



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo tipo “case report”

Mestrado Integrado em Medicina

**TUMOR GERMINATIVO DO TESTÍCULO, SARCOIDOSE E AUMENTO
INEXPLICÁVEL DO MARCADOR TUMORAL GONADOTROFINA
CORIÓNICA HUMANA NO MESMO DOENTE**

Pedro Miguel Brandão Barreira

Orientador: Dr. Franklim Marques

Porto 2010

Resumo

O caso clínico apresenta uma associação entre tumor germinativo do testículo, sarcoidose, e elevação em baixo nível do marcador tumoral gonadotrofina coriônica humana.

Os tumores de células germinativas são os tumores sólidos mais comuns nos homens entre os quinze e os trinta e cinco anos. Compreende um grupo de neoplasias morfológico e clinicamente diversos, estando o seu tratamento dependente das características histológicas do tumor e do seu estadiamento.

A sarcoidose é uma doença crônica, multi-sistêmica, benigna, caracterizada por granulomas não-caseosos, de etiologia desconhecida. A maioria dos doentes com sarcoidose são assintomáticos e normalmente têm uma resolução espontânea.

A associação entre tumor germinativo do testículo e sarcoidose, é uma situação clínica rara que envolve uma suspeita de associação síncrona ou metácrona de tumor testicular e da sarcoidose, sendo importante fazer um estudo clínico imagiológico e histológico para poder avaliar esta associação evitando erros no diagnóstico e tratamentos desnecessários. Neste caso clínico parece-nos tratar-se de uma coincidência entre as duas patologias.

O estudo e significado clínico de uma elevação em baixo nível do marcador tumoral gonadotrofina coriônica humana, no contexto de um tumor germinativo do testículo, necessita de uma investigação exaustiva, pelo facto de poder conduzir a intervenções clínicas desnecessárias. A gonadotrofina coriônica humana é um marcador muito útil para o diagnóstico e estadiamento dos tumores de células germinativas, para a monitorização das respostas terapêuticas e detecção de recorrência do tumor. A elevação em baixo nível da gonadotrofina coriônica humana no contexto de um tumor germinativo, pode ser dividido em três categorias: falso positivo, quiescente e aumento inexplicado, categorias que podem ser diferenciadas clinicamente através de um algoritmo. Neste caso, concluímos, que se trata de uma elevação quiescente da gonadotrofina coriônica humana, sem evidência de tumor.

Palavras-chave: Testículos, Tumor Germinativo do Testículo, Sarcoidose, Marcadores Tumoraes, Gonadotrofina Coriônica Humana, Reacções Falso Positivas.

Introdução

Tumor germinativo do testículo

Os tumores testiculares englobam um grupo de neoplasias, clínica e morfológicamente diversos, sendo que a maioria são tumores de células germinativas (TCG). Cerca de 90% dos TCG originam-se nos testículos enquanto 10% são extragonadais. Os tumores de células germinativas do testículo são raros, sendo responsáveis por cerca de um por cento de todas as neoplasias, mas são a neoplasia mais comum no sexo masculino entre os 15 e os 35 anos.¹

Os tumores germinativos do testículo (TGT) são divididos em dois grandes grupos, de acordo com o comportamento biológico da lesão: seminomas e não-seminomas. Os seminomas, responsáveis por cerca de 40% dos casos, são mais frequentes na quarta década de vida, sendo raros antes da puberdade e têm um comportamento clínico mais indolente. Os tumores não-seminomatosos, muitas vezes incluem múltiplos tipos de células, incluindo o carcinoma embrionário, o tumor do saco vitelino, os coriocarcinomas, e os teratomas que podem ser maduros ou imaturos, incidem em indivíduos entre 18 e 30 anos. Os TCG não-seminomatosos tendem a metastizar numa forma mais precoce.²

Os TGT manifestam-se, geralmente, sob forma de aumento indolor de volume do testículo. Nalguns casos o quadro inicia-se com dor testicular difusa, por enfarte ou hemorragia tumoral, levando à suspeita de orquite epididimite aguda. Deve ser feito o tratamento com antibioterapia e se não houver melhoria entre 2 a 4 semanas, está indicada a realização de uma ecografia testicular. Sintomas iniciais devidos à presença de metástases também podem ser encontrados nalguns doentes, incluindo dor abdominal ou lombar intensas, sintomas respiratórios ou massas cervicais. Ao exame físico, os pacientes com TGT geralmente apresentam tumefacção testicular dura. A caracterização da lesão testicular primária dos TGT é feita, através da ecografia testicular. Esse método de imagem permite definir com bastante precisão a presença de tumores testiculares, que aparecem sob forma de lesões hipocólicas e homogêneas (seminomas) ou heterogêneas (não-seminomas). O procedimento diagnóstico e terapêutico inicial é a orquiectomia inguinal radical com ressecção alta do cordão espermático.³ Muitos TGT têm a capacidade de sintetizar glicoproteínas atípicas que ajudam a caracterizar e definir a sua actividade. Cerca de 8% dos seminomas produzem pequenas quantidades de gonado-

trofina coriônica fracção β (β -HCG) e aproximadamente 70% dos tumores não-seminomatosos secretam grandes quantidades de β -HCG e/ou de alfa fetoproteína (AFP).⁴ Os níveis séricos de desidrogenase láctica (DHL) estão elevados em 80% dos doentes com seminoma avançado e em 60% dos não seminomatosos e são um reflexo da proliferação celular e taxa de crescimento tumoral. A avaliação de estadiamento inclui a clínica e exame físico, o exame anatomicopatológico do tumor primário, os níveis séricos da AFP, β -HCG e DHL, estudos imagiológicos com tomografia computadorizada do tórax, abdómen e pelve e outros exames indicados pela clínica. Na apresentação inicial, cerca de 85% dos TCG evidenciam doença localizada e 15% demonstram metástases à distância.⁵

