Germinoma en un paciente con emaciación y retraso de crecimiento. A propósito de un caso

Germinoma in a patient with emaciation and growth retardation. Case report

Dra. Antonella Y. Ciucio^a y Dra. Norma Schenone^b

RESUMEN

Los tumores del sistema nervioso central representan la segunda enfermedad oncológica más habitual en niños y adolescentes. Entre los tumores intracraneales, los de células germinales son infrecuentes. Los síntomas que desencadenan son cefalea, náuseas, vómitos, déficits hormonales, alteraciones visuales, pérdida de peso, pobre crecimiento y pubertad precoz. Menos frecuentemente, producen trastornos del movimiento o psiquiátricos. Algunos de estos tumores pueden ser asintomáticos un largo período, lo que desencadena un diagnóstico tardío.

Se presenta a una paciente femenina de 14 años con pérdida de peso y falla del crecimiento, con diagnóstico erróneo de trastorno de la conducta alimentaria. Tras estudios pertinentes, se arribó al diagnóstico de germinoma del sistema nervioso central. Al ser esta patología infrecuente y de presentación variable, requiere alto sentido de alerta por parte de la familia involucrada y del equipo de salud para evitar retrasos en el diagnóstico y el tratamiento.

Palabras clave: neoplasias encefálicas, germinoma, insuficiencia de crecimiento, hipopituitarismo, pediatría.

ABSTRACT

Central nervous system tumors are the second most frequent oncological disease among children and teenagers. Among the intracranial tumors, the germ cells ones are infrequent. The symptoms they cause are headaches, nausea and vomiting, hormonal deficits, visual disturbances, weight loss, poor growth and early puberty. Less frequently, they produce movement or psychiatric disorders. Some of these tumors can be asymptomatic for a long period leading to a late diagnosis. The case of a 14-year-old female patient is presented. She showed weight loss and growth failure, with wrong diagnosis of eating disorder. After proper study methods, we arrived to central nervous system germinoma diagnosis. Because this pathology is rare and has a variable form of presentation, it requires that the family involved and the health team to be alert, to avoid delays in diagnosis and treatment.

- a. Residencia de Clínica Pediátrica, Comité de Docencia e Investigación.
- b. Médica de planta de Clínica Pediátrica, Sector de Internación (CEM 4).

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Antonella Ciucio: antonellacyucio@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-7-2020

Aceptado: 26-10-2020

Key words: brain neoplasms, germinoma, failure to thrive, hypopituitarism, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e171>

Cómo citar: Ciucio AY, Schenone N. Germinoma en un paciente con emaciación y retraso de crecimiento. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(2):e171-e175.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan la segunda enfermedad oncológica más frecuente en los niños y en los adolescentes, después de las leucemias. Los tipos histológicos más habituales son los gliomas y los tumores embrionarios, y los tumores de células germinales (TCG) son infrecuentes.^{1,2}

Según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino 2000-2016, la tasa anual de incidencia de TCG del SNC es de 0,7 por cada 1 000 000 en los niños menores de 15 años; son más frecuentes en los varones y en los niños pequeños, y decrece la incidencia cuanto más aumenta la edad.¹⁻³

Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son cefalea, náuseas, vómitos, déficits hormonales, alteraciones visuales, pérdida de peso, pobre crecimiento y pubertad precoz. Menos frecuentemente, producen trastornos del movimiento o psiquiátricos. Algunos son asintomáticos durante largo período, lo que lleva al diagnóstico tardío.^{2,4,5}

Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 14 años con pérdida de peso y falla del crecimiento, con diagnóstico tardío de germinoma del SNC.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 14 años con pérdida de peso progresiva de 2 años de evolución, reagudizada en los últimos meses, asociada a inestabilidad emocional. Fue derivada por su pediatra de cabecera para internación con diagnóstico presuntivo de trastorno de la conducta alimentaria.

Refirió haber comenzado con trastornos alimenticios hacía, aproximadamente, dos años,

coincidente con la separación de sus padres, con pérdida de apetito progresiva y rechazo a todo tipo de alimentos en los últimos meses. Como antecedente, se detectó mal progreso de la talla de 5 años de evolución, con abordaje diagnóstico insuficiente. Presentaba seguimiento pediátrico y psicológico previo, con diferentes profesionales.

