

Teratoma tímico productor de β -HCG: una causa infrecuente de pubertad precoz periférica

Beta-hCG-producing thymic teratoma: an uncommon cause of peripheral precocious puberty

Claudia Lozano C.^a, Marcela Molina P.^b

^aPediatra. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco

^bEndocrinóloga Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco

Recibido el 28 de septiembre de 2017; aceptado el 15 de febrero de 2018

Resumen

Introducción: Entre las causas de pubertad precoz periférica en el varón están los tumores secretores de beta-gonadotrofina coriónica humana (β -HCG), como hepatoblastomas, disgerminomas, coriocarcinomas y teratomas inmaduros. En pediatría los teratomas mediastínicos son raros, representan el 7-10% de los teratomas extragonadales. **Objetivo:** Describir caso de un paciente que cursa con pubertad precoz periférica debida a teratoma tímico secretor de β -HCG. **Caso clínico:** Escolar masculino de 7 años 10 meses consultó por cuadro de 3 meses de cambios de la voz, ginecomastia, aparición de vello pubiano y aumento de volumen genital. En exámenes destacaba edad ósea de 9 años, testosterona total 9,33ng/ml (< 0,4ng/ml), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), 17-hidroxiprogesterona (17-OH-P) y prueba de hormona adrenocorticotrofina (ACTH) normales, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) basales bajas, β -HCG 39,5mU/ml (< 2,5 mUI/ml), alfa fetoproteína (α -FP) 11,2ng/ml (0,6-2,0 ng/ml). Estudio de imágenes para determinar origen de secreción de β -HCG incluye: ecografía testicular y tomografía axial computarizada (TAC) torácica, abdominal y pelviana normales; resonancia cerebral y sellar sin hallazgos significativos. Tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET SCAN) evidenció imagen de tumor en mediastino antero-superior. Se resecó el tumor, cuya biopsia evidenció teratoma quístico inmaduro en timo. Evolución postoperatoria fue satisfactoria, con normalización de niveles hormonales. **Conclusión:** La presentación de un teratoma en paciente pediátrico es infrecuente, aún más, si es inmaduro, su localización es tímica y es secretor de β -HCG. Es relevante considerarlo dentro de diagnósticos diferenciales frente a pubertad precoz, de modo que pueda efectuarse un manejo oportuno.

Palabras clave:

Teratoma;
pubertad precoz;
beta-gonadotrofina coriónica humana

Abstract

Introduction: Among the causes of peripheral precocious puberty in men are the beta- human chorionic gonadotropin (β -HCG)-secreting tumors, such as hepatoblastomas, dysgerminomas, choriocarcinomas, and immature teratomas. In pediatrics, the mediastinal teratomas are rare, representing the 7-10% of extragonadal teratomas. **Objective:** To describe the case of a patient with peripheral precocious puberty due to a β -HCG -secreting thymic teratoma. **Clinical case:** A seven-years-old schoolboy presents a three-months history of voice changes, gynecomastia, pubic hair appearance, and increased genital volume. In the exams, bone age of nine years, total testosterone 9.33ng/ml (< 0.4ng/ml), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), and normal adrenocorticotrophic hormone (ACTH) test stand out; luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) with low basal levels, β -HCG 39.5mU/ml (< 2.5 mUI/ml), alpha fetoprotein (α -FP) 11,2ng/ml (0.6-2.0 ng/ml). Imaging study to determine the origin of β -HCG secretion shows normal testicular ultrasound and thoracic, abdominal, and pelvic computerized axial tomography (CAT); brain and sellar resonance without significant findings. The positron emission tomography/computed scan (PET SCAN) shows a tumor image in the anterosuperior mediastinum. The tumor is resected, and the biopsy shows an immature cystic teratoma in the thymus. Post-operative evolution was satisfactory, with normalization of hormonal levels. **Conclusion:** The appearance of a teratoma in a pediatric patient is rare, even more if it is immature, with thymic location and β -HCG-secretor. It is important to consider it within the differential diagnosis facing precocious puberty, as a better way to handle appropriately.

