

Resultado positivo de gonadotropina coriónica humana. Consideraciones diagnósticas

Belén Carazo-Hernández,¹ Beatriz Rojas Pérez-Ezquerra,⁴ Olivia Lafalla-Bernad,² María del Carmen Pérez-Serrano,² Patricia Bretón-Hernández,¹ Ernesto Fabre-González³

RESUMEN

El resultado positivo de la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) en mujeres sanas en edad fértil habitualmente indica embarazo. Sin embargo, ese resultado puede asociarse también con diversas afecciones que todos los ginecólogos debemos conocer. Se comunica el caso de una mujer de 41 años de edad, con concentración de β -hCG elevada en ausencia de embarazo, que resultó ser el primer signo de cáncer de pulmón.

Palabras clave: diagnóstico, gonadotropina coriónica humana, neoplasias.

ABSTRACT

Positive serum β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) in reproductive-age women generally indicates a pregnancy in healthy women. Nevertheless, this result can also be associated to other different etiologies that every gynecologist must know. A case report of a 41-year-old woman who had an elevated β -HCG serum level without pregnancy is presented, which turned out to be the first sign of lung cancer.

Key words: diagnosis, human chorionic gonadotropin, neoplasms.

RÉSUMÉ

Le résultat positif de la fraction β -chorionique gonadotrophine (β -hCG) chez les femmes en âge de procréer généralement indique la grossesse chez les femmes en bonne santé. Cependant, ce résultat peut être également associé à divers troubles que tous les gynécologues doivent connaître. Il est rapporté le cas d'une femme de 41 ans avec concentration de β -hCG élevée en l'absence de grossesse, qui s'est avéré être le premier signe de cancer du poumon.

Mots clés: diagnostic, gonadotrophine chorionique, néoplasmes.

RESUMO

O resultado positivo da fração β -humanos gonadotrofina coriônica (β -hCG) em mulheres em idade fértil geralmente indica gravidez em mulheres saudáveis. No entanto, este resultado também pode ser associado a várias condições que todos os ginecologistas devem saber. É relatado o caso de uma mulher de 41 anos de idade com concentração de β -hCG elevada na ausência de gravidez, o que acabou por ser o primeiro sinal de câncer de pulmão.

Palavras-chave: diagnóstico, gonadotrofina coriônica, neoplasias.

¹ Médica especialista de área del servicio de Obstetricia y Ginecología.

² Médica interna residente del servicio de Obstetricia y Ginecología.

³ Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Zaragoza. Jefe del servicio de Obstetricia y Ginecología.

⁴ Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

⁴ Médico especialista de área del servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Comarcal de Barbastro, Huesca, España.

Correspondencia: Dra. Belén Carazo Hernández. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. San Juan Bosco 15, Zaragoza 50009 España. Correo electrónico: mbcarazo@salud.aragon.es

Recibido: marzo 2013. Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Carazo-Hernández B, Rojas Pérez-Ezquerra B, Lafalla-Bernad O, Pérez-Serrano MC y col. Resultado positivo de gonadotropina coriónica humana. Consideraciones diagnósticas. Ginecol Obstet Mex 2013;81:279-283.

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glucoproteína producida por células trofoblásticas a concentraciones muy elevadas. Durante el embarazo, la concentración sérica de esta hormona se eleva rápidamente hasta llegar a un pico máximo a las siete a diez semanas de embarazo.¹ A pesar de la naturaleza sumamente específica de los análisis de hCG, la posibilidad de que una paciente tenga valores elevados de hCG en ausencia de embarazo es potencialmente posible (1 por cada 1,000 a 10,000 mujeres).² Este hallazgo puede causar confusión en la interpretación diagnóstica e, incluso, ocasionalmente implica tratamientos médicos e intervenciones quirúrgicas innecesarios.³

Se comunica el caso de una paciente de 41 años de edad que acudió a nuestro servicio por cansancio, náuseas

y distensión abdominal con prueba de embarazo en orina positiva después de un año y medio de amenorrea.

CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años de edad con antecedente de dos embarazos (aborto espontáneo y cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal). Refirió ser hipertensa en tratamiento con atenolol, haber sido intervenida quirúrgicamente por aneurisma cerebral, colestearoma en el oído izquierdo, legrado obstétrico y miomectomía. No refirió alergias medicamentosas. La paciente tenía hábito tabáquico de un paquete de cigarrillos al día.