En el examen físico, presentó regular estado general, eucárdica, eupneica, normotensa, con adelgazamiento extremo, pálida, sin desarrollo puberal. El resto del examen físico, sin particularidades. Antropometría: peso de 17,8 kg ($Z = -5$ desvíos estándar $-DE$), talla de 131 cm ($Z = -4$ DE), índice de masa corporal de 10 ($Z = -3$ DE). Adecuación peso/talla del 60 %.

Se internó e inició el seguimiento con el Servicio de Clínica, Nutrición y Salud Mental. Se indicó una dieta hipercalórica más fórmula hidrolizada nocturna por sonda nasogástrica, sin aumento de peso significativo.

Durante la internación, presentó vómitos alimenticios matinales, poliuria y polidipsia. También se evidenció la alteración en la visión periférica, con pupilas midriáticas hiporreactivas y fondo de ojo normal.

Se realizaron estudios de laboratorio: Na^+ sérico de 149 mEq/l, Na^+ en orina de 28 mEq/l

con densidad urinaria de 1000. Perfil hormonal: cortisol sérico de 2,8 ug/dl; factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*; *IGF-1*, por sus siglas en inglés): 52,1 ng/ml; proteína transportadora 1 del factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor-binding protein-1*; *IGFBP-1*, por sus siglas en inglés): 1,61 ng/ml; BP3: -3,87 ug/ml; prolactina sérica: 100 ng/ml; hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*; *TSH*, por sus siglas en inglés): 1,3 mUI/dl; T4 libre: 0,56 ng/dl.

Debido al cuadro clínico presentado en la internación y a los antecedentes, se realizó una tomografía axial computada (TAC) de cerebro sin contraste, en la que se observó tumoración a nivel selar (*Figura 1*), y una resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro, que evidenció una lesión expansiva con componentes sólidos y quísticos selar y supraselar (*Figura 2*), por lo que se sospechó craneofaringioma. También se solicitaron marcadores tumorales: subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (*beta subunit of human chorionic gonadotropin*; *beta-HCG*, por sus siglas en inglés) de 36,67, alfa fetoproteína de 1,38 ng/ml. Con diagnóstico presuntivo de panhipopituitarismo y diabetes insípida secundario a un tumor cerebral,

FIGURA 1. Tomografía axial computada cerebral sin contraste

Se observa, a nivel selar, una imagen con extensión superior, hiperdensa, finamente heterogénea de bordes netos lobulados. No se evidencia desviación de la línea media (flecha roja).

Extraído del Servicio de Imágenes del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

inició tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina, hidrocortisona y desmopresina.

El Servicio de Neurocirugía decidió realizar la toma de biopsia y la eventual extirpación del tumor. Se realizó una craneotomía, y se observó una tumoración de gran tamaño, poco friable, en contacto con nervios ópticos y vasos sanguíneos, sin posibilidad de extirpación. Resultado de la biopsia: germinoma puro.

Posteriormente, se realizó una RNM de columna vertebral con contraste, en la cual se evidenciaron lesiones nodulares de intensidad intermedia a nivel de D7-8 y L2-3, compatibles con metástasis. La paciente inició el tratamiento quimioterápico, al que, luego de 3 meses, se asoció radioterapia, con buena respuesta. Posteriormente, a 6 meses de tratamiento, se logró la remisión completa, con una sustancial mejoría clínica respecto a los síntomas visuales, la recuperación nutricional y los síntomas psicológicos. Continuó con tratamiento hormonal sustitutivo.

DISCUSIÓN

Los tumores del SNC representan la segunda enfermedad oncológica más habitual en los niños y en los adolescentes. Los más frecuentes son los gliomas (el 53,1 %) y los tumores embrionarios (el 13,8 %). Los TCG son infrecuentes (el 3,8 %).^{1,2} Estos últimos se agrupan en germinomas puros

y no germinomatosos (teratomas, carcinomas embrionarios, del seno endodérmico y coriocarcinomas). Se localizan, en su mayoría, en la región supraselar (el 40 % de los germinomas y el 28 % no germinomatosos), seguida por la región pineal (el 33 % de los germinomas y el 23 % no germinomatosos).^{4,6}

Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia por estos tumores son cefalea, náuseas y vómitos, seguidos por poliuria, polidipsia, diplopía, cambios en la agudeza o en el campo visual, fatiga, pérdida de peso, pobre crecimiento y pubertad precoz. El perfil de los síntomas se relaciona con la ubicación del tumor:

- Región supraselar: caracterizados por deficiencias hormonales, presentan un pródromo prolongado. Diabetes insípida, hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, pubertad precoz o, menos frecuentemente, retraso puberal.
- Región pineal: síntomas de hipertensión endocraneana y alteraciones visuales.
- Tumores multifocales: síntomas de ambas regiones.^{4,8}

Menos frecuentemente, se encuentran síntomas como trastornos del movimiento, enuresis, anorexia, y trastornos psiquiátricos, como cambios de comportamiento o del estado de ánimo. Se han reportado también casos de síndrome diencefálico.^{2,5,7} En el caso clínico

FIGURA 2. Resonancia nuclear magnética de cerebro

Se observan tiempos T1 a la izquierda y T2 a la derecha. En ambos, se muestra, a nivel selar y supraselar, una lesión expansiva con contornos lobulados, con componente sólido-quístico de, aproximadamente, 26,3 x 51,1 x 41,4 mm. Presenta realce de su aspecto sólido con contraste. Se observa un efecto de masa y edema perilesional (flecha roja).

Extraído del Servicio de Imágenes del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, CABA, Argentina.

presentado, la paciente ingresó con sospecha de trastorno de la conducta alimentaria de causa psicógena, aunque, al analizar retrospectivamente el caso, se evidenció retraso del crecimiento previo a la pérdida de peso, lo cual no condijo con el diagnóstico inicial.

La mayoría de los TCG cerebrales son diagnosticados dentro de los dos meses del primer síntoma reportado, aunque, en alrededor del 12 %, el diagnóstico se produce después de un año o más. Se considera diagnóstico tardío luego de 6 meses,^{2,4,8} como ocurrió en nuestro caso, teniendo en cuenta el retraso del crecimiento como primer signo.

Por lo general, cuando existen síntomas de hipertensión endocraneana, se piensa inmediatamente en un tumor del SNC, por lo que diferentes trabajos, como el de Sethi y colaboradores (con 70 pacientes) y el de Crawford y colaboradores (con 30), han estudiado los factores asociados al retraso en el diagnóstico de TCG. Entre estos, se contempla el sexo femenino, la ubicación supraselar, el tipo histológico germinoma puro y la presentación clínica con retraso del crecimiento, poliuria, síntomas de hipotiroidismo, anorexia y síntomas psiquiátricos (trastorno alimentario, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad).^{4,8}

Se observó que los pacientes con estos síntomas tenían erróneamente el diagnóstico de diabetes insípida o *mellitus*, retraso del crecimiento hormonal, hipotiroidismo central, insuficiencia suprarrenal central, migraña, embarazo, anorexia nerviosa o psicosis, lo que retrasaba el diagnóstico oportuno. Estos pacientes solían ver a un mayor número de médicos antes del descubrimiento del tumor, como pediatras, médicos de Urgencias, neurólogos, oftalmólogos, endocrinólogos, entre otros.^{4,8}

Nuestra paciente, desde el inicio de los síntomas, consultó a múltiples profesionales, como pediatras y especialistas en salud mental. Ellos, debido al conflicto familiar, la disminución de la ingesta y el adelgazamiento, consideraron el cuadro como probable trastorno de la conducta alimentaria, sin evaluar que presentaba velocidad de crecimiento alterada de 5 años de evolución.

El diagnóstico completo incluye neuroimagen (TAC y RNM con contraste), dosaje de marcadores tumorales y determinación histológica por biopsia. La evaluación del eje hormonal es indispensable para instaurar el tratamiento sustitutivo.⁹⁻¹¹

Respecto al tratamiento, este difiere según

la localización, el tipo histológico y la presencia de tumores múltiples. Puede utilizarse radio- o quimioterapia, además de la cirugía.^{12,13} Los germinomas son radiosensibles, por lo que tanto el localizado como el metastásico pueden tratarse con dosis reducidas de radiación craneoespinal sola o con quimioterapia.¹² Ambos tratamientos tienen influencia significativa en la supervivencia a largo plazo, y se logra la exclusión de la cirugía en algunos casos.¹³ La paciente descrita inició con el tratamiento quimioterápico, y se sumó, después de la estabilización clínica, la radioterapia. De esta forma, se logró la remisión tumoral.