Keywords:

Teratoma;
precocious puberty;
beta-human chorionic
gonadotropin

Introducción

El teratoma es un tumor de células germinales, que surge producto de una diferenciación de tipo embrionario¹. Contiene tejidos derivados de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo¹. Los teratomas compuestos por elementos celulares maduros presentan mayor grado de diferenciación, son catalogados como benignos y no producen marcadores tumorales^{1,4}. Los niveles elevados de éstos, son indicio del hallazgo de un componente inmaduro o potencialmente maligno^{1,4}. Una pequeña proporción de los tumores de células germinales pueden producir β -HCG². Los tumores de células germinales en un 5-10% son extragonadales, dentro de los cuales se encuentran aquellos de localización mediastínica⁹. Los teratomas mediastínicos (TM) inmaduros representan el 1% de todos éstos^{4,7}. Las manifestaciones clínicas dependerán de la localización y del efecto desencadenado por los marcadores secretados por el tumor¹. La mayoría de los pacientes con TM son asintomáticos. En caso de presentarse manifestaciones generalmente son respiratorias. La pequeña proporción de pacientes con un teratoma que produce β -HCG, cursa con características clínicas únicas, como el desarrollo de pubertad precoz y otras disfunciones endocrinas dependiendo de su localización². El desarrollo de pubertad precoz se explica debido a que la molécula de β -HCG y de LH presentan subunidades alfa (α) idénticas y subunidades beta (β) similares, de esta manera la β -HCG estimula la producción de testosterona por las células de Leydig^{10,11,12}.

Dentro de los TM podemos encontrar aquellos ubicados en el timo⁸. Hasta el momento, no existen reportes de casos de pubertad precoz ocasionada por teratoma productor de β -HCG en pacientes pediátricos chilenos.

El objetivo de este estudio es describir un caso clínico sobre un paciente escolar de sexo masculino que cursó con pubertad precoz periférica debido a teratoma tímico secretor de β -HCG.

Caso clínico

Escolar de sexo masculino de 7 años 10 meses de edad, consultó en policlínico de endocrinología por presentar cuadro de 3 meses de evolución caracterizado por desarrollo puberal que incluía cambios de la voz, acné facial, aparición de vello pubiano y aumento de volumen de genitales. Previamente sano. Embarazo y parto sin patología. Examen físico: eutrófico, talla 131,5 cm, 0,68 desviación estándar (DE), sobre talla diana (172 cm, -0,68 DE), (Figura 1), normotenso, voz gruesa, presencia de ginecomastia, vello axilar, Tanner vello púbico 4, pene engrosado con formación de glande y con aumento de longitud, testes 3 ml, resto examen segmentario normal; compatible con diagnóstico de pubertad precoz periférica. Se solicitaron exámenes destacando: edad ósea 9 años según atlas de Greulich y Pyle (2 DE 18,2 meses), testosterona total 9,33 ng/ml (< 0,4 ng/ml), androstenediona 1,2 ng/ml (0,1-0,9ng/ml), DHEAS 47,3 ug/dl (80-560 ug/dl), estradiol 68,4