Seis meses antes su ginecólogo habitual le diagnosticó menopausia precoz por amenorrea de un año de duración y análisis hormonal compatible con ese cuadro (FSH > 69 mU/mL y 17-β-estradiol no detectable).

La paciente acudió al servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de Zaragoza, España, remitida por su médico de atención primaria, después del resultado positivo en la prueba de embarazo en orina realizada por síntomas de astenia, náusea y distensión abdominal.

La exploración ginecológica de la paciente fue compatible con la normalidad. La ecografía transvaginal evidenció el útero en anteflexión con tamaño de 7 x 5 x 4 cm con línea endometrial menor de 1 mm, homogénea. Ambos anexos se visualizaban normales. No se encontró líquido libre en el fondo de saco de Douglas (Figura 1).

Con el antecedente de menopausia precoz y los hallazgos inespecíficos en la exploración física y en la ecografía ginecológica de la paciente, al principio se valoró la posibilidad de un falso positivo de la primera prueba de embarazo. Por ello, la prueba de embarazo en orina se repitió con carácter urgente y reiteró el resultado positivo.

Debido a que no se identificó embarazo intrauterino o extrauterino, se estableció un protocolo de estudio con determinación sérica de β-hCG cuantificada en dos días alternos y ecografía posterior. La cuantificación de la hormona permitió comprobar el incremento de 1,580 a 2,041 mUI/mL con diferencia de 48 horas. Asimismo, la ecografía transvaginal de control mostró estabilidad en los hallazgos ecográficos descritos en la primera ecografía.

Ante la discordancia de los datos clínicos, como el antecedente de menopausia precoz, el incremento objetivo

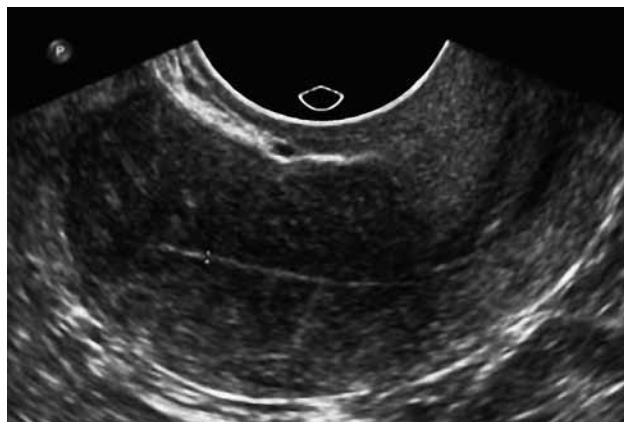


Figura 1. Imagen ecográfica donde se observa al endometrio lineal y atrófico.

de β-hCG sérica cuantificada y la exploración ultrasonográfica cuyas características eran típicas de una situación de menopausia y en la que no se objetivó ningún indicio ecográfico de embarazo intra ni extrauterino, se sospechó la producción de β-hCG de origen no gestacional.

Por ello, se realizó una nueva anamnesis, pero desde un punto de vista no estrictamente ginecológico, sino general. La paciente no refirió ningún otro dato clínico. Se descartó padecimiento digestivo porque un mes antes se había realizado una colonoscopia con resultado de colitis linfocitaria inespecífica.

A fin de descartar otras posibles causas de la producción de β-hCG se tomó una radiografía de tórax que mostró un nódulo pulmonar de 25 mm en el lóbulo superior del pulmón derecho. Se comparó con otra radiografía de tórax realizada a la paciente un año antes y se comprobó la ausencia del nódulo en la prueba complementaria anterior (Figura 2).

Nuestro servicio contactó con el de Neumología, al que ingresó la paciente para completar el estudio del nódulo pulmonar. En la TAC torácico-abdominal de urgencia se observó un nódulo pulmonar de 25 mm en el lóbulo superior del pulmón derecho que contactaba con la pleura visceral. Medialmente y en posición anterior se apreciaba otro nódulo de 16 mm con características similares al anterior y en el mismo segmento. También se observaron adenopatías mediastínicas externas ganglionares en 2R y 4R, y una pequeña adenopatía en 11R. No se apreciaron derrame pleural ni otras imágenes que sugirieran lesiones a distancia (Figura 3).

