

REPORTE DE CASO: TUMOR GERMINAL SELAR PRODUCTOR DE GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Gustavo F. Bobadilla-Olaje,¹ Mildred Acosta-Sau,² Daniel Rosas-Salazar,³ María F. Félix-Rodríguez,³ Kevin O. Beltrán-Acuña.³

¹ Endocrinólogo pediatra adscrito al Hospital Gineco-Pediatría “Dr. Lucio Mayoral Hernández”, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hermosillo, Sonora, México. Blvd. Justo Sierra entre Benito Juárez y Blvd. José María Morelos, C. P. 83150.

² Residente de Pediatría Médica. Hospital Gineco-Pediatría “Dr. Lucio Mayoral Hernández”, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hermosillo, Sonora, México. Blvd. Justo Sierra entre Benito Juárez y Blvd. José María Morelos, C. P. 83150.

³ Estudiante de 6° semestre de la Licenciatura en medicina. Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora, Unidad Regional Centro, Campus Hermosillo. Blvd. Luis Donaldo Colosio esq. con Reforma, C. P. 83000.

Correo de autor de correspondencia: drgustavofbo@gmail.com

**CASE REPORT: HUMAN
CHORIONIC
GONADOTROPIN-
SECRETING SELLAR
GERM CELL TUMOR**

RESUMEN

Los tumores de células germinales (TCG) son un grupo heterogéneo de neoplasias que derivan de las células germinales primitivas. Los germinomas representan un 65-75 % de los TCG en el sistema nervioso central (SNC), y se clasifican de acuerdo con marcadores tumorales específicos: alfafetoproteína (AFP) y fracción b de la gonadotropina coriónica humana (b-hCG). En varones, el mecanismo fisiopatológico de los tumores productores de gonadotropina coriónica humana (hCG), la homología entre la hormona luteinizante (LH) y hCG activa el receptor de LH en las células de Leydig testiculares, lo que aumenta la producción de testosterona causando pubertad precoz y virilización.

Se reporta el caso de un paciente masculino de 6 años, que inició con polidipsia, pérdida de peso, nicturia y polaquiuria; posteriormente agregándose cefalea, por lo que se estudió por síndrome polidipsico poliúrico. A la exploración física se encontraron genitales masculinos con macrogenitalismo y testículos Tanner III. Se realizaron estudios de extensión encontrándose elevación de hCG (10.3 UI/ml) y AFP (1.4 UI/ml), y en la resonancia magnética (RM) de cráneo se reportó engrosamiento de tallo hipofisario sin presencia de neurohipófisis.

Se integró el diagnóstico de tumor germinal selar, diabetes insípida central y pubertad precoz periférica. Se inició manejo con desmopresina, espironolactona como antiandrógeno y anastrozol como antiestrógenos. La presentación de diabetes insípida y de pubertad precoz en varones debe hacer sospechar de causas tumorales; por tanto, siempre es pertinente realizar un estudio de imagen y laboratorios para evaluar la función de los ejes del sistema hipotálamo hipofisario.

ABSTRACT

Germ cell tumors (GCT) are a heterogeneous group of neoplasms that derive from primitive germ cells. Germinomas represent 65-75 % of GCTs in the central nervous system, they are classified according to specific tumor markers: alpha-fetoprotein (AFP) and fraction b of human chorionic gonadotropin (b-hCG). In males, the pathophysiological mechanism of hCG producing tumors, the homology between luteinizing hormone (LH) and hCG activates the LH receptor in testicular Leydig cells, increasing testosterone production causing precocious puberty and virilization.

The case of a 6-year-old male patient is reported, who started with polydipsia, weight loss, nocturia and an increased urination frequency, later adding headaches, for which the screening test for polyuric polydipsic syndrome was performed. Physical examination revealed male genitalia with macrogenitalism and testicles with Tanner III. Extension studies were performed, finding elevation of hCG (10.3 IU/ml) and AFP (1.4 IU/ml), and the cranial magnetic resonance imaging (MRI) reports thickening of the pituitary stalk without the presence of neurohypophysis.

