

CASO CLÍNICO

Tirotoxicosis por enfermedad trofoblástica gestacional. Revisión a partir de 3 casos

Alejandra Lanas M.^{1*}, Gabriel Ramírez L.⁴, Valeria Cepeda O.⁴, Macarena Yévenes O.⁴, Ángela Garrido M.¹, Natalia García S.¹, Daniela Ávila O.¹, Cristián Aguilar D.¹, Francisco Cordero A.¹, Cecilia Lanas M.², Olga Barajas B.³, Pedro Pineda B.¹.

Thyrotoxicosis due to gestational trophoblastic disease. Clinical cases

Resumen: La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es una complicación del embarazo poco común. Corresponde a un espectro de lesiones proliferativas del tejido trofoblástico: Mola Hidatiforme (MH) en sus formas parcial y completa, Coriocarcinoma, Tumor Trofoblástico y Tumor Trofoblástico Epiteloide. Los distintos tipos de ETG presentan en común la hipersecreción de gonadotropina coriónica humana (hCG). La hCG es una hormona glicoproteica con una estructura muy similar a la TSH, por lo cual puede estimular la función tiroidea en condiciones fisiológicas y en algunas condiciones patológicas. La ETG puede cursar con hipertiroidismo, el cual puede variar en intensidad, desde una presentación asintomática con alteración leve de hormonas tiroideas a un cuadro de hipertiroidismo manifiesto. Se presentan 3 casos clínicos de pacientes con ETG, específicamente MH que evolucionaron con tirotoxicosis transitoria. Los casos presentaron un cuadro leve de hipertiroidismo con pocos síntomas asociados. La taquicardia fue el único síntoma en la mayoría de los casos. En todas las pacientes las hormonas tiroideas se normalizaron después del tratamiento de la ETG. Conclusión: Se debe tener presente la posibilidad de hipertiroidismo en toda paciente con ETG. Un alto nivel de sospecha permitirá identificar a aquellas pacientes que cursen con hipertiroidismo, permitiendo así un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: Enfermedad trofoblástica; Hipertiroidismo; Mola hidatiforme.

Abstract: Gestational trophoblastic disease (GTD) is a rare complication of pregnancy. GTD includes a group of proliferative lesions of trophoblastic tissue: partial and complete hydatidiform mole, choriocarcinoma, epithelioid trophoblastic tumor, and placental site trophoblastic tumor. The different types of GTD have in common the hypersecretion of human chorionic gonadotropin (hCG). HCG is a glycoprotein hormone with a similar structure to TSH. In physiological and pathological conditions hCG can stimulate thyroid function. GTD can present with hyperthyroidism, which can vary in intensity, from an asymptomatic presentation with mild alteration of thyroid hormones to a manifest hyperthyroidism. We present 3 clinical cases of patients with GTD thyrotoxicosis. All cases presented mild hyperthyroidism. Tachycardia was the only symptom in most cases. In all patients thyroid hormones return to normal after treatment of GTD. Conclusion: In patients with GTD the possibility of hyperthyroidism should be kept in mind. A high level of suspicion will allow to identifying patients with hyperthyroidism.

Key words: Hyperthyroidism; Hydatiform mole; Trophoblastic disease.

1. Médico. Sección Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Médico. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Higuera. Talcahuano, Chile.

3. Médico. Sección de Oncología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago Chile.

4. Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Alejandra Lanas / alelanasm@gmail.com
Dr. Carlos Lorca Tobar 999,
Sección de Endocrinología.
Independencia.

Fono: 29788430
Móvil: +56 9 96411518

Este artículo no cuenta con financiamiento

Recibido: 07-08-2020
Aceptado: 20-10-2020

Introducción

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) corresponde a un espectro de lesiones proliferativas del tejido trofoblástico de la placenta, secundarias en su mayoría a un proceso de gametogénesis y fertilización defectuosa anómalo, con su consecuente cariotipo anormal y defectos en la diferenciación del trofoblasto¹. La ETG comprende cuatro condiciones clínico-patológicas: Mola Hidatiforme (MH), en sus formas parcial y completa, Coriocarcinoma, Tumor Trofoblástico del sitio placentario y Tumor Trofoblástico Epiteloide^{2,3,4}. La MH corresponde a una lesión pre-maligna y las restantes son consideradas lesiones malignas caracterizadas por invasión del miometrio y potencial metastásico^{2,3,4}.