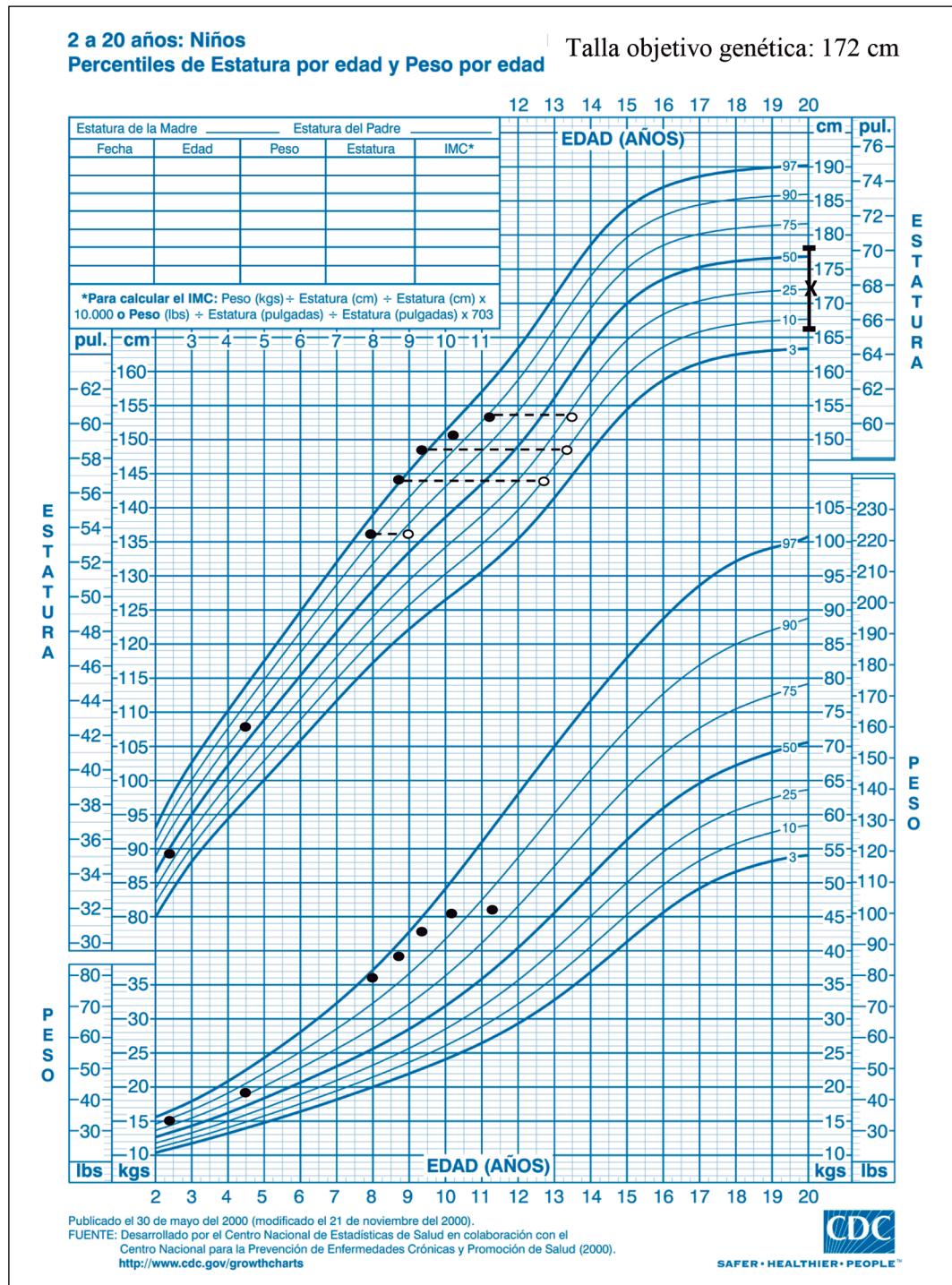


Figura 1. Curva de crecimiento.

pg/ml (< 10 pg/ml hombre prepúber), FSH < 0,1 mUI/ml (0,26-3,0 mUI/ml), LH < 0,1 mUI/ml (0,02-0,3mUI/ml), 17-OH-P 0,62 ng/ml (0,3-2,2 ng/ml), prueba de ACTH para 17-OH-P basal 1.3ng/ml - 60 min 2.1ng/ml (normal) y β -HCG 39,5 mUI/ml (< 2,5mUI/ml), α -FP 11,2 ng/dl (0,6-2,0 ng/ml). En evaluaciones conjuntas con hemato-oncólogo infantil se solicitó estudio de imágenes en busca del origen de secreción tumoral de

β -HCG: ecografía testicular, TAC torácica, abdominal y pélvica normales, resonancia cerebral y sellar informa pequeño quiste pineal que se considera un hallazgo (Figura 2); paralelamente se realizaron controles clínicos y hormonales periódicos, incluyendo medición de β -HCG en líquido cefalorraquídeo (LCR), (Tabla 1). Ante estudio de localización tumoral negativos, se solicitó una tomografía por emisión de positrones (PET/

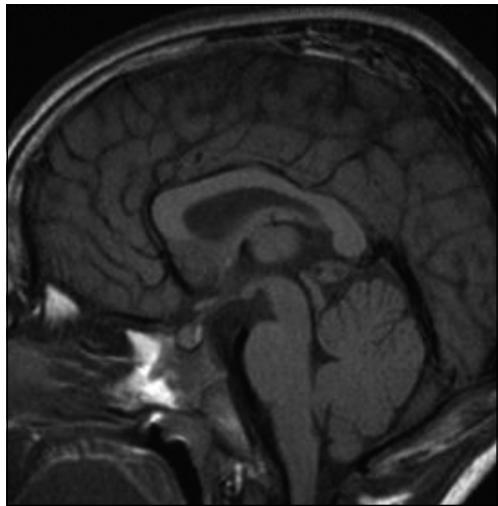


Figura 2. RNM cerebral. Resonancia cerebral y selar informa pequeño quiste pineal que se considera un hallazgo.

