de una biopsia hepática. Consideramos que el reconocimiento de este mecanismo poco frecuente de hipertiroidismo, puede ser una clave diagnóstica para arribar rápidamente al diagnóstico correcto, particularmente en los tumores extragonadales.

**Palabras clave:** hipertiroidismo, tumores de células germinales, coriocarcinoma, gonadotropina coriónica humana

**Abstract** *Hyperthyroidism as a diagnostic key to advanced choriocarcinoma. An unusual association.*

Hyperthyroidism is a relatively frequent condition with multiple causes. The most common cause is Graves' disease; followed by hyperthyroid multinodular goiter and toxic adenoma. Association between hyperthyroidism and cancer is infrequent in daily practice. We present the case of a 42-year-old man who developed severe symptoms of hyperthyroidism within a period of two months. Physical examination revealed significant hepatomegaly. Testicular examination proved normal. Imaging studies showed the presence of multiple hepatic solid lesions consistent with metastases. After discarding the most common causes of hyperthyroidism and primary thyroid gland neoplasm, the possibility of molecular mimicry was considered through human chorionic gonadotrophin production. Critical high values of this hormone were found and choriocarcinoma histological diagnosis was confirmed through a liver biopsy. We consider that the recognition of this rare mechanism of hyperthyroidism may be a clue permitting a faster diagnosis, particularly when extragonadal tumors are present.

**Key words:** hyperthyroidism, germ cell tumors, choriocarcinoma, human chorionic gonadotropin

La tirotoxicosis se caracteriza por la exposición de los tejidos a cantidades excesivas de hormona tiroidea. La causa más común es la enfermedad de Graves, seguida del bocio multinodular tóxico y el nódulo solitario hiperfuncionante. La tiroiditis subaguda autoinmune, los tumores que secretan tirotrópina (TSH) y la disfunción tiroidea inducida por fármacos, también son causas reconocidas. El diagnóstico es generalmente sencillo, por el aumento de

las hormonas tiroideas séricas y TSH sérica suprimida en la mayoría de los casos<sup>1</sup>. Las causas menos frecuentes, como el *struma ovarii*, los tumores secretores de TSH, el coriocarcinoma y la tirotoxicosis inducida por amiodarona, presentan dificultades para el diagnóstico.

La tirotoxicosis secundaria a la producción de gonadotropina coriónica humana (GCH) por tumores de células germinales, así como a la enfermedad trofoblástica gestacional, son de presentación excepcional. Esto se debe a la similitud estructural entre esta hormona y la TSH, adquiriendo la capacidad de estimular los mismos receptores, particularmente en casos donde existen altas concentraciones de la misma<sup>1</sup>.

Se presenta el caso de un varón joven, con hipertiroidismo secundario a estimulación por GCH producida por un coriocarcinoma extragonadal.

Recibido: 29-III-2019

Aceptado: 1-VIII-2019

**Dirección postal:** Agustín Dal Verme, El Parque 490, 1611 Don Torcuato, Buenos Aires, Argentina.

e-mail: agustindalverme@gmail.com

## Caso clínico

Varón de 42 años con antecedentes de tabaquismo, consumo excesivo de alcohol y trastorno bipolar en tratamiento con litio, que consultó por pérdida de 10 kilos de peso, hiporexia, sudoración profusa y palpitaciones de dos meses de evolución. Cuarenta y ocho horas previas a su ingreso, agregó dolor en el hipocondrio derecho, de intensidad moderada y sin irradiación.

Al examen físico de ingreso tenía presión arterial de 120/70 mm/Hg, frecuencia cardíaca de 98 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 ciclos por minutos y una temperatura corporal de 35.8 °C (oral). Se encontraba adelgazado y presentaba un marcado bocio difuso asociado a un soplo tiroideo a la auscultación. No se observaban signos de oftalmopatía. Se constató además, hepatomegalia dolorosa de consistencia duro pétreo. No presentaba adenomegalias y la palpación testicular era normal.