Os gânglios linfáticos que drenam a região dos testículos estão localizados no retroperitонеu e o suprimento vascular faz-se pelas artérias testiculares que têm origem na aorta, abaixo das artérias renais; a veia espermática direita drena directamente para a veia cava inferior e a veia espermática esquerda para a veia renal esquerda. A drenagem linfática do testículo direito faz-se para os gânglios inter-aorto-cava e, por ordem decrescente, para os pré-cava e pré-

aórticos. À esquerda, a drenagem é mais lateral, para os gânglios para-aórticos, pré-aórticos e inter-aorto-cava. O envolvimento ganglionar contralateral ocorre em 15% dos doentes, mas quando isso sucede, os gânglios homolaterais também estão envolvidos.⁶ O atingimento linfático progride cranialmente em direcção aos gânglios retrocrurais, mediastínicos posteriores, e supraclaviculares ou caudalmente, em direcção aos vasos ilíacos. A disseminação hematogênica faz-se principalmente para o pulmão e ocorre mais frequentemente nos casos de coriocarcinoma. Raramente são atingidos outros órgãos e, quando isto acontece, os mais frequentes são o fígado, ossos e no cérebro.⁷

Recorrência do tumor germinativo testicular

Os doentes com TCG do testículo que entram em remissão completa com o tratamento e permanecem sem recorrência da doença durante 2 anos, têm 96-99% de probabilidade de cura.⁸ Cerca de 8-15% dos doentes que entram em remissão completa recidivam dentro dos primeiros 2 anos após o tratamento.

Tabela I- Estadiamento e Tratamento dos Tumores de Células Germinativas do Testículo			
Estádio	Extensão da doença	Tratamento	
		Seminoma	Não seminoma
IA	Limitado ao testículo sem invasão vascular/linfática (T1)	Vigilância ou Radioterapia retroperitoneal	Vigilância ou DGRP
IB	Limitada ao testículo com invasão vascular/linfática (T2), ou extensão através da túnica albugínea (T2), ou envolvimento do cordão espermático (T3) ou bolsa escrotal (T4)	Carboplatina AUC7x1 ou Radioterapia retroperitoneal	BEP x 2 ou DGRP
IIA	Gânglios retroperitoneais < 2 cm	BEP x 3 ou Radioterapia retroperitoneal	BEP x 3 ou DGRP
IIB	Gânglios retroperitoneais 2–5 cm	BEP x 3 ou Radioterapia retroperitoneal	BEP x 3 seguida de DGRP se doença residual superior a 1 cm
IIC	Gânglios retroperitoneais > 5 cm	BEP x 3	BEP x 3 seguida de DGRP se doença residual superior a 1 cm
III	Metástases à distância	Bom prognóstico - BEP x 3 Prognóstico intermédio - BEP x 4	Bom prognóstico - BEP x 3. Prognóstico intermédio ou mau - BEP x 4 Seguida de ressecção da doença residual

Nota: DGRP - Dissecção Ganglionar Retroperitoneal, AUC - Área Debaixo da Curva

BEP: Bleomicina, Etoposídeo, Cisplatina.

Classificação prognóstico IGCCCG – International Germ Cell Consensus Classification

Sarcoidose

A Sarcoidose é uma doença crónica, multi-sistémica, benigna, de etiologia desconhecida, caracterizada por granulomas não-caseosos, não específicos da sarcoidose, devendo ser excluídas outras condições que os possam causar.⁹

Epidemiologia

A sarcoidose é observada em todo o mundo, afecta pessoas de todas as raças e

grupos étnicos, ocorre em todas as idades, porém apresenta-se maioritariamente antes dos 50 anos e tem um pico de incidência entre os 20 e os 39 anos.¹⁰

Fisiopatologia

O desenvolvimento e a acumulação de granulomas constituem a maior anormalidade na sarcoidose. Apesar do evento iniciador na sarcoidose ser desconhecido, em princípio, os granulomas formam-se para confinar patógenos, restringir a inflamação e para proteger o tecido nas proximidades. Admite-

se que a formação dos granulomas é iniciada pela internalização do antígeno pelos macrófagos, a que se segue a apresentação antigénica aos linfócitos T CD4 e o desencadear da reacção imunológica.¹¹ O processamento e a apresentação dos antígenos e a libertação de citocinas são possivelmente dependentes do controle genético (susceptibilidade do HLA). Os granulomas são colecções de macrófagos e células epitelióides rodeadas por linfócitos, organizados centralmente e compactos.¹²

Estudos demonstraram que a sarcoidose é um paradoxo imunitário visto que mesmo com uma extensa inflamação local, anergia pode ocorrer, como no caso da supressão da resposta imune à tuberculina.¹³

Os granulomas podem resolver-se com ou sem terapêutica, mas em pelo menos 20 a 25 % dos doentes com sarcoidose instala-se uma forma crónica (fibrose) da doença,¹⁴ que está relacionada com o aumento da secreção da IL-8 e TNF, assim como uma mudança de citocinas produzidas por células Th1, para citocinas produzidas pelas células T helper (Th2).¹⁵