CT F18-FDG), revelando tejido de partes blandas en mediastino antero-superior, que podría corresponder a un tumor germinal (Figura 3). A los 8 años 4 meses se efectuó toracotomía exploradora, procediendo a la disección del timo, entre los lóbulos de esta glándula se encontró una masa de mayor consistencia de 2 cm de diámetro, esférica, que se extirpó incluyendo lóbulo izquierdo. Biopsia contemporánea informó teratoma quístico en timo (Figura 4). Se observó descenso de β -HCG en período postoperatorio hasta < 1,5 mUI/ml (< 2,5 mUI/ml), (Tabla 1). En evaluaciones endocrinológicas posteriores a cirugía se constató regresión de desarrollo puberal: desaparición de ginecomastia, regresión parcial de vello púbico Tanner 3, sin progresión de desarrollo peneano y normalización de valores hormonales (Tabla 1).

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

	Edad	β -HCG (mUI/ml)	α -FP (ng/dl)	Testosterona (ng/dl)	Estradiol (pg/ml)
Pre-cirugía	7a 10m	39,5	11,2	9,33	68,4
Estudio en sangre	7a 11m	44,16	6,5	-	-
	7a 11m	44,2	9,42	7,95	-
	8a 0m	25,92	12,9	5,33	-
Pre-cirugía	8a 0m	< 1,2	0,02		
Estudio en LCR					
Post-cirugía	8a 7m	< 1,2	0,99	0,059	10
Estudio en sangre	9a 1m	< 1,2	0,82	< 0,025	-
	9a 9m	-	0,8	< 0,13	< 10
	10a 2m	< 1,2	-	0,11	-

β -HCG: gonadotrofina coriónica humana subunidad beta, α -FP: alfa feto proteína. Valor de referencia: β -HCG < 2,5 mUI/ml; α -FP 0,6-2,0 ng/ml ; Testosterona < 0,4 ng/ml; Estradiol hombre prepúberes < 10 pg/ml.

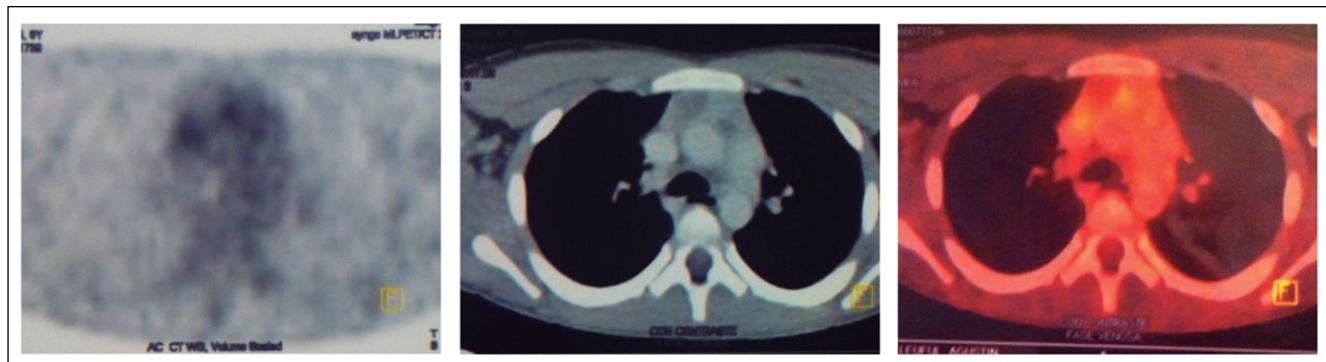


Figura 3. Tomografía por emisión de positrones (PET/CT F18-FDG), revelando tejido de partes blandas en mediastino antero-superior, que podría corresponder a un tumor germinal.