Los datos de laboratorio mostraron: hematocrito: 26.3%, hemoglobina: 7.0 mg/dl, volumen corpuscular medio: 92 fl, glóbulos blancos: 12 850 /mm<sup>3</sup>, plaquetas: 377 000 /mm<sup>3</sup>, creatinina: 0.6 mg/dl, sodio: 132 mEq/l, potasio: 4.0 mEq/l, glucosa: 120 mg/dl, GPT: 55 UI/l, GOT: 59 UI/l, BT: 0.43 mg/dl, FAL: 324 UI/l, GGT: 99 UI/l, LDH: 714 UI/l, calcio iónico: 1.02 nmol/l, eritrosedimentación: > 120 mm/h. Se solicitó, además, un perfil tiroideo que mostró los siguientes valores: T4 L: 3.5 ng/ml (valor normal: 0.8-1.5 ng/ml), T4: 19.6 ug/dl (valor normal: 4.5-10.9 ug/dl), T3: 2.9 ng/ml (valor normal: 0.6-1.8 ng/ml), TSH: menor a 0.01 uUI/ml y, a fin de descartar una enfermedad de Graves, un anti receptor de TSH (TRAb): 0.36 UI/l (valor normal: < 1.75 UI/l). Una tomografía computarizada de tórax y abdomen informó adenopatías retroperitoneales y múltiples lesiones hepáticas y pulmonares sólidas compatibles con metástasis (Fig. 1). La ecografía testicular no mostró hallazgos patológicos. Ante estos resultados, se solicitó inicialmente un test cualitativo para la detección de subunidad beta de la GCH (test rápido de detección de embarazo) con resultado positivo y, posteriormente, una GCH cuantitativa con valor de 872 827 UI/l. Finalmente, el valor de alfa feto proteína fue de 26.9 ng/ml (valor normal: < 8 ng/ml).

Con estos resultados, se interpretó como hipertiroidismo secundario a un tumor productor de GCH, probable tumor de células germinales extragonadal. Se llevó a cabo una punción-biopsia de la lesión sólida hepática con diagnóstico histológico de coriocarcinoma metastásico (Fig. 2).

Se inició tratamiento con anti-tiroideos (metimazol) y propranolol, para controlar los síntomas del hipertiroidismo. Luego comenzó tratamiento quimioterapéutico con bleomicina, etopósido y cisplatino. En los primeros dos meses de iniciado el

tratamiento, tuvo remisión parcial de su enfermedad de base y mejoría de los síntomas de hipertiroidismo, con un valor de la TSH de 0.46 uUI/ml. Al octavo mes del tratamiento, los valores de TSH habían descendido nuevamente a menos de 0.01 uUI/ml y se constataron metástasis cerebrales. Falleció poco después por progresión de su enfermedad de base.

## Discusión

El hipertiroidismo es una entidad relativamente común en la práctica clínica. La prevalencia global de este trastorno es de 1.3% aproximadamente y es marcadamente más común en las mujeres, con una relación de 5:1<sup>2</sup>. Reconoce diversas etiologías; en áreas con aporte normal de yodo en la dieta, la enfermedad de Graves representa el 80% de los casos, mientras que el bocio multinodular y el adenoma tóxico representan el 50% en las áreas deficientes de este elemento. Causas menos frecuentes de este síndrome, son la tirotoxicosis post-parto, la inducida por TSH y la secundaria a tumores trofoblásticos<sup>1</sup>.

La GCH es una hormona glicoproteica compuesta por dos subunidades. La subunidad alfa, es común a todas las hormonas hipofisarias y la beta, es la que le confiere especificidad. Las subunidades beta de la GCH y en la TSH poseen cisteínas en posiciones conservadas, lo que les otorga cierto grado de similitud molecular<sup>3</sup>.

Aunque la GCH presenta una baja afinidad por el receptor de TSH, la actividad tirotrófica depende de su concentración sérica. Valores mayores a 50 000 UI/l, se asocian a supresión de TSH e hipertiroidismo clínico<sup>4</sup>. Estos valores se observan en el primer trimestre del embarazo, en la enfermedad trofoblástica gestacional y en algunos tumores trofoblásticos testiculares. En nuestro paciente se obtuvo un valor de 872 827 UI/l, pero se han informado valores de hasta 3 058 000 UI/l<sup>5</sup>.

Los tumores de células germinales son las neoplasias más comunes en los hombres adultos jóvenes. Más del 90% de estos tumores se originan en los testículos; el resto ocurre en sitios primarios extragonadales como el

Fig. 1.— Múltiples imágenes nodulares distribuidas extensamente en el parénquima hepático sugestivas de secundarismo

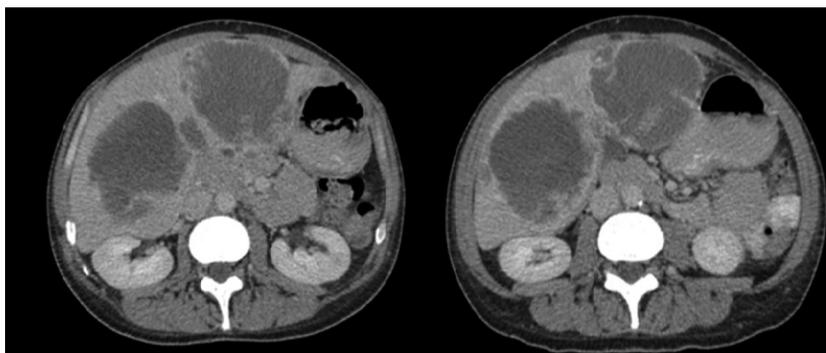
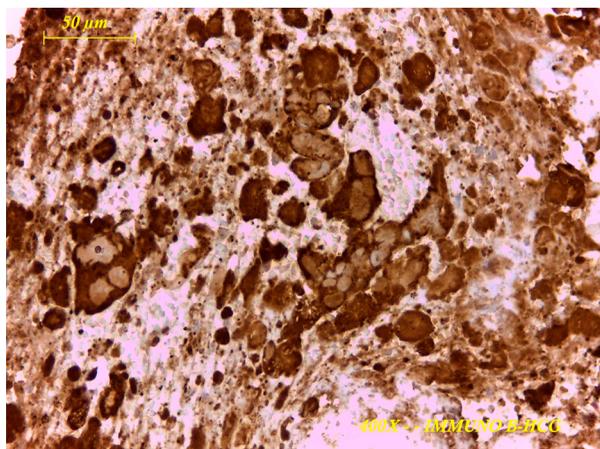


Fig. 2.– La imagen muestra la inclusión del sedimento de la punción, con material hemático y colgajos de células atípicas que presentan tinción citoplasmática para GCH compatibles con coriocarcinoma



retroperitoneo, mediastino, la región pineal y supraselar<sup>6</sup>. En el caso presentado, se descartó un origen gonadal a través del examen físico y la ecografía testicular, que fueron normales.

El 60% de los tumores de células germinales se consideran variantes histológicas puras. De estos, los más frecuentes son el seminoma (37-71%), el carcinoma embrionario (20%) y los teratomas (4-9%). El coriocarcinoma es extremadamente raro en su forma pura<sup>7</sup>. Los marcadores tumorales con utilidad clínica en los tumores de células germinales, son la alfa fetoproteína y la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana. La primera aumenta en los tumores del saco embrionario y los teratomas. Su presencia implica la existencia de un componente no seminomatoso y, en ocasiones, la presencia de metástasis hepáticas, como en este caso. La segunda se eleva en tumores con componente sincicio-trofoblástico, como el coriocarcinoma y la mola hidatiforme. Ocasionalmente, se puede observar un leve aumento (habitualmente menor a 1000 UI/l) de la GCH en pacientes con tumores seminomatosos. Otros tumores, como los carcinomas uroteliales altamente invasivos con diferenciación trofoblástica, pueden asociarse a la elevación de la GCH, pero solo los tumores de células germinales generan incrementos mayores a 10 000 UI/l<sup>8</sup>.

Es interesante mencionar que algunos de los síntomas clásicos del hipertiroidismo no controlado, como la pérdida ponderal, la taquicardia o la sudoración, pueden muchas veces solaparse con los de una neoplasia subyacente y demorar el diagnóstico. En nuestro paciente, el dato adicional al examen físico fue la presencia de hepatomegalia dolorosa de consistencia duro pétrea. Dado que todos los síntomas habían comenzado en forma simultánea, se planteó la posibilidad de que los signos recientes de

hipertiroidismo estuvieran relacionados con una segunda enfermedad sistémica con diseminación hepática.