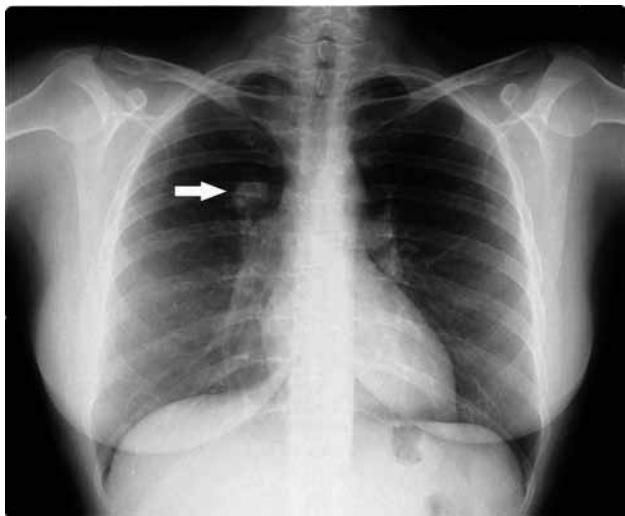


Figura 2. Radiografía de tórax que muestra un nódulo pulmonar derecho.

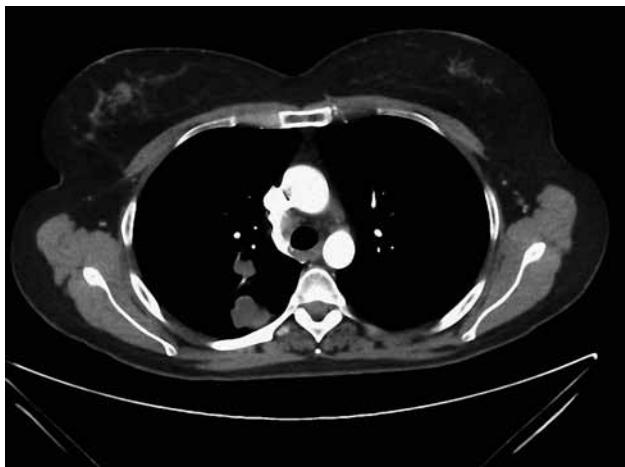


Figura 3. Corte tomográfico que muestra dos nódulos pulmonares.

Se hizo una punción aspirativa transtorácica del nódulo pulmonar del lóbulo superior derecho con resultado anatomopatológico de carcinoma poco diferenciado, probablemente de célula grande. Luego se realizó una ecobroncoscopia con anestesia profunda para completar el estudio del nódulo. En esta prueba complementaria se detectaron adenopatías en 2R (21.8 x 13.7 mm), 4R (15.5 x 7.1 mm), 7R (14 x 9.4 mm) y 10R (11.6 x 9.6 mm). La punción transbronquial en 4R y 7R tuvo como resultado carcinoma escamoso poco diferenciado.

La TAC con emisión de positrones confirmó un nódulo pulmonar sugerente de malignidad con valor de

captación estándar máximo de 5.1. También informó la existencia de enfermedad ganglionar con actividad en 4R, con valor de captación estándar máximo de 2.6 y broncopulmonar derecha con valor de captación estándar máximo de 3.2. No había evidencia de imágenes metastásicas a distancia.

Se estableció el diagnóstico definitivo de carcinoma escamoso de pulmón estadio IIIA. Se planteó tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con esquema de cisplatino (en día 1) y gemcitabina (en días 1 y 8 cada 21 días durante tres ciclos) seguido de cirugía.

En la TAC de control durante el tratamiento se continuó visualizando un nódulo en el lóbulo superior derecho con diámetro axial máximo de 61 mm en contacto con la pleura visceral. Por tanto, se apreció un franco aumento de la masa respecto al estudio anterior, pese al tratamiento. Las adenopatías 2R, 4R y 11R también aumentaron de tamaño respecto al estudio previo. Asimismo, apareció otro nódulo de 4 mm en el segmento apical del nódulo en el lóbulo superior derecho.

Debido a la progresión radiológica del proceso neoplásico se descartó la intervención quirúrgica y se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia de segunda línea (carboplatino en día 1 y vinorelbina en días 1 y 8 cada 21 días durante tres ciclos) y radioterapia torácica radical concomitante.