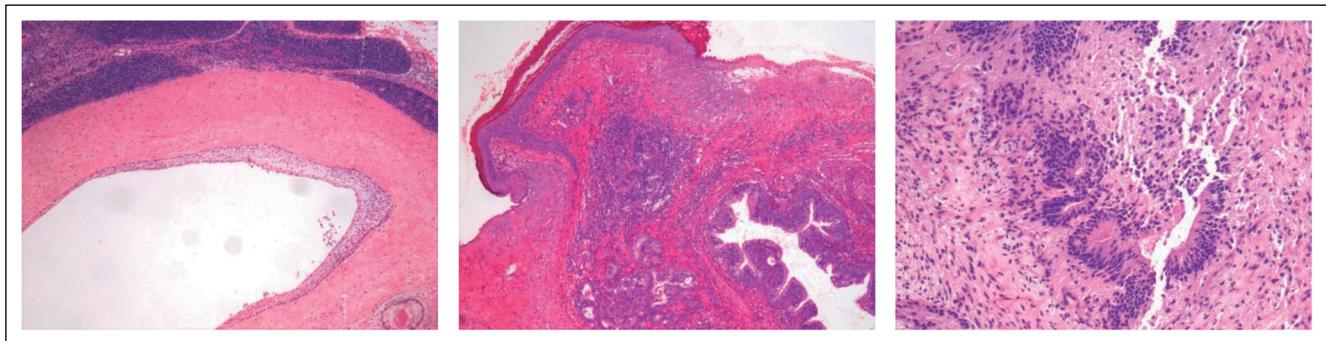


Figura 4. Tejido tímico con formación quística revestida por epitelio epidermoide en partes queratinizado, epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado, tejido glandular y tejido neuroectodérmico, con células neuroepiteliales formando rosetas. La lesión contiene aproximadamente un 20% de tejido neuroectodérmico inmaduro, por lo tanto, teratoma en estudio se encuentra en Grado 2 de la Clasificación de González Crussi (10-50% de tejido inmaduro)¹³. Gentileza de Dra. Lilia Antonio. Unidad Anatomía Patológica, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

Discusión

Los tumores de células germinales, constituyen un heterogéneo grupo de neoplasias, con un comportamiento clínico y biológico diverso¹. Durante el desarrollo embrionario, en la tercera semana de gestación, las células germinales primordiales, migran dorsalmente desde su origen en la pared del saco vitelino, siguiendo un trayecto a través del mesenterio posterior, hasta llegar al esbozo gonadal¹. En este proceso pueden anidarse de manera ectópica a lo largo de la línea media, en sistema nervioso central, mediastino, zona sacrococígea, retroperitoneo y gónadas. Posteriormente pueden proliferar y experimentar una transformación neoplásica. Si ésta ocurre sin diferenciación se producirá un disgerminoma¹. Por el contrario, en el caso de que exista diferenciación, si es de tipo embrionario puede dar lugar a un carcinoma embrionario o un teratoma; y si es extraembrionario, se formará un coriocarcinoma o un tumor de seno endodérmico¹. Los tumores de células germinales representan el 3% de todos los tumores malignos en menores de 15 años de edad².

El teratoma contiene tejidos derivados de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo¹. Se encuentra en distintos estadios madurativos, con áreas sólidas y quísticas. Histológicamente pueden clasificarse según Organización Mundial de la Salud (OMS) en: maduro, inmaduro, mixto, monodérmico y con fenómenos de malignización somática³. Los teratomas compuestos por elementos celulares diferenciados o maduros son catalogados como benignos y no producen marcadores tumorales como alfa-feto-proteína (α -FP) ni β -HCG^{1,4}. Los niveles elevados de estos marcadores, son indicio del hallazgo de un componente inmaduro o potencialmente maligno^{1,4}. Una pequeña proporción de los teratomas pueden producir