La tasa de supervivencia para los pacientes con TCG del SNC a 5 años es del 95,3 % en los germinomas y del 77,6 % en aquellos con TCG no germinomatosos, sin diferencias según el sexo, la edad o el sitio del tumor primario.^{14,15} En los pacientes con diagnóstico tardío, se observa una disminución de la supervivencia libre de eventos a largo plazo. Además, aumentan las probabilidades de tener enfermedad diseminada al momento del diagnóstico.^{4,8}

El caso clínico expuesto es de una paciente con un germinoma del SNC, con una presentación infrecuente, con falla de crecimiento, retraso puberal y panhipopituitarismo de varios años de evolución, que fue erróneamente diagnosticado como trastorno de la conducta alimentaria, lo que retrasó el diagnóstico del germinoma.

Al ser esta patología infrecuente y con formas de presentación variables, requiere de un alto sentido de alerta de la familia involucrada y, por parte del equipo de salud, un ejercicio diagnóstico exhaustivo, que evite retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento, teniendo en cuenta las diversas presentaciones diferentes al síndrome de hipertensión endocraneana, como se expone en el caso clínico descrito. ■

Agradecimientos

Al Dr. Héctor Cairolí, jefe de Sala de Internación (CEM 4) del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, por sus aportes en el manejo clínico de la paciente descrita. Al Dr. Nicolás Grisolia, jefe de residentes de Clínica Pediátrica del Hospital Pedro de Elizalde, por su colaboración en la redacción de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Ostrom Q, Gittleman H, Xu J, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016; 18(Suppl 5):v1-75.
2. Zumel-Marne A, Kundi M, Castaño-Vinyals G, Alguacil J, et

- al. Clinical presentation of young people (10–24 years old) with brain tumors: results from the international MOBI-Kids study. *J Neurooncol.* 2020; 147(2):427-40.
3. Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. 6.^{ta} ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2018.
4. Sethi R, Marino R, Niemierko A, Tarbell N, et al. Delayed Diagnosis in Children with Intracranial Germ Cell Tumors. *J Pediatr.* 2013; 163(5):1448-53.
5. Malbari F, Gershon T, Garvin J, Allen J, et al. Psychiatric manifestations as initial presentation for pediatric CNS germ cell tumors, a case series. *Childs Nerv Syst.* 2016; 32(8):1359-62.
6. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee K, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97-109.
7. Moreno Villares J, Fernández Carrión F, Gallego Fernández M, Muñoz González A, et al. Síndrome diencefálico: una causa poco común de malnutrición. *An Pediatr.* 2002; 56(5):466-71.
8. Crawford J, Santi M, Vezina G, Myseros J, et al. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: Presentation and delayed diagnosis. *Neurology.* 2007; 68(20):1668-73.
9. Calaminus G, Bamberg M, Harms D, Jürgens H, et al. AFP/beta-HCG secreting CNS germ cell tumors: long-term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection. Results of the cooperative trial MAKEI 89. *Neuropediatrics.* 2005; 36(2):71-7.
10. Awa R, Campos F, Arita K, Sugiyama K, et al. Neuroimaging diagnosis of pineal region tumors—quest for pathognomonic finding of germinoma. *Neuroradiology.* 2014; 56(7):525-34.
11. Allen J, Chacko J, Donahue B, Dhall G, et al. Diagnostic sensitivity of serum and lumbar CSF bHCG in newly diagnosed CNS germinoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(7):1180-2.
12. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, Nicholson J, et al. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol.* 2013; 15(6):788-96.
13. Calaminus G, Bamberg M, Jürgens H, Kortmann R, et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German Cooperative Trial MAKEI 89. *Klin Padiatr.* 2004; 216(3):141-9.
14. Lee SH, Jung K, Ha J, Oh CM, et al. Nationwide Population-Based Incidence and Survival Rates of Malignant Central Nervous System Germ Cell Tumors in Korea, 2005-2012. *Cancer Res Treat.* 2017; 49(2):494-501.
15. Acharya S, DeWees T, Shinohara ET, Perkins S. Long-term outcomes and late effects for childhood and young adulthood intracranial germinomas. *Neuro Oncol.* 2015; 17(5):741-6.