Después de finalizar el tratamiento de segunda línea, la paciente ingresó a nuestro centro por disnea de reposo de varios días de evolución, con ortopnea y dolor costal, la radiografía de tórax mostró derrame pleural masivo derecho. Con la toracocentesis evacuadora se obtuvieron 2.5 L de líquido serohemático y posteriormente se realizó pleurodesis química. La TAC de control mostró la neoplasia de pulmón conocida e intensa afectación mediastínica junto con extensa afectación pleural derecha y metástasis pulmonares contralaterales. Durante el ingreso, la paciente comenzó con un síndrome febril sin respuesta a los antibióticos y aumentó el débito de la toracostomía de drenaje. Finalmente, a pesar del tratamiento de soporte y de las medidas adoptadas, la paciente falleció a los seis meses del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La hCG es una hormona glucoproteica producida por tejidos trofoblásticos placentarios a altas concentraciones.

Esta hormona se forma por las subunidades α y β . La subunidad α es similar a la subunidad α de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de las hormonas gonadotropas: hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Las diferencias en la actividad biológica y en la inmunoespecificidad de estas hormonas dependen completamente de la subunidad β .

Durante el embarazo, la hCG se secreta por las células trofoblásticas a la circulación sanguínea como un dímero íntegro. Aunque la hCG circula predominantemente como tal, pueden medirse subunidades libres α y β en la circulación.² También pueden encontrarse distintas formas de hCG en sangre o en orina debido a la degradación de la hormona.

La determinación de hCG se utiliza principalmente para la detección y valoración del embarazo y de los trastornos relacionados con éste. Asimismo, es un marcador extremadamente sensible y específico de tumores trofoblásticos de origen placentario y de origen de células germinales. A pesar de la naturaleza sumamente específica de los análisis de hCG, siempre existe el riesgo potencial de valores elevados de hCG en ausencia de embarazo, lo que puede causar gran confusión en la interpretación de los resultados positivos.

Históricamente se ha asumido que las concentraciones elevadas de hCG en ausencia de embarazo conllevan la sospecha clínica de enfermedad trofoblástica gestacional. Sin embargo, otras afecciones clínicas que pueden causar ese aumento hormonal deben tenerse en cuenta cuando se realiza la valoración etiológica de pacientes no gestantes con valores elevados de hCG. A continuación se describen las distintas causas posibles de un resultado sérico positivo de hCG en ausencia de embarazo.

En algunos centros para pérdida de peso de todo el mundo se ha descrito la administración de hCG por vía oral o intramuscular a fin de aumentar la pérdida de peso,⁴ aunque la FDA no ha aprobado esta indicación. De esta manera, la administración exógena de hCG produce resultados séricos positivos de hCG. En el diagnóstico diferencial, esta causa es fácilmente detectable con la anamnesis cuidadosa y la repetición de los análisis sin que la paciente se haya vuelto a administrar hCG, teniendo en cuenta que la vida media de la hCG es de aproximadamente 24 horas.²

En la actualidad se desconoce la frecuencia real del cuadro clínico conocido como hCG fantasma o falso positivo de hCG.⁵ Sin embargo, su efecto se ha reconocido

en los últimos años, porque algunas pacientes con esta afección clínica han recibido tratamientos innecesarios (quirúrgicos o quimioterápicos) en ausencia de embarazo. En realidad, la causa de este cuadro son anticuerpos heterófilos que se hallan en 3 a 4% de los individuos sanos y que interfieren en la determinación hormonal de hCG en sangre.⁶ Se han establecido dos criterios para identificar resultados falsos positivos de hCG, como el hallazgo de inmunorreactividad de hCG en una muestra de sangre sin que se detecte hCG o fragmento de hCG (subunidad β) en orina del mismo paciente. La razón es que los anticuerpos heterófilos no se excretan a la orina debido a su tamaño molecular.⁷

En tercer lugar, en 1987 se describió la existencia de hCG de origen hipofisario, porque se demostró la secreción de hCG en sangre de hombres y mujeres no gestantes de modo pulsátil y paralelamente a la secreción de LH.⁸ En estos individuos la secreción de hCG se estimula por GnRH y se inhibe con tratamientos con estrógenos y gestágenos.⁶⁻⁹ Para confirmar esta teoría de la producción hipofisaria de hCG, además de la identificación de células de la hipófisis anterior que secretan hCG,¹⁰ distintos estudios demostraron clínicamente que la secreción de hCG responde a la GnRH. De este modo, se estudiaron las concentraciones séricas de hCG en mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y posmenopáusicas y se encontró que, conforme la mujer tiene más edad y llega a la menopausia, las concentraciones basales de hCG aumentan.¹¹ Se sugirió que el punto de corte adecuado para determinar un valor de hCG negativo en mujeres premenopáusicas sería 5 UI/L y en posmenopáusicas 14 UI/L, lo que refleja las concentraciones bajas, pero aumentadas de hCG de origen hipofisario.