β -HCG². Los TM contienen tejido indiferenciado que se puede asemejar a estructuras embrionarias, como áreas que contienen neuroectodermo inmaduro y tejido mesenquimal^{3,4}. Los tumores de células germinales se encuentran comúnmente en las gónadas, pero en un 5-10% son extragonadales, en localizaciones como la glándula pineal, retroperitoneo, mediastino y área sacra; siendo el mediastino, la localización extragonadal más común en el adulto, sin embargo en el niño la sacrococígea corresponde a un 40%-80% de los casos^{4,5,6}. De los tumores mediastínicos un 6-18% son producidos por tumores de células germinales y de éstos el 86% son benignos⁹. Los TM inmaduros son muy raros y representan el 1% de todos éstos⁷. Los TM pueden originarse a partir de células germinales primitivas extraviadas en el mediastino durante la migración caudal en la embriogénesis temprana o de células mediastínicas pluripotentes nativas⁶. La mayoría de los estos teratomas se localizan en mediastino anterior, sólo el 3-8% se ubican en mediastino posterior^{6,7}. Estudios refieren que en pacientes menores de 15 años, los TM inmaduros se comportan frecuentemente de forma similar a los teratomas maduros, siguiendo un curso benigno, al contrario de lo que ocurre en los mayores de 15 años^{4,7}. Las manifestaciones clínicas dependerán de la localización y del efecto producido por marcadores secretados por el tumor¹. La mayoría de pacientes con TM son asintomáticos, habitualmente no se diagnostican hasta no tener un estudio de imágenes que los evidencien⁶. Si el paciente presenta manifestaciones generalmente son respiratorias como distrés respiratorio, tos, sibilancias, dolor torácico⁶. La masa puede ocasionar deformación de la pared torácica o signos de compresión de la médula espinal⁶.

La pequeña proporción de pacientes con un teratoma que produce β -HCG, se asocia a un retraso en el diagnóstico en un 60% de los casos y presenta caracte-

rísticas clínicas únicas, como el desarrollo de pubertad precoz, como nuestro paciente, y otras disfunciones endocrinas dependiendo de su localización que incluyen alteraciones del crecimiento, diabetes insípida e hipopituitarismo². El desarrollo de pubertad precoz se explica debido a que la molécula de β -HCG y de LH presentan subunidades α idénticas y subunidades β similares, de esta manera la β -HCG estimula la producción de testosterona por las células de Leydig^{10,11,12}. Se produce pubertad precoz independiente de los niveles de gonadotrofinas y esto sucede con mayor frecuencia en el varón². En la niña es más raro, debido a que tanto la actividad de la FSH como de la LH son necesarias para la maduración folicular^{2,14}. Se han reportado alrededor de diez casos de pacientes pediátricos que presentaron un teratoma inmaduro, de los cuales cinco^{10,11,12,14} evolucionaron con una pubertad precoz debido a que el tumor era secretor de β -HCG. Respecto a estos últimos casos, todos corresponden a teratomas inmaduros localizados en sistema nervioso central; uno en septum pellucidum¹¹, tres en glándula pineal^{10,12}, y uno descrito como masa supraselar¹⁴; en dos de los casos el teratoma se encontraba asociado a coriocarcinoma¹⁰. Cuatro de los pacientes fueron de sexo masculino, el rango de edad fue entre 6 y 7 años, todos presentaron pubertad precoz, uno de ellos además cursó con cefalea¹², y otro con diabetes insípida y aumento de presión intracraniana¹⁴. En todos los casos se evidenció elevación de β -HCG el plasma y en líquido cefalorraquídeo, y se observó el tumor en resonancia nuclear magnética cerebral. En todos se efectuó resección quirúrgica y quimioterapia, tres recibieron radioterapia^{10,11,12}. Uno de los pacientes falleció¹⁰, su tumor correspondió a teratoma pineal inmaduro asociado a coriocarcinoma. El resto de los casos presentó evolución favorable. El caso reportado en este artículo se diferencia de los anteriormente mencionados en la localización del teratoma, el cual fue tímico, no requirió tratamiento con radioterapia ni quimioterapia, ya que la evidencia actual señala que no es necesario indicarla en teratoma puro sin elementos de otro tejido tumoral. Se efectuó resección quirúrgica con respuesta clínica satisfactoria.

Dentro de los TM podemos encontrar aquellos ubicados en el timo, los cuales están descritos como de origen epitelial clasificándose en maduros o inmaduros⁸.

El tratamiento del teratoma consiste típicamente en una resección quirúrgica completa sin necesidad de quimioterapia⁶. El pronóstico de los pacientes con teratomas inmaduros está determinado por factores como la edad del paciente, sitio anatómico del tumor, cantidad de elementos inmaduros del teratoma e integridad de la resección quirúrgica⁴.