Esta enfermedad es una complicación poco común del embarazo, con una incidencia variable en el mundo. La incidencia descrita de MH de 1 a 3 casos cada 1.000 embarazos⁵.

La presentación clínica de la ETG ha ido cambiando dado el amplio uso de la beta-gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y del ultrasonido en el control prenatal. La forma más representativa de la ETG es la MH, la que se presenta habitualmente como sangrado del primer trimestre del embarazo, crecimiento uterino mayor a la edad gestacional, hiperemesis y pre eclampsia². El diagnóstico de esta enfermedad se basa en los dos componentes previamente mencionados: la ultrasonografía y la β -hCG. Con respecto a la β -hCG, la hipersecreción de esta hormona se observa en todos los tipos de ETG y se ha establecido como un marcador tumoral sensible para evaluar la progresión y persistencia de la ETG^{2,5}. Con menor frecuencia, la ETG se puede presentar como hipertiroidismo, cursando con alteraciones bioquímicas en un 25-64% de los casos, aunque las manifestaciones clínicas de tirotoxicosis se han descrito sólo en un 5% de los casos⁶.

La hCG es una hormona glicoproteica con una estructura muy similar a la TSH, pudiendo producir la activación de su receptor en el tirocito. La potencia de la hCG por receptores de TSH es alrededor de 4.000 veces menor que la TSH, es por eso que se requieren altos niveles de hCG para lograr un efecto sobre la función tiroidea^{6,7}. En un embarazo normal, el *peak* de hCG en el primer trimestre se acompaña de aumento de hormonas tiroideas y una caída en espejo de los niveles de TSH⁶.

El tratamiento de la ETG va a depender de la severidad, de acuerdo al score pronóstico de la FIGO 2000⁸, del tipo de enfermedad y de los deseos de fertilidad de la paciente. Dentro de las terapias se incluye el legrado aspirativo, histerectomía, quimioterapia o una combinación de estas⁴.

Cuando la ETG se presenta con hipertiroidismo clínico está indicado el tratamiento con beta bloqueadores y/o drogas antitiroideas, pero la resolución definitiva está directamente relacionado con el tratamiento de la enfermedad de base⁶.

Presentamos una serie de 3 casos clínicos de pacientes que consultaron en nuestro centro entre los años 2014-2018 por ETG y evolucionaron con alteraciones en la función tiroidea.

Casos Clínicos

Caso 1. Mujer de 17 años, sin antecedentes mórbidos, con amenorrea de 3 meses. Consulta por cuadro de 5 días de evolución de metrorragia, dolor hipogástrico y vómitos. A su ingreso se describe taquicardia 110 LPM, con útero palpable. Dentro de exámenes destaca Hb 11 gr/dl, β -HCG 1.917.600 mUI/ml. La ecografía transvaginal (ETV) muestra útero aumentado de tamaño con múltiples imágenes heterogéneas en su interior, compatible con el diagnóstico de MH. Durante la hospitalización evoluciona con taquicardia sinusal, por lo que se solicitan hormonas tiroideas destacando TSH <0,01 mIU/L (normal 0,45-5) y T4 libre 3,83 ng/dl (normal 0,6-1,8). Se maneja con propanolol, sin requerir terapia específica para el control del hipertiroidismo. Se realiza legrado uterino. La biopsia es compatible con MH completa. La paciente evoluciona favorablemente con disminución progresiva de niveles de β -HCG y T4 libre hasta su normalización luego de 8 semanas.

Caso 2. Mujer de 25, sin antecedentes mórbidos, primigesta, cursando embarazo no controlado. Consulta en servicio de urgencia por metrorragia, encontrándose afebril, taquicardia 129 LPM, PA 150/87 mmHg, con palidez de mucosas. Dentro de exámenes β -HCG 4.700.00 mUI/ml, Hb 8,4 ng/dl, TSH <0,01 mUI/L, T4 libre 0,75 ng/dl, T3 1,48 ng/mL (normal: 0,8-1,89). ATPO y TRAb negativos.

Se diagnóstica MH completa y se realiza legrado uterino. Evoluciona con anemia aguda que requiere terapia transfusional, hipertensión arterial con cuadro compatible con pre-eclampsia. TC de tórax y abdomen sin evidencias de metástasis, con sospecha de invasión uterina. Por persistencia de niveles elevados de β -HCG se decide iniciar metotrexato. Evoluciona de manera favorable, con disminución de niveles de β -HCG y normalización de hormonas tiroideas tras 8 semanas.

Caso 3. Mujer de 21 años, sin antecedentes mórbidos, cursando embarazo de 7 semanas. Consulta por cuadro de metrorragia y dolor hipogástrico. A su ingreso se encuentra afebril, normotensa, con taquicardia 115 LPM. Dentro de los exámenes β -HCG 4.700.00 mUI/ml, Hb 12,1gr/dl. TSH 0,04 mUI/L y T4 libre 1,86 ng/dl. Ecografía transvaginal sugiere de MH parcial. Se realiza aspiración y legrado uterino. Biopsia es compatible con MH parcial. Por persistencia de β -HCG se decide agregar a la terapia metotrexato. Evoluciona favorablemente con resolución del cuadro.

Discusión

En esta serie de casos describimos tres pacientes con ETG que cursaron con el cuadro habitual de MH y presentaron hipertiroidismo (Tabla 1). Todas las pacientes consultaron por metrorragia, siendo el sangrado vaginal entre las 6 y 16 semanas de embarazo el síntoma más común en la ETG⁹. También son hallazgos característicos la presencia de un útero de mayor tamaño que lo esperado para la edad gestacional y niveles más altos de b-HCG⁹. Estos niveles de

CASO CLÍNICO

Tabla1. Características de las pacientes con hipertiroidismo asociado a enfermedad Trofoblástica Gestacional.

Paciente	Edad	Mola	Tratamiento	β -hCG	TSH	T4 libre
1	17	Completa	Legrado	1.917.600	<0,01	3,83
2	25	Completa	Legrado	4.700.000	<0,01	0,75
3	21	Parcial	Legrado + QMT	17.0540	0,04	1,86

b-HCG se asocian a una mayor frecuencia de hiperémesis gravídica y a la posibilidad de desarrollar hipertiroidismo⁹. A pesar que se puede observar hipertiroidismo bioquímico en hasta un 64% de los casos, solo un pequeño porcentaje desarrollará un cuadro clínico de hipertiroidismo⁶.

Considerando que la potencia de b-HCG sobre el receptor de TSH es baja, se requiere altos niveles de b-HCG para tener efecto clínicamente evidente, describiéndose que niveles sobre 100.000 mUI/ml son necesarios⁷. La posibilidad de desarrollar hipertiroidismo no sólo depende de los niveles de b-HCG, sino también del tiempo en que se mantengan estos niveles elevados⁶. A pesar que en la mayoría de los casos este cuadro es leve, se han reportado casos severos e incluso la presencia de tormenta tiroidea^{9,10,11}. Los casos presentados en la presente serie evolucionaron con un hipertiroidismo leve con pocos síntomas asociados. Sólo el primer caso presenta niveles más elevados de T4 libre, pero con manifestaciones clínicas leves, que se manejaron exclusivamente con beta bloqueo. En los casos presentados el cuadro se resuelve de manera espontánea luego del manejo adecuado de la ETG. Esto se encuentra en concordancia a lo descrito en la literatura, ya que sólo una minoría de las pacientes requerirán de terapia específica para el manejo del hipertiroidismo⁶.

Los casos presentados nos recuerdan que se debe tener presente la posibilidad de hipertiroidismo en toda paciente con ETG. Un alto nivel de sospecha permitirá identificar

a aquellas pacientes que cursen con hipertiroidismo, permitiendo así un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Referencias

1. Seckl M.J, Sebir N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. (2010); 376: 717-729.
2. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203: 531-539.
3. Brown J, Naumann R.W, Seckl M.J, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol*. 2017; 144: 200-207.
4. Ning F, Hou H, Morse A.N, Lash G.E. Understanding and management of gestational trophoblastic disease [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2019; 8: 1-8.
5. Stevens F.T. et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75: 1043-1050.
6. 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: 249-265.
7. Walkington L, Webster J, Hancock B.W, Everard J, Coleman R.E. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer*. 2011; 104: 1665-1669.
8. FIGO oncology Committee, FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. *In J Gynecology Obstet*. 2000; 77: 285-2878.
9. Blick C, Schreyer K. Gestational Trophoblastic Disease-induced Thyroid Storm *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019; 3: 409-412.
10. Kofinas J.D, Kruczek A, Sample J, Eglinton G.S. Thyroid storm-induced multi-organ failure in the setting of gestational trophoblastic disease. *J Emerg Med* 2015; 48: 35-38.
11. Chiniwala N.U, et al. Thyroid storm caused by a partial hydatidiform mole. *Thyroid*. 2008; 18: 479-481.