Entre las causas trofoblásticas de un resultado positivo de hCG se incluyen: la enfermedad trofoblástica gestacional, la neoplasia trofoblástica gestacional y el tumor trofoblástico del lecho placentario. Estas enfermedades producen hCG y el control terapéutico se basa en la determinación periódica de hCG sérica. Además, debido a que la condición de malignidad trofoblástica suele tener un mal pronóstico, debe establecerse el diagnóstico ajustado de la causa de concentraciones de hCG permanentemente elevadas en mujeres no embarazadas.

Por último, se ha asumido el papel de la hCG como marcador tumoral de neoplasias no trofoblásticas. La secreción de hCG se relaciona con cánceres de distintos

origen, como tumores de células germinales, de testículo, de vejiga, uterino, de hígado, de páncreas, de estómago, entre otros.¹² La secreción de hCG puede detectarse incluso en 15% de los casos de cáncer de pulmón. Sin embargo, existe un pequeño número de casos publicados de la secreción ectópica de hCG con síntomas clínicos evidentes.¹³

CONCLUSIÓN

Cuando el diagnóstico y el tratamiento dependen tan fuertemente de un análisis de laboratorio, es nuestra responsabilidad interpretar cuidadosamente todas las pruebas complementarias. La relación entre la medicina de laboratorio y la medicina clínica asistencial en ocasiones es difícil y puede conllevar decisiones diagnósticas y terapéuticas complejas.

La especialización dentro del campo de la Obstetricia y la Ginecología hace que, en ocasiones, perdamos de vista una perspectiva más general de la medicina. Por tanto, un resultado positivo en un análisis de hCG siempre debe considerarse desde una perspectiva diferente a la meramente ginecológica si no existe coherencia entre los datos clínicos y los resultados de laboratorio. En el caso presentado el diagnóstico de la afección que producía positividad en los análisis de hCG se realizó con rapidez porque se reflexionó adecuadamente sobre los datos clínicos, exploratorios y de pruebas complementarias.

Finalmente, es recomendable conocer las distintas causas del incremento de hCG en ausencia de embarazo y el diagnóstico diferencial entre éstas. Esto permite al clínico diagnosticar rápidamente a estas pacientes y prevenir tratamientos potencialmente peligrosos y ocasionalmente innecesarios.

REFERENCIAS

1. Stenman UH, Alftan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clinical Biochemistry* 2004;37:549-561.
2. Braunstein GD. False positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics and recognition. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:217-224.
3. Olsen TG, Barnes AA, King JA. Elevated hCG outside of pregnancy-diagnostic considerations and laboratory evaluation. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:669-674.
4. Greenway FL, Bray GA. Human chorionic gonadotropin (hCG) in the treatment of obesity-a critical assessment of the Simeons method. *West J Med* 1977;127:461-463.
5. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000;355:712-715.
6. Guard G, McKinnon L, Bandrick T, Hickaman PE. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol* 1997;108:417-21.
7. Cole LA, Kohorn E, Smith HO. Gestation trophoblastic diseases: management of cases with persistent low human chorionic gonadotropin results. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:615-622.
8. Odell WD, Griffin J. Pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in normal adults. *N Engl J Med* 1987;317:1688-1691.
9. Stenman UK, Alftan H, Ranta T, Vartiainen E, et al. Serum levels of human chorionic gonadotropin in nonpregnant women and men are modulated by gonadotropin releasing hormone and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:730-736.
10. Hammond E, Griffin J, Odell WD. A chorionic gonadotropin-secreting human pituitary cell. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:747-754.
11. Snyder J, Haymond S, Parvin CA, Gronowski Am, Grenache DG. Diagnostic, considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. *Clin Chem* 2005;51:1830-1835.
12. Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, Ghillani P, et al. Free human chorionic gonadotropin β subunit in gonadal and nongonadal neoplasia. *Cancer Res* 1992;52:3901-390.
13. Sagaster P, Zoher N, Dekan G, Ludwig H. A paraneoplastic syndrome mimicking extrauterine pregnancy. *Ann Oncol* 2002;13:170-172.