Diagnosis included sellar germ cell tumor, central diabetes insipidus and peripheral precocious puberty are included. Treatment started with desmopressin, spironolactone as antiandrogen and anastrozole. The presentation of diabetes insipidus and precocious puberty in males should make suspect tumoral causes. Therefore, it is always pertinent to carry out imaging studies and laboratories to evaluate the function of the hypothalamus-pituitary axis.

Palabras clave: *endocrinología, pediatría, germinoma, gonadotropina coriónica humana, pubertad precoz periférica, diabetes insípida*

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales son un grupo heterogéneo de neoplasias que derivan de las células germinales primitivas. En el proceso de migración de estas células, algunas pueden implantarse de forma ectópica en el SNC, mediastino, zona sacrococcígea, retroperitoneo y gónadas. Los tumores de células germinales del sistema nervioso central (TCGSNC) son tumores intracraneales relativamente raros que ocurren predominantemente en pacientes pediátricos, cuya tasa de incidencia global es de 0.17 por 100,000 personas al año.¹

Dentro de los TCGSNC, los germinomas representan un 65-75 %, y se clasifican de acuerdo con marcadores tumorales específicos, los cuales son alfafetoproteína (AFP) y fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), como "secretores" o "no secretores". Por lo que, los niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG) deben considerarse en los niños.

En varones, algunos tumores de células germinales secretan hCG, que activa los receptores de LH y aumenta la producción de testosterona, lo que ocasiona pubertad precoz periférica. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección (curativa hasta en 40 % casos), complementada con radioterapia.² El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina o análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) no ofrece resultados adecuados, ya que solo logra una leve reducción de la secreción hormonal, sin reducir el tamaño tumoral.³

La diabetes insípida y la pubertad precoz son patologías poco frecuentes en varones durante la edad pediátrica, tienen una incidencia anual de 4/100 000 y 1/10 000 recién nacidos vivos respectivamente. En todos los pacientes con dichos diagnósticos es necesario realizar estudios de neuroimagen para establecer la etiología, en la cual, si se encuentra un engrosamiento del tallo

hipofisario es sugerente de infiltración tumoral. A continuación, se presenta el caso de un varón de 6 años que ingresa con datos de síndrome polidíptico poliúrico, con hallazgos clínicos de pubertad precoz, dentro de su abordaje de estudio se encontró un tumor selar productor de gonadotropinas.^{4,5} Se presenta el siguiente caso con el objetivo de realizar una revisión sobre tumores germinales en región selar, así como sus manifestaciones clínicas y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Se reporta el caso de un paciente masculino de 6 años y 3 meses, con único antecedente de importancia de macrosomía fetal, con desarrollo psicomotor normal y previamente sano. Inició en octubre del 2020 con aumento en el consumo de líquidos orales, aproximadamente de 4 a 5 litros al día, pérdida de peso de 2 kg en 2 meses, nicturia y polaquiuria, posteriormente agregándose episodios de cefalea. Se envió a valoración por endocrinología, donde se inició abordaje por síndrome polidíptico poliúrico realizándose prueba de deprivación acuosa, la que presentó elevación de sodio sérico por arriba de 145 mmol/L, con disminución de la densidad urinaria y pérdida de peso >5 %, con respuesta a la administración de desmopresina, disminución de la diuresis y aumento de la densidad urinaria y niveles de sodio sérico.

A la exploración física se encontró con peso de 25.3 kg (z 0.41), talla 129 cm (z+1), índice de masa corporal 25.3 kg/m² (z-0.26), signos vitales normales (**Tabla 1**), sin datos de hiperpigmentación, cuello sin bocio, cardiorrespiratorio sin alteraciones, abdomen con vejiga distendida, genitales masculinos bien diferenciados con macrogenitalismo, pene de 7.5 x 7.5 cm, testículos de 10 cc bilateral Tanner III (**Imagen 1**) y resto normal.

Se realizaron estudios de extensión. encontrándose elevación de hCG y AFP, con valores de 10.3 y 1.4



Imagen 1. Macrogenitalismo, pene de 7.5 x 7.5 cm, testículos de 10 cc bilateral Tanner III

UI/ml, respectivamente. La resonancia magnética (RM) de cráneo reportó engrosamiento de tallo hipofisario con ausencia de neurohipófisis (**Imagen 2**).