Características clínicas

O espectro de manifestações clínicas varia desde os doentes assintomáticos até aqueles com falência multi-orgânica. Os granulomas sarcóides podem acometer qual-

quer órgão, mas em mais de 90% dos doentes, a sarcoidose manifesta-se como aumento dos gânglios linfáticos intratorácicos, atingimento pulmonar, ocular e cutâneo.¹⁶

A sarcoidose assintomática pode ser detectada em exames radiológicos de rotina, o que acontece em cerca de 20 a 30% dos casos¹⁷. Sintomas sistémicos como cansaço, suores nocturnos e perda de peso são comuns. Os sintomas iniciais mais comuns são a tosse e a dispneia, seguidos de sintomatologia relacionada com a doença ocular e cutânea.¹⁸

As alterações radiográficas torácicas nos doentes com sarcoidose podem ser classificadas em quatro estádios: I - adenopatias hilares bilaterais ou paratraqueais; II - adenopatias hilares bilaterais associadas a infiltrado pulmonar; III - infiltrado pulmonar sem adenopatias; IV - fibrose pulmonar. Os estádios para além de não serem necessariamente cronológicos, também não indicam a cronicidade ou alterações na função pulmonar¹⁹. As adenomegalias intra-torácicas são o achado radiológico mais frequente e comumente se apresentam como adenopatias hilares bilaterais, podendo ser acompanhadas na maioria das vezes por adenopatias paratraqueais direita. Geralmente os infiltrados da sarcoidose ocorrem predominantemente no lobo superior. A tomografia computadorizada do tórax é superior à radiografia para demonstrar adenomegalias medias-

tínicas, mais subtis, e o envolvimento do parênquima pulmonar²⁰. Os volumes pulmonares, a mecânica e a capacidade de difusão são elementos úteis para avaliar as doenças intersticiais tipo sarcoidose.

Diagnóstico

Devido à diversidade do quadro clínico, o diagnóstico de sarcoidose deve ser conso-

lido após a exclusão de outras possíveis doenças, principalmente as de origem infecciosa e neoplásica e é estabelecido com base numa história clínica compatível, alterações radiológicas e suportado por evidência histológica de granulomas de células epitelióides não caseosas num ou mais órgãos.

Tabela II- Manifestações da sarcoidose²¹

Manifestações Intratorácicas da sarcoidose
Gânglios linfáticos mediastínicos (95-98%)
Infiltrados pulmonares (>90%)
Alterações pleurais (frequente, mas <10% sintomáticos)
Manifestações Extratorácicas
Fígado (50-80%)
Baço (40-80%)
Olho (20-50%)
Gânglios linfáticos periféricos (30%)
Pele (25%)
Sistema nervoso (10%)
Coração (5%)
Rim
Músculo e osso
Outros

Tabela III- Estudos recomendados na avaliação inicial da sarcoidose

História (exposição ocupacional e ambiental, sintomas)
Exame físico
Radiografia de tórax pósterio-anterior
Testes de função pulmonar:
Espirometria e capacidade de difusão do monóxido de carbono
Hemograma e bioquímica: cálcio, enzimas hepáticas, creatinina, ureia
Análise de urina: cálcio
Electrocardiograma
Exame oftalmológico
Prova de tuberculina