Este caso en particular consistió en un paciente

que presentó un teratoma tímico que contenía aproximadamente un 20% de tejido neuroectodérmico inmaduro, y que secretó β -HCG, desencadenando una pubertad precoz periférica. Al resecar el tumor las manifestaciones de pubertad involucionaron.

Conclusión

La pubertad precoz en un varón debe alertar en relación a posibles causas tumorales, principalmente si el curso clínico es rápido y progresivo, realizando una evaluación diagnóstica destinada a descartar estas etiologías. Si existe desarrollo puberal con testes en rango prepupal es indicador de causa independiente de secreción de gonadotrofinas, y dentro de éstas, además de la hiperplasia suprarrenal congénita, están las patologías tumorales y por lo tanto el estudio debe estar dirigido descartar una etiología de este tipo, y de ser así, buscar su origen, ya que esto determina tratamiento y pronóstico.

La presentación de un teratoma en paciente pediátrico es infrecuente, aún más, si es de tipo inmaduro, si su localización es mediastínica, específicamente tímica y es secretor de β -HCG generando un cuadro de pubertad precoz periférica, siendo no siempre fácil encontrar fuente tumoral de la secreción de β -HCG, como en nuestro paciente. Por lo tanto, a pesar de su baja prevalencia, es relevante considerar esta patología dentro del espectro de diagnósticos diferenciales frente a una situación clínica similar, de modo que pueda efectuarse un manejo oportuno, en este caso una resección tumoral que significó su resolución definitiva.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Pardo N, Muñoz A, Maldonado M. Tumores de células germinales. Clin Transl Oncol. 2005;7(8):361-9.
2. Chien-Ming Lin, Cheng-Ting Lee, Yi-Ching Tung, et al. Endocrine dysfunction in Taiwanese children with human chorionic gonadotropin-secreting germ cell tumors. Journal of the Formosan Medical Association 2014;113:102-5.
3. Portelli C, Lépore M, Rojas-Bilbao E, Amante M. Oligoastrocitoma originado en teratoma quístico inmaduro de ovario. Descripción de un caso. Revista Española de Patología 2012;45(2): 234-7.
4. McLeod N, Valley M, Mathur M. Massive Immature Mediastinal Teratoma Extending into the Left Pleural Cavity. Heart Lung and Circulation 2005;14:45-7.
5. Roy N, Burton D, Azakie A, Karl T. Immature Intrapericardial Teratoma in a Newborn With Elevated Alpha-Fetoprotein. Ann Thorac Surg 2004; 78:e6-8.
6. Mosk C, Van de Ven C, Bessems J, Van Noesel M, Looijenga L, Wijnen R. Unusual presentation of a posterior mediastinal teratoma. J Ped Surg Case Reports 2013;1:164-6.
7. Peterson C, Buckley C, Holley S, Menias C. Teratomas: A Multimodality Review. Curr Probl Diagn Radiol. 2012;41(6):210-9.
8. Marx A, Chan J, Coindre J, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus. J Thorac Oncol. 2015;10(10):1383-95.
9. Coran A, Caldamone A, Adzick S, Krummel T, Laberge J, Shamberger R. Pediatric Surgery. Seventh Edition, 2012. Chapter 37.
10. Nogueira K, Liberman B, Rodrigues F, et al. hCG-Secreting Pineal Teratoma Causing Precocious Puberty: Report of Two Patients and Review of the Literature. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism 2002;15:1195-201.
11. Inamo Y, Hiyoshi K, Hanawa Y, Okuni M. Precocious puberty caused by an hCG-producing tumor of the septum pellucidum. Acta Paediatr Jpn. 1991;33(5):681-4.
12. Cohen A, Wilson J, Sadeghi-Nejad A. Gonadotropin-secreting pineal teratoma causing precocious puberty. Neurosurgery. 1991;28(4):597-602; discussion 602-3.
13. Harms D, Zahn S, Göbel U, Schneider D. Pathology and Molecular Biology of Teratomas in Childhood and Adolescence. Klin Padiatr. 2006;218(6):296-302.
14. Kitanaka C, Matsutani M, Sora S, Kitanaka S, Tanae A, Hibi I. Precocious puberty in a girl with an hCG-secreting suprasellar immature teratoma. Case report. J Neurosurg. 1994;81(4):601-4.