En nuestro conocimiento, solo se han comunicado dos casos de hipertiroidismo paraneoplásico que además presentaran bocio clínicamente significativo. Solo en uno de ellos se diagnosticó coriocarcinoma extragonadal<sup>9</sup>. Cabe destacar que, si bien infrecuente, existe asociación entre el hipertiroidismo, el bocio y el uso de litio. La asociación más común es con la tiroiditis silente, el bocio nodular tóxico y la enfermedad de Graves. Todos ellos fueron descartados por los hallazgos del examen físico, estudios complementarios y por el contexto clínico del paciente<sup>10</sup>.

Con respecto a la terapéutica, en estos casos particulares, el control de la enfermedad de base es fundamental para yugular los síntomas de hipertiroidismo además del uso de drogas antitiroideas, como el metimazol y el los beta bloqueantes. El pronóstico es acorde al de la enfermedad oncológica de base y la posibilidad de un tratamiento quimioterapéutico precoz y efectivo.

Como conclusiones, destacamos el aporte del examen físico en la evaluación de este enfermo. La presencia de hepatomegalia, no consistente con el diagnóstico de hipertiroidismo, orientó el diagnóstico hacia otra enfermedad y puso en duda los diagnósticos habituales de este síndrome. Además, presentaba pérdida de peso con hiporexia, esta última poco habitual en esta entidad. También llamó la atención que era varón, y no tenía oftalmopatía, la cual se encuentra habitualmente en el 80% de los casos con enfermedad de Graves. Estos datos, en contextos como el de este caso, pueden ser una clave para la búsqueda de un diagnóstico alternativo. Asimismo, especialmente cuando la sospecha de enfermedad neoplásica es alta, un análisis rápido para la búsqueda de la GCH (ELISA) puede ofrecer un diagnóstico inmediato de un tumor de células germinales (especialmente el coriocarcinoma) y ofrece, al mismo tiempo, una explicación del hipertiroidismo, evitando largos y costosos estudios complementarios. Por último, creemos que los tumores productores de GCH, aunque infrecuentes, deberían ser considerados siempre en varones jóvenes que desarrollen hipertiroidismo.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489.
2. De Leo S, Lee YS, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; 388: 906-18.
3. Hershman J M. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 249-65.
4. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowsky AM. Se-

- rum human gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* 2009; 19: 863-8.
5. Goodarzi MO, Van Herle AJ. Thyrotoxicosis in a male patient associated with excess human chorionic gonadotropin production by germ cell tumor. *Thyroid* 2000; 10: 611-9.
  6. 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: 594-603.
  7. Ueno T, Tanaka YO, Nagata M, et al. Spectrum of germ cell tumors: from head to toe. *Radiographics* 2004; 24: 387-404.
  8. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. WHO report 2004. Lyon: IARC Press.
  9. Girat SA, Dexeus F, Amato R, Sella A, Logothetis C. Hyperthyroidism in men with germ cell tumors and high levels of beta-human chorionic gonadotropin. *Cancer* 1992; 69: 1286-90.
  10. Lazarus J. H. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 723-33.

-----

141 No escucharse. Poco aprovecha agradarse a sí, si no contenta a los demás, y de ordinario castiga el desprecio común la satisfacción particular. Débese a todos el que se paga de sí mismo. Querer hablar y oírse no sale bien; y si hablarse a solas es locura, escucharse delante de otros será doblada. Achaque de señores es hablar con el bordón del «¿digo algo?» y aquel «¿e?» que aporrea a los que escuchan. A cada razón orejean la aprobación o la lisonja, apurando la cordura. También los hinchados hablan con Eco, y como su conversación va en chapines de entono, a cada palabra solicita el enfadoso socorro del necio “¡bien dicho!”

Baltasar Lorenzo Gracián (1601-1658)

Oráculo manual y arte de prudencia. Sacada de los Aforismos que se discurren en las obras de Lorenço Gracián. [Nota preliminar: Edición digital a partir de la edición de Huesca, Juan Nogués, 1647 y cotejada con la edición crítica de Emilio Blanco (Madrid, Cátedra, 1997).]

En: <http://www.cervantesvirtual.com/obra-visor/oraculo-manual-y-arte-de-prudencia--0>