En conjunto con los laboratorios y estudios de neuroimagen, se integró el diagnóstico de tumor germinal selar, diabetes insípida central y pubertad precoz periférica. Se inició el manejo con desmopresina (89 mcg/día), espironolactona (100 mg/día) como antiandrógeno y anastrozol (2mg/día) como antiestrógeno, ya que, por la localización y tamaño del tumor, la biopsia o extracción no sobrepasan el beneficio del manejo médico.

CASO CLÍNICO

Exploración física	<u>Peso</u>	<u>Talla</u>	<u>IMC</u>	<u>Escala Tanner III</u>
	25.3 kg	129 cm	25.3 kg/m ²	Pene de 7.5x7.5 cm, Testículos de 10 cc
Signos vitales	<u>Frecuencia cardíaca</u>	<u>Frecuencia respiratoria</u>	<u>Presión arterial</u>	<u>Temperatura</u>
	75 lpm	18 rpm	90/60 mmHg	37 °C

Tabla 1. Datos de exploración física y signos vitales

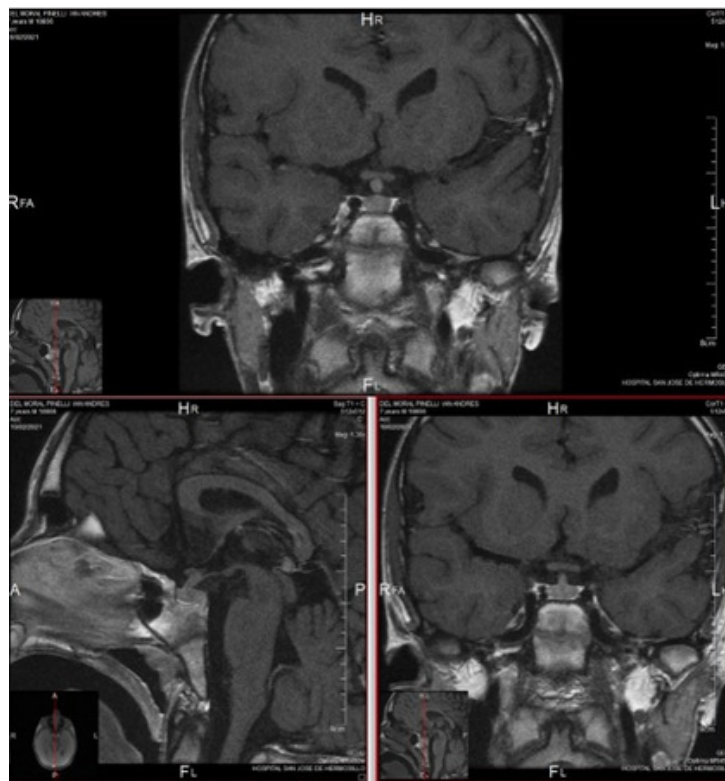


Imagen 2. Resonancia magnética de cráneo

DISCUSIÓN

Los tumores de células germinales son neoplasias que se derivan de las células germinales primordiales, que en la vida embrionaria migran desde el SNC primitivo hasta localizarse en las gónadas. Existen tres picos de incidencia: en la infancia, de los 25 a los 40 años y a los 60 años.⁶

Los tumores germinales del sistema nervioso central constituyen el 2 % de las neoplasias intracraneales que surgen antes de los 20 años; aparecen a menudo en niños con una edad promedio de 12 años. En donde los germinomas representan el 65-75 % de estas neoplasias que se localizan en el sistema nervioso central.⁶

Aunque su causa se desconoce, se han propuesto teorías sobre influencias hormonales en las células germinales primordiales, alteraciones genéticas donde se incluye la sobreexpresión del gen *Bcl-2* y mutaciones en los receptores de la gonadotropina coriónica humana y de la hormona luteinizante en un tejido atrófico de epitelio germinal que contribuyen al desarrollo de los TCG.⁷

La pubertad precoz independiente que es de gonadotropinas, en varones, se debe a la secreción autónoma de β -HCG, que activa los receptores de LH e induce una secreción de testosterona de las células de Leydig. En los niños, los niveles séricos marcadamente elevados de β -HCG son altamente sugestivos de un tumor secretor de células germinales (TSCG). La secreción de β -HCG resulta únicamente en una hiperplasia de células de Leydig y no estimula por sí misma a las células de Sertoli. Por esta razón no siempre los testículos van a aumentar de tamaño. En las niñas, la secreción elevada de β -HCG no es capaz de inducir por sí sola la pubertad precoz, ya que la hormona foliculoestimulante es necesaria para la producción ovárica de estradiol.⁸

La diabetes insípida central es resultante de la deficiencia de la hormona antidiurética (ADH), a consecuencia de la lesión que se produce por la compresión tumoral al tallo hipofisario. Las lesiones orgánicas en el sistema nervioso central (tumores y defectos estructurales), generalmente que se ubican en la hipófisis y en la región supraselar, representan el 50 % de los casos de diabetes insípida en niños.⁹

En el SNC, la sintomatología depende de la localización. Si se encuentra en la región pineal ocasiona pubertad precoz periférica, síndrome de Parinaud o hipertensión endocraneana por hidrocefalia; si afecta el área supraselar causa diabetes insípida, compromiso visual por compresión del quiasma óptico o hipopituitarismo; y si se localiza en cualquier otra

región suelen presentarse crisis convulsivas u otro déficit neurológico motor o sensitivo.¹⁰

El diagnóstico clínico de un TCGSNC incluye, además de los síntomas clínicos, marcadores tumorales marcadamente elevados: alfafetoproteína (AFP) y/o fracción β de la gonadotropina coriónica humana (b-hCG), así como una RM de cráneo donde se visualice la masa tumoral.¹⁰

CONCLUSIONES

En pediatría, la presentación de diabetes insípida y de pubertad precoz en varones debe hacer sospechar de causas tumorales en la región hipotálamo hipofisaria. Por tanto, siempre es pertinente realizar un estudio de imagen y laboratorios de extensión para evaluar los diferentes ejes del sistema hipotálamo hipofisario cuando se encuentre alguna de estas alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kong Z, Wang Y, Dai C, Yao Y, Ma W, Wang Y. Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2018 Aug;33(9):610-620. doi: 10.1177/0883073818772470. Epub 2018 May 30. PMID: 29848146.
2. Bouthelier Gracia R, Barreda Bonis AC. Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios. Servicio Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 (Suppl).
3. Becker P. Tratamiento Médico De Tumores Hipofisarios. Unidad De Endocrinología. Departamento De Medicina Interna. Clínica Las Condes. *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2013; 24(5) 742-747.
4. Corredor Andrés B, Muñoz Calvo M, López Pino M, Márquez Rivera M, Travieso Suárez L, Pozo Román J, et al. Engrosamiento del tallo hipofisario en niños y adolescentes con diabetes insípida central: causas y consecuencias. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90(5):293-300.
5. Cañete R, Mata C, Guerrero S. Endocrinología Patología neuroendocrina. *An Pediatr Contin*. 2009;7(6):339-47
6. Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Patrones de incidencia de tumores de células germinales del sistema nervioso central: un estudio SEER. *Revista de hematología/oncología pediátrica*. 2009; 31 (8): 541-544. [PubMed] [Google Académico]

7. Bohrsen F, Enders C, Ludwig HC, Bruck W, Fuzesi L, Gutenberg A. Alteraciones citogenéticas moleculares comunes en tumores que se originan en la región pineal. *Cartas de oncología*. 2015; 10 (3): 1853–1857. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
8. Schwabe, J., Calaminus, G., Vorhoff, W., Engelbrecht, V., Hauffa, B., & Göbel, U. (2002). Sexual precocity and recurrent β -human chorionic gonadotropin upsurges preceding the diagnosis of a malignant mediastinal germ-cell tumor in a 9-year-old boy. *Annals Of Oncology*, 13(6), 975-977. doi: 10.1093/annonc/mdf085
9. Obara-Moszyńska M, Perek D, Mikoś H, Niedziela M. Diabetes insipidus coexisting with sellar-suprasellar tumor –. *Współczesna Onkologia*. 2011;6:403-406.
10. Jorsal T, Rorth M. Tumores de células germinales intracraneales. Una revisión con especial referencia a las manifestaciones endocrinas. *Acta oncologica (Estocolmo, Suecia)* 2012; 51 (1):3–9. [PubMed] [Google Académico]