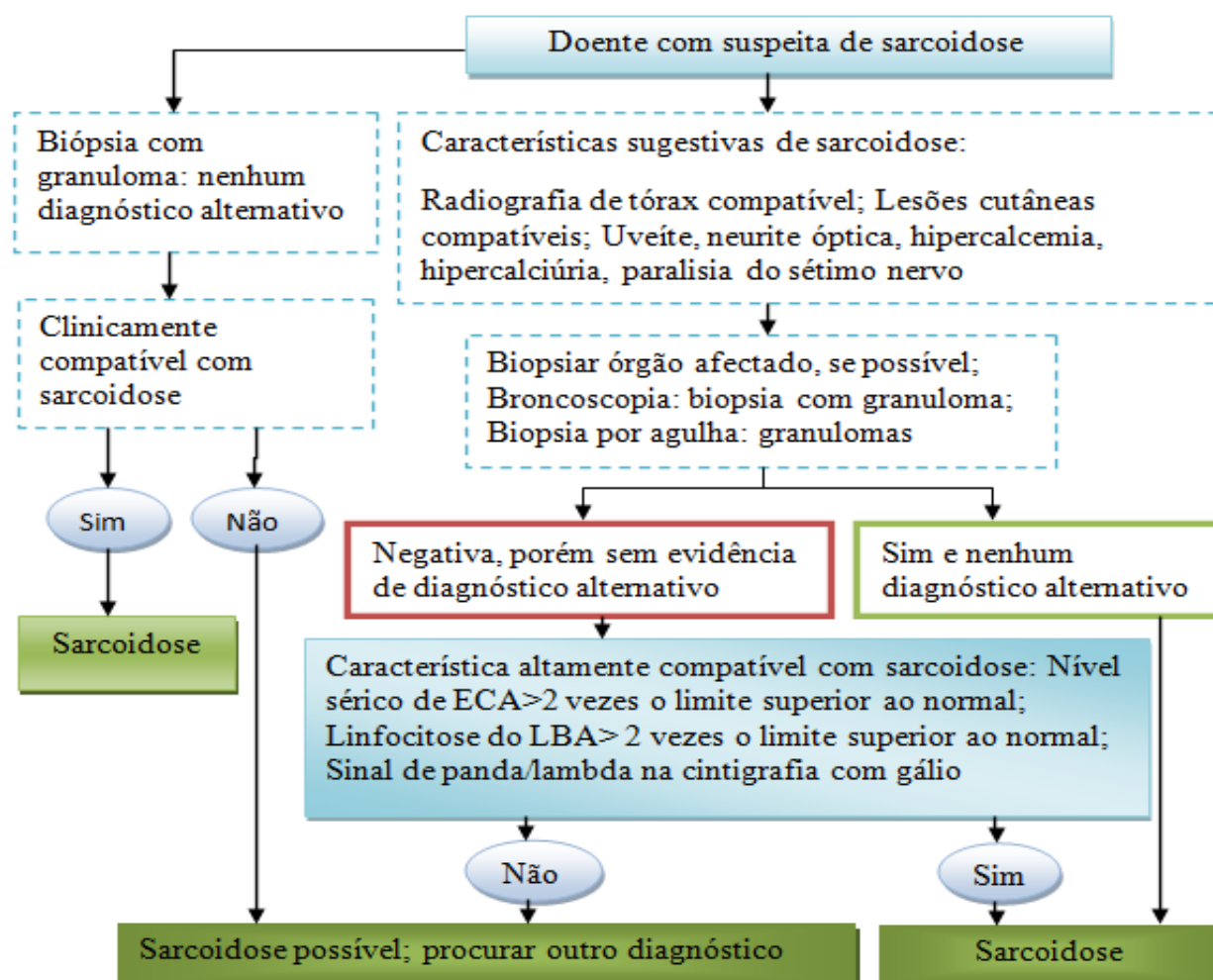


Fig. 1. Abordagem do doente com possível sarcoidose²²

Tabela IV- Diagnósticos diferenciais

Causa	Exemplo de doença resultante
Agentes infecciosos:	
Micobactérias	Tuberculose, infecções micobacterianas atípicas
Fungos	Histoplasmose, Micose Coccidioidal
Bactéria	Brucelose, infecção por Clamídia
Espiroqueta	Infecção por Treponema (ex: Sífilis)
Parasitas	Leishmaniose, Toxoplasmose
Exposição ocupacional/Ambiental	
Agentes orgânicos/inorgânicos	Pneumonite por hipersensibilidade, Beriliose crónica, Talco, Pneumonite induzida por metotrexato
Outras condições	
Neoplasias	Linfomas, Granulomas relacionados com tumores
Doenças auto-imunes	Granulomatose de Wegener, Cirrose biliar primária, Síndrome de Churg-Strauss

Tratamento

A sarcoidose pode ter resolução espontânea tornando controversa a questão de quando se deve tratar o paciente. A opção pelo tratamento deve ser realizada considerando-se a extensão, a gravidade dos sintomas e a possibilidade de progressão da doença com perda de função do órgão atingido, e tendo sempre em conta os riscos do uso dos corticosteróides, a terapêutica mais comum, contra os seus potenciais benefícios.²³ Os doentes com doença grave podem necessitar de imunossuppressores, e em 3% dos casos de transplante pulmonar. O mais usual é considerar instituir tratamento quando a função dum órgão estiver afectado.²⁴

Evolução e Prognóstico

Cerca de dois terços dos doentes apresentam remissão espontânea aos dez anos após o diagnóstico, com poucas ou nenhuma sequelas e em mais de metade dos doentes a remissão ocorre em menos de três anos. Por outro lado, cerca de um terço apresenta um acometimento orgânico significativo. Recorrências depois de um ou mais anos de remissão são raras (menos de 5%), porém as recorrências podem ocorrer em qualquer idade ou órgão. A taxa de mortalidade na sarcoidose é baixa, menos de 5%, e resulta normalmente de insuficiência respiratória

causado por fibrose pulmonar ou por envolvimento cardíaco ou neurológico.²⁵

Associação entre tumor germinativo do testículo e sarcoidose

O diagnóstico concomitante destas duas entidades foi reportado em mais de 50 casos.

²⁶ A relação temporal entre ambas pode ser:

- Metácrona, em que são diagnosticadas em alturas diferentes, o que é a situação mais comum. Durante o seguimento do doente com tumor de células germinativas, é-lhe diagnosticado sarcoidose sem sinais de recorrência da malignidade. Vários estudos demonstraram que uma prova histológica de recidiva do tumor testicular deve ser obrigatória antes da instituição da quimioterapia, especialmente nos casos com um padrão de metástases atípico.²⁷
- Síncrona, em que são diagnosticadas ao mesmo tempo, em lugares anatómicos semelhantes ou diferentes. Vários estudos demonstraram que existe uma possibilidade duma reacção sarcóide camuflar uma recorrência do tumor testicular.²⁸

A principal questão que se coloca, é se realmente existe uma relação causal entre estas duas entidades, ou se existe somente

uma coincidência. Alguns estudos mostraram que os doentes com sarcoidose têm um risco mais elevado de desenvolver neoplasias pulmonares e outros mostraram uma relação entre o aparecimento da sarcoidose e linfoma, normalmente referido como, a síndrome linfoma-sarcoidose. Todavia, não existem dados concretos, que demonstrem que a sarcoidose predispõe ao desenvolvimento de tumores do testículo.²⁹ Quando a sarcoidose é diagnosticada simultaneamente ou pouco tempo depois, da neoplasia testicular, os granulomas podem ser devidos a uma reacção sarcóide associado à neoplasia e não à sarcoidose.³⁰ As reacções sarcóides relacionadas com as neoplasias ocorrem com uma frequência média de 4% nos tumores sólidos, 7% nos linfomas não Hodgkin e 14% na doença de Hodgkin, com frequências semelhantes nos tumores primários e nos gânglios linfáticos regionais.³¹ As reacções sarcóides ocorrem cerca de quatro vezes mais nos gânglios linfáticos sem metástases, do que nos que contêm células tumorais, consequentemente nem sempre são uma consequência da interacção directa entre as células tumorais e o tecido linfóide. O mecanismo da reacção sarcóide em doentes com neoplasia ainda não é totalmente conhecido e existem várias teorias. As reacções granulomatosas, podem reflectir uma tentativa do hospedeiro de tentar erradicar o

tumor, sendo ou não uma reacção imunologicamente específica contra o tumor, ou podem reflectir um fenómeno paraneoplásico em que o tumor causa um evento danoso. Existem alguns estudos que sugerem que a reacção tipo sarcóide pode ser de facto uma resposta imunológica induzida pelo hospedeiro. Investigações de imunopatogénese revelaram que existe uma acumulação de células T CD4+, provavelmente devido a uma estimulação das células TH1.³² Estas estão associadas à activação dos macrófagos resultando numa cascata inflamatória que leva à formação de granulomas. A presença de uma reacção tipo sarcóide pode ser importante em termos de prognóstico. Estudos mostraram que doentes com doença de Hodgkin com reacção granulomatosa tiveram uma sobrevida maior, do que aqueles sem reacção granulomatosa.^{33 34} A definição clínica de reacção tipo sarcóide necessita que o doente não tenha características clínicas sugestivas de sarcoidose sistémica. Estas duas entidades podem ser distinguidas com base em critérios imunopatológicos. Os granulomas da reacção tipo sarcóide apresentam positividade para as células B enquanto na sarcoidose isso não acontece.³⁵

Elevação em baixo nível inexplicável do marcador tumoral HCG em doentes com tumor de células germinativas do testículo

A HCG é uma glicoproteína composta por duas subunidades, alfa e beta. A subunidade alfa é homóloga dos peptídeos alfa de várias outras hormonas, nomeadamente da hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona tireo-estimulante (TSH). A subunidade beta é biologicamente activa e antigénicamente distinta, com analogia de 70% em relação à LH.³⁶ Normalmente, a HCG é sintetizada pelo tecido trofoblástico da placenta durante a gravidez, sendo detectáveis apenas diminutas quantidades de HCG no soro de adultos saudáveis. O componente sinciciotrofoblástico dos TCG produz HCG, pelo que elevações dos seus níveis séricos podem ser observadas nos tumores de células germinativas seminomatosos (TCGS) e nos tumores de células germinativas não seminomatosos (TCGNS). Nos TCGS puros uma elevação de baixo nível (<100 mUI/ml) ocorre em cerca de 10% dos casos, mas pode atingir 30-50% na doença avançada.³⁷ Nos TCGNS metastáticos, a elevação é frequente (40-60%).³⁸ A HCG é um marcador muito útil para o diagnóstico, estadiamento dos TCG, monitorização das respostas terapêuticas e detecção de recorrência do tumor. A semi-

vida da HCG é de 24-36 horas e mesmo concentrações elevadas deste marcador devem normalizar 5-7,5 dias, após a cirurgia, se todo o tumor for removido.

Tabela V- Causas de HCG falso positivo

Interferência com anticorpos heterofílicos, particularmente em doentes com deficiência em Ig A; ^{39,40}
Formas irregulares de HCG produzidas por tumores malignos; ⁴¹
Libertação de HCG aprisionada no tecido necrótico de um tumor; ⁴²
Transplantação de células estaminais do sangue periférico contendo HCG em altas concentrações; ⁴³
Interferência de aditivos nos tubos de colheita de sangue; ⁴⁴
Aumento da produção de HCG pela hipófise em homens com hipogonadismo. ⁴⁵

Podem existir falsos positivos por reacções cruzadas com a LH. O uso de maquiagem também origina falsos positivos. Alguns doentes com mieloma múltiplo, cancro do fígado, estômago, mama, pulmão, próstata e bexiga, também podem ter concentrações elevadas de HCG, embora geralmente inferiores a 20 ng/ml.⁴⁶ Não está descrito na literatura a relação entre elevações da HCG com a sarcoidose. Resultados falsos positivos da HCG resultam de testes que não neutralizam os anticorpos heterofílicos ou fazem-no inadequadamente. Os testes usados para medir a HCG incluem agentes bloqueadores dos anticorpos heterofílicos mas o excesso deste anticorpo pode mesmo assim causar resultados falsos positivos. Resulta-

dos da HCG em baixo nível verdadeiramente positivos podem ser devidos ao pequeno número de células malignas que produzem HCG e estas células podem permanecer quiescentes por anos. Casos com nenhuma evidência de tumor são classificados como aumentos inexplicados da HCG. Aumento baixo inexplicável é definido como um aumento inferior a 10 vezes o limite superior do normal da HCG sérica e neste contexto a HCG falso positivo tem de ser excluída. A HCG falso positiva segundo a International Society for the Study of Trophoblastic Diseases é identificada por dois critérios,³⁵ 1) uma diferença de mais de 5 vezes no valor da HCG sérica, usando dois métodos de detecção, ou resultados de HCG negativos no método alternativo e 2) a presença de HCG no soro e a sua ausência numa amostra da urina colhida na mesma altura usando o mesmo método.³⁶ A molécula do anticorpo heterofílico é demasiado grande para passar através do rim. Quando a HCG sérica é baixa e próxima do valor detectável, a HCG na urina pode ser negativa, embora o valor da HCG sérica seja real, já que o rácio da HCG soro/urina é de 1:0,5.⁴⁷ Mesmo que ambos os critérios estejam presentes, o valor da HCG falso positivo deve ser reconfirmada por um teste *check* usando agentes bloqueadores dos anticorpos heterofílicos.⁴⁸ A elevação real em baixo nível da HCG classifica-se em 3 categorias, incluindo TCG acti-

vo, TCG quiescente e aumento inexplicado da HCG.⁴⁹ Quando os níveis HCG aumentam cerca de 3 vezes em determinações consecutivas, é considerado TCG activo, indicando a suspeita de tumor residual viável. Quando os valores da HCG são persistentes mas não aumentam, em casos de TCG em remissão clínica, é considerado TCG quiescente e como aumento inexplicável da HCG quando não há evidência de TCG.⁵⁰

A identificação dos casos de HCG falsos positivos é fundamental para tratamento apropriado e evitar tratamentos desnecessários e exames excessivos. Embora, para nosso conhecimento, os TCG quiescentes têm sido pouco reportados e investigados na literatura, estes casos necessitam vigilância continua a longo prazo para esclarecer a razão do aumento da HCG. Estes doentes requerem avaliações clínicas frequentes com medição da HCG mas também TAC do tórax para excluir metástases ou tumores do mediastino e TAC abdominal para tumores intra-abdominais e considerar ressonância magnética cerebral com estudo específico da hipófise para tumores da hipófise que produzam HCG. Valor baixo da HCG pode persistir por meses ou anos antes que o tumor se torne activo.

É importante para os urologistas e oncologistas médicos que tratam tumores do testículo serem conhecedores do problema da

HCG falso positivo em níveis baixos da HCG.

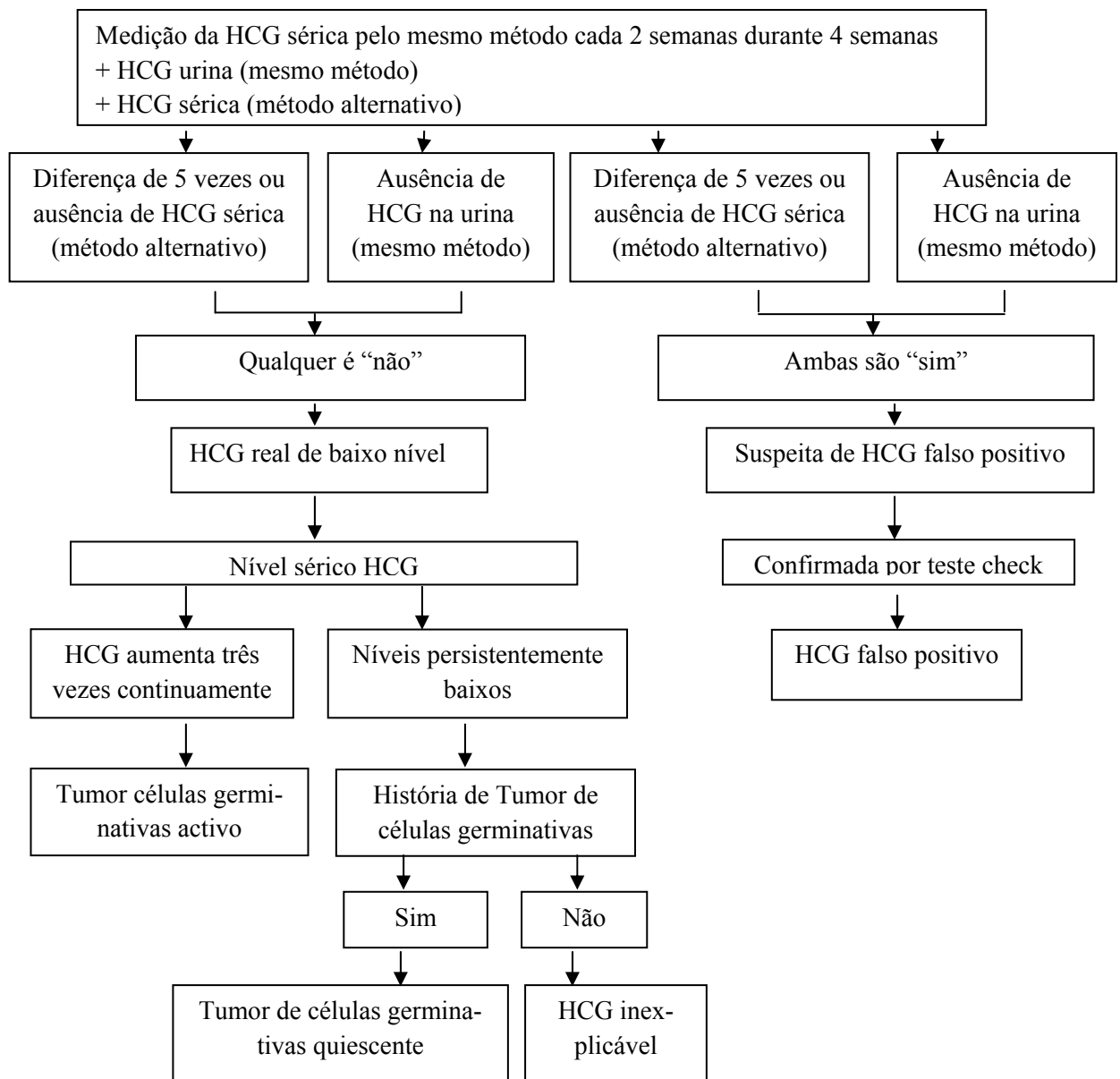


Fig 2- Algoritmo para diferenciação de gonadotrofina coriônica humana (HGG) de baixo nível em homens

Caso Clínico

Doente, de 34 anos, sem antecedentes patológicos de relevo, com circuncisão em 1995. Sem antecedentes familiares de doença oncológica ou outras patologias significativas. Seminoma anaplásico do testículo esquerdo, diagnosticado no decurso de investigação de nódulo indolor detectado em auto exame em Abril de 2005. A ecografia testicular de Abril de 2005 revelou nódulo sólido com 28 mm/24 mm. A TAC abdominal e pélvica era normal. O hemograma e estudo bioquímico eram normais. A gonadotrofina coriônica humana fracção β (β -HCG) 6,3 IU/L ($N < 2$ IU/L), alfa fetoproteína (AFP) 1,4 ng/ml (N 0-10 ng/ml), e a desidrogenase láctica (LDH) 427 UI/L (N 220-450). O RX de tórax revelou infiltrado intersticial pulmonar bilateral de predomínio nos campos médios, sem imagens nodulares.

Em Maio de 2005 foi submetido a orquiectomia radical esquerda por via inguinal. O exame anatomopatológico revelou seminoma anaplásico com 34 mm, limitado ao testículo, sem invasão da túnica albugínea ou do cordão espermático e com invasão vascular linfática e venosa. Estadiado como T2 N0 M0 V1 S1. Estadio IS.

Realizou criopreservação do esperma. Em consulta de grupo oncológica multidisciplinar foi decidido fazer quimioterapia com Carboplatina AUC7 x 1.

Devido às alterações das radiografias torácicas, realizou uma TAC torácica de alta resolução em Julho de 2005 que revelou, múltiplos gânglios no mediastino infra-centimétricos, padrão intersticial de ambos os campos pulmonares a relacionar com patologia do interstício pulmonar, sem imagens suspeitas de metástases. Realizou uma broncofibroscopia, que era normal. A lavagem brônquica (LB) revelou uma alveolite linfocítica com relação CD4/CD8 de 1,054, citologia negativa para células neoplásicas, assim como a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistente, pneumocystis carinii e fungos. A biopsia transbrônquica revelou vários granulomas epitelióides com células gigantes de tipo Langhans sem necrose. Os marcadores da hepatite B e C e HIV 1 e 2 foram negativos. As provas funcionais respiratórias revelaram uma discreta diminuição da capacidade de difusão alvéolo-capilar com uma saturação de O₂ em repouso de 98%. Os RX torácicos e TACs toraco-abdominopélvicos de seguimento continuaram a apresentar alterações pulmonares semelhantes às observadas inicialmente. A HCG manteve-se ligeiramente elevada com valores a oscilar entre 3 e 5 IU/L ($N < 2$ IU/L).

Em Março de 2006 realizou uma biopsia pulmonar e dos gânglios do mediastino por minitoracotomia. O exame anatomopatológico revelou tanto no parênquima pulmonar como nos gânglios, inúmeros granulomas de

células gigantes multinucleadas separadas, entre si por pequenos linfócitos.

Em Junho de 2009 fez doseamento sérico da HCG por dois métodos alternativos com intervalo de 15 dias e simultaneamente o doseamento na urina. Os valores da HCG não revelaram diferenças significativas. Continua em vigilância clínica, laboratorial e imagiológica, com exame sobreponíveis. O valor da HCG mantém-se com uma ligeira elevação persistente. O exame físico e ecográfico do testículo direito mantém-se normal, assim como a função gonadal.

Discussão

No decurso da investigação de estadia-mento de um homem de 34 anos com um seminoma anaplásico do testículo T2 N0 M0 V1 S1, foi-lhe detectado um infiltrado pulmonar bilateral de predomínio nos campos médios, sem imagens nodulares (estádio III). A tomografia computadorizada de alta resolução (TAC) do tórax revelou, múltiplos gânglios no mediastino infra-centimétricos, padrão intersticial de ambos os campos pulmonares a relacionar com patologia do interstício pulmonar, sem imagens suspeitas de metástases. Quadro clínico e imagiológico compatível com o diagnóstico de sarcoidose.

No seguimento da investigação foi realizada uma broncofibroscopia, com lavagem

brônquica (LB) que demonstrou uma alveolite linfocítica com relação CD4/CD8 de 1,054, e citologia negativa para células neoplásicas; a biopsia transbrônquica revelou vários granulomas epitelióides com células gigantes de tipo Langhans sem necrose compatível com o diagnóstico de sarcoidose. Como a sarcoidose é um diagnóstico de exclusão foram excluídos a tuberculose, infecções fúngicas, infecções micobacterianas atípicas, Hepatites B, C, HIV e neoplasias. Apesar dos níveis séricos da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (86 U/L) não terem sido superiores a mais de 50% do limite superior ao normal (8-76 U/L) e da relação CD4/CD8 ser inferior a 3,5, a linfocitose presente no LB é o teste de apoio mais sensível, para o diagnóstico da sarcoidose. A diminuição da capacidade de difusão alvéolo-capilar, juntamente com as alterações radiográficas, revelam acometimento do interstício pulmonar, num contexto de sarcoidose. O envolvimento do interstício pulmonar permite-nos excluir a reacção tipo sarcóide, pois esta por definição requer que o doente não tenha características clínicas sugestivas de sarcoidose sistémica.³⁵

É difícil afirmar se existe associação entre a sarcoidose e o seminoma ou se são síncronos ou metácronos, já que não sabemos quando ocorreu o início da sarcoidose, podendo ter ocorrido antes do desenvolvimento da neoplasia. O facto de o doente

estar assintomático também dificulta a avaliação da relação temporal e por conseguinte a associação.

O doente, desde o diagnóstico do seminoma, apresentou-se com valores séricos ligeiramente aumentados da HCG, com ligeiras variabilidades, mesmo depois do tratamento. Na hipótese de uma falsa elevação de HCG, um teste, repetido, de detecção alternativo foi usado e a diferença entre ambos foi menor que cinco o que elimina o primeiro critério de identificação do HCG falso positivo. O segundo critério de identificação, também foi negativo visto que foi encontrado HCG tanto na urina como no soro. Consequentemente, com a exclusão da falsa elevação da HCG, ficamos com duas opções no contexto de uma elevação real da HCG em baixo nível, num doente com história de tumor germinativo: TCG activos e TCG quiescente. A que melhor se enquadra neste quadro é a TCG quiescente, já que os valores de HCG são persistentes mas não aumentaram mais de três vezes em determinações consecutivas (TCG activo). Para tentar obter uma explicação para esta persistência e ligeira variabilidade nos valores séricos da HCG foi realizada uma biopsia pulmonar e dos gânglios do mediastino por minitoracotomia, para determinar se existiam células neoplásicas. O exame anatomopatológico revelou tanto no parênquima pulmonar como nos gânglios inúmeros granulomas de

células gigantes multinucleadas separadas, entre si por pequenos linfócitos, o que é compatível com sarcoidose, excluindo processo neoplásico.

A ecografia do testículo contralateral, avaliação da função gonadal e estudos seriados de imagem foram sempre normais. Dada a evolução de 5 anos com valores da HCG persistentemente elevados em baixo nível, excluída a hipótese de falso positivo, a recidiva do tumor germinativo ou patologias alternativas que a expliquem (hipogonadismo, tumor da hipófise, segundo tumor do testículo ou outros tumores produtores de HCG), este valor da HCG pode ser normal para o doente. Como não se pode excluir tumor quiescente mantém vigilância.

A sarcoidose mantém-se assintomática, sem terapêutica.

Conclusão

O caso clínico apresentado e a respectiva sustentação teórica levam-nos às seguintes conclusões:

Não conseguimos determinar se a associação entre tumor de células germinativas do testículo e sarcoidose, é somente uma coincidência ou se realmente é um facto. Não é possível estabelecer uma relação temporal entre ambas pois não dispomos de exames de imagem do tórax prévios para comparação, e o doente sempre esteve assin-

tomático. Existem poucos casos documentados da associação entre tumor germinativo e sarcoidose, o que não permite fundamentar a sua relação. Não houve regressão das lesões de sarcoidose com o aparente controle da doença oncológica. Pensamos que se trata de uma mera coincidência.

Uma verdadeira elevação persistente em baixo nível da HCG é uma realidade. É sempre necessário excluir uma falsa elevação utilizando agentes que neutralizem os anticorpos heterofílicos. A verdadeira elevação pode indicar uma persistência de tumor activo, mas neste caso os valores iriam subir de um modo constante sendo necessário investigar e tratar o tumor germinativo. Pode também indicar um tumor quiescente que pode persistir assim por muito tempo, o que obriga a uma vigilância constante. É necessário excluir outras patologias que produzem componente da molécula HCG que é detectado pelo teste. É importante que os urologistas e oncologista que tratam tumores do testículo sejam conhecedores dos problemas da HCG falso positivo e do HCG em baixo nível quiescente.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Franklim Marques por todo o seu apoio e dedicação na elaboração deste trabalho.

Bibliografia

- ¹ DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 1464.
- ² Nichols CR, Timmerman R, Foster R et al: Neoplasms of the Testis. In Cancer Medicine: Holland JF, 4th ed, Williams and Wilkins, 1997; 2177- 2211.
- ³ DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; 1466.
- ⁴ Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar –M, et al. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. J Clin Oncol 1994;12:120.
- ⁵ Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. New Engl J Med 1997; 337: 242.
- ⁶ Small EJ, Torti FM. Testes. In Clinical Oncology. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS., 2th ed, Churchill Livingstone; 2000; 1906-1945.
- ⁷ DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; 1468-1469.
- ⁸ Gerl A, Clemm, Schmeller N et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin based chemotherapy. Ann Oncol, 1997; 8:41-47.

⁹ Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison Medicina Interna, 17th ed; McGraw Hill; 2009; 2135.

¹⁰ Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Malarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234–241.

¹¹ Hernandez-Pando R, Bornstein QL, Aguilar Leon D, Orozco EH, Madrigal VK, Martinez Cordero E. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body multinucleated giant cells. *Immunology* 2000;100:352-8.

¹² Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jan;12(1):71–76.

¹³ Miyara M, Amoura Z, Parizot P, Badoual C, Dorgham D, Trad S, Kambouchner K, Valeyre D, Chapelon-Abric C, Debre P, Piette JC, Gorochov G. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 203(2), 2006;359-70.

¹⁴ Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H et al. Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood T cells in Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:115-21.

¹⁵ Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H et al. Analysis of intracellular cytokines in CD4+

and CD8+ lung and blood T cells in Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:115-21.

¹⁶ Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57:847-52.

¹⁷ Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison Medicina Interna, 17th ed; McGraw Hill; 2009; 2136.

¹⁸ Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the access experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:204-11.

¹⁹ Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J.* 1961 Nov 4; 2(5261):1165–1172.

²⁰ Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations in various organs. *Radiographics.* 2004;24:87-104.

²¹ Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 32):56s-68s.

²² Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison Medicina Interna, 17th ed; McