

Pubertat precoç com a síndrome paraneoplàstica

Daniel Aguadé-Borrull¹, Ariadna Campos-Martorell¹, Maria Clemente-León¹, Luis Gros-Subias², Diego Yeste-Fernández¹

¹ Unitat d'Endocrinologia Pediàtrica, Servei de Pediatria; ² Servei d'Oncohematologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

RESUM

Introducció. L'hepatoblastoma és un tumor hepàtic maligne que destaca per la capacitat de secreció hormonal. Aquestes hormones s'utilitzen en el seguiment (alfa-fetoproteïna) o poden provocar complicacions paraneoplàstiques mimetitzant la funció d'altres hormones. Es presenta un cas clínic d'un nen de 18 mesos amb pubertat precoç.

Cas clínic. Pacient diagnosticat d'hepatoblastoma en tractament quimioteràpic segons el protocol SIOPEL-6, que en la valoració clínica prequirúrgica presenta un estadi de Tanner G3 P2 i un volum testicular de 12 cc bilateral. A nivell analític destaca una elevació de la testosterona i de la gonadotrofina coriònica humana (hCG), sense elevació de la hormona luteoestimulant (LH) ni de la hormona estimulante del fol·licle (FSH), compatible amb una pubertat precoç perifèrica. Després de la resecció tumoral es demostra un descens de la testosterona, de l'hCG i de l'alfa-fetoproteïna, i s'orienta com a síndrome paraneoplàstica del tumor.

Comentaris. Dins del diagnòstic diferencial de la pubertat precoç, cal distingir entre pubertat precoç central (activació de l'eix hipotàlem-hipofisari-gonadal) i perifèrica (producció externa d'hormones sexuals independentment de l'activació central). En el cas descrit s'orienta com a pubertat precoç perifèrica a causa de la secreció d'hCG per l'hepatoblastoma. L'hCG presenta una estructura molecular similar a l'LH i en concentracions elevades promou la secreció de testosterona per les cèl·lules de Leydig. En canvi, l'augment de volum testicular depèn directament de l'FSH, de manera que es planteja la hipòtesi que la producció d'esteroides gonadals en una pubertat precoç perifèrica acabaria sensibilitzant i estimulants l'eix hipotàlem-hipofisari.

Paraules clau: Pubertat precoç. Hepatoblastoma. Gonadotrofina coriònica humana. Testosterona.

PUBERTAD PRECOZ COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO

Introducción. El hepatoblastoma es un tumor hepático maligno que destaca por su capacidad de secreción hormonal. Estas hormonas se utilizan en el seguimiento (alfafetoproteína) o pueden provocar complicaciones paraneoplásicas simulando la función de otras hormonas. Se presenta un caso clínico de un niño de 18 meses con pubertad precoz.

Caso clínico. Paciente diagnosticado de hepatoblastoma en tratamiento quimioterápico según protocolo SIOPEL-6, que en la valo-

ración clínica prequirúrgica presenta un estadio de Tanner G3 P2 y un volumen testicular de 12 cc bilateral. A nivel analítico destaca una elevación de testosterona y gonadotrofina coriónica humana (hCG) sin elevación de la hormona luteinizante (LH) ni de la hormona estimulante del folículo (FSH), compatible con una pubertad precoz periférica. Tras la resección tumoral se demuestra el descenso de testosterona y hCG, orientándose como síndrome paraneoplásico del tumor.

Comentarios. Dentro del diagnóstico diferencial de la pubertad precoz, hay que distinguir entre pubertad precoz central (activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal) y periférica (producción externa de hormonas sexuales independientemente de la activación central). En el caso descrito se orienta como pubertad precoz periférica, debido a la secreción de hCG por el hepatoblastoma. La hCG presenta una estructura molecular similar a la LH y en elevadas concentraciones promueve la secreción de testosterona por las células de Leydig. Dado que el aumento del volumen testicular depende directamente de la FSH, se plantea la hipótesis de que la producción de esteroides gonadales en la pubertad precoz periférica acabaría sensibilizando y estimulando el eje hipotálamo-hipofisario.

Palabras clave: Pubertad precoz. Hepatoblastoma. Gonadotrofina coriónica humana. Testosterona.

PRECOCIOUS PUBERTY AS PARANEOPLASTIC SYNDROME

Introduction. Hepatoblastoma is a malignant liver tumour characterized by its hormonal secretion. The secreted hormones are used in the follow-up (alpha-fetoprotein) or can cause paraneoplastic complications simulating the function of other hormones. We present a clinical case of an 18-month-old boy with precocious puberty.

Case report. Patient with diagnosis of hepatoblastoma undergoing chemotherapy treatment according to SIOPEL-6 protocol, which presents Tanner G3 P2 stage and testicular volume of 12cc bilateral in the presurgical clinical assessment. In the blood test, there is an elevation of testosterone and human chorionic gonadotropin (hCG) without elevation of luteinising hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), compatible with peripheral precocious puberty. After tumour resection, decrease in testosterone and hCG blood levels are demonstrated, pointing itself as a paraneoplastic tumour syndrome.

Comments. In the differential diagnosis of precocious puberty, one must distinguish between central precocious puberty (activation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis) and peripheral precocious puberty (external production of sex hormones independently of central activation). The case is an example of peripheral precocious puberty, due to the secretion of hCG by hepatoblastoma. HCG has a molecular structure similar to LH and in high concen-

Correspondència: Daniel Aguadé Borrull
Hospital Maternoinfantil Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
daguede@vhebron.net

Treball rebut: 05.03.2019
Treball acceptat: 29.01.2020

Aguadé-Borrull D, Campos-Martorell A, Clemente-León M, Gros-Subias L, Yeste-Fernández D.
Pubertat precoç com a síndrome paraneoplàstica.
Pediàtr Catalana. 2020;80(3):118-20.

trations promotes secretion of testosterone by Leydig cells. However, the increase in testicular volume depends directly on FSH and one hypothesis would be that the production of gonadal steroids in peripheral precocious puberty would end up sensitizing and stimulating the hypothalamic-pituitary axis.

Key words: Precocious puberty. Hepatoblastoma. Chorionic gonadotropin. Testosterone.

Introducció

La pubertat precoç correspon a l'aparició dels caràcters sexuals secundaris abans dels 8 anys en les nenes i dels 9 anys en els nens¹⁻². La seva etiologia encara és avui en dia un repte diagnòstic a causa de l'ampli diagnòstic diferencial que comporta. Les possibles etiologies es divideixen en dos grups: pubertat precoç central i perifèrica¹⁻². Dins del segon grup s'inclouen etiologies poc freqüents, com la tumoral: tumor testicular, suprarenal, cèl·lules de la teca, productors de gonadotrofina coriònica humana (hCG).

L'hepatoblastoma és el tumor hepàtic maligne més freqüent en l'edat pediàtrica³. Aquest secreta habitualment alfa-fetoproteïna, útil en el monitoratge de la resposta al tractament i per detectar recidives. Ocasionalment pot secretar altres hormones, com la beta-hCG⁴⁻⁵.

L'hepatoblastoma presenta una incidència baixa, sobre 1-1,5 casos per cada milió d'infants menors de 15 anys³. La presentació habitual és una massa abdominal asimptomàtica o un augment progressiu de la distensió abdominal. Ocasionalment també es pot presentar com a abdomen agut a causa del sagnat intratumoral, espontani o traumàtic, i que pot acabar amb la vida del pacient per un xoc hemorràgic³. Finalment, es pot trobar una síndrome paraneoplàstica causada per la secreció d'hCG, que provoca una pubertat precoç d'origen perifèric⁴⁻⁵.

Cas clínic

Pacient de sexe masculí de 18 mesos sense antecedents mèdics rellevants previs al diagnòstic de l'hepatoblastoma. A nivell familiar destaca l'antecedent de l'àvia materna morta als 61 anys per una neoplàsia pulmonar.

En un control rutinari de salut s'aprecia una hepatomegalia com a troballa incidental, sense cap altra clínica afegida. L'estudi d'aquesta conclou que es tracta d'una massa hepàtica maligna.

L'estudi etiològic del tumor el classifica com un hepatoblastoma tipus fetal en estadi PRETEXT II, amb una alfa-fetoproteïna al diagnòstic de 231.219 U/mL (valor de referència per edat de 6,9-144,5 ng/mL)⁶⁻⁷. S'inicia tractament neoadjuvant amb quatre cicles de cisplatí (dosi de 80 mg/m² per cicle), segons el protocol SIO-PEL-66, i s'objectiva una disminució dels nivells d'alfa-fetoproteïna a 34.475 U/mL. Després de sis setmanes,

un cop finalitzada la primera fase del tractament, es revalua el pacient abans de l'acte quirúrgic.

En aquesta exploració física destaca un augment de la longitud i el diàmetre del penis respecte de la població de la seva edat, juntament amb una hiperpigmentació escrotal, vellositat pubiana i augment del volum testicular (12 cc del testicle dret i 8 cc de l'esquerra), corresponent a un estadi de Tanner G3 P2 (Fig. 1). En l'analítica destaca una elevació de la testosterona > 1.500 ng/dL (valor de referència en adults > 250 ng/dL); elevació de l'hCG de 362 UI/L (valor de referència < 5 UI/L); elevació de l'alfa-fetoproteïna (marcador tumoral, 20.715,6 ng/mL), la lutropina (LH) < 0,12 UI/L i la folitropina (FSH) de 0,48 UI/L. A causa de la inhibició de l'eix hipotàlem-hipofític-gonadal amb els nivells hormonals esmentats, es cataloga de pubertat precoç d'origen perifèric. Finalment, el pacient se sotmet a una hepatectomia dreta (del segment V al VIII) sense complicacions.



Fig. 1. Imatge que mostra el desenvolupament dels caràcters sexuals secundaris i l'augment del volum testicular.

Al tercer dia després de la resecció del tumor s'aprecia un descens de la concentració d'hCG a 17 UI/L, testosterona total de 350 ng/dL i alfa-fetoproteïna de 7.679 ng/mL, i s'orienta etiològicament com a síndrome paraneoplàstica del tumor. El pacient es dona d'alta, en situació de remissió postquirúrgica, pendent de completar el tractament mèdic segons el protocol.

Discussió

A l'hora d'iniciar un diagnòstic diferencial sobre la pubertat precoç, cal distingir-ne l'origen, amb l'estudi de les gonadotrofines. Aquestes marquen si l'origen és central, per una activació precoç del l'eix hipotàlem-hipofític-gonadal, com ocasionarien els tumors del sistema nerviós central, l'hipotiroidisme o les infeccions del sistema nerviós central (meningitis o encefalitis), o perifèrica, causada per la producció externa d'hormones sexuals (o similars) independents de l'eix central, com passa en tumors que produeixen substàncies amb activitat gonadotrofica (tumor suprarenal o de cèl·lules de Leydig), hiperplàsia suprarenal o la síndrome de McCune Albright⁸.

En el cas descrit, atesa la patologia de base del pacient, es va orientar com a pubertat precoç perifèrica secundària a la producció de beta-hCG per l'hepatoblastoma. L'hormona hCG presenta una estructura molecular similar a l'LH, i en concentracions elevades de la primera estimula la producció de testosterona per les cèl·lules de Leydig del testicle⁴⁻⁵.

En el diagnòstic de pubertat precoç, el volum testicular permet orientar l'etiologia com a causa perifèrica o central. Aquest fet és degut a una de les accions de l'FSH, ja que és la responsable de l'augment del volum testicular².

En el cas descrit, que presenta un augment del volum testicular, l'FSH està inhibida. Es planteja la hipòtesi que aquest augment del volum testicular amb una FSH baixa podria ser secundari a la producció d'esteroides gonadals, que acabaria sensibilitzant i estimulants l'eix hipotàlem-hipofític. En altres casos descrits en la literatura de tumors productors d'hCG es presenten pacients en què l'augment del volum testicular és menor⁴ o inexistent⁵.

En l'evolució del pacient, la disminució dels nivells d'hCG i d'alfa-fetoproteïna després de la resecció quirúrgica del tumor confirma l'origen tumoral de la pubertat precoç.

Bibliografia

1. Hernández-Valencia M. Pubertad precoz. Rev Mex Reprod. 2011;4(1):3-9.
2. Wei C, Davis N, Honour J, Crowne E. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. Ann Clin Biochem [revista electrònica]. 2017; 54(1):20-32 [data de consulta: 24-08-2017]. Disponible a: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0004563216668378>.
3. Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. Semin Pediatr Surg [revista electrònica]. 2016; 25(5):265-75 [data de consulta: 24-08-2017]. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/S1055858616300403?via%3DiHub>.
4. Eren E, Demirkaya M, Papatya-Çakir ED, Sevinir B, Sağlam H, Tarım Ö. A rare cause of precocious puberty: Hepatoblastoma. J Clin Res Ped Endo. 2009;1(6):281-3.
5. Marino S, Caruso M, Magro G, D'Amico S, La Spina M, Moscheo C, et al. Hepatoblastoma presenting as precocious puberty: A case report. J Pediatr Endocr Met. 2015;28(3-4):429-32.
6. Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JI, Tiao GM. Hepatoblastoma-The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. Children [revista electrònica]. 2019;6(1):1-11 [data de consulta: 04-03-2019]. Disponible a: <https://www.mdpi.com/2227-9067/6/1/1/htm>
7. Blohm ME, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha1-Feto-protein (AFP) Reference Values in Infants up to 2 Years of Age. Pediatr Hematol Oncol. 1998;15(2):135-42.
8. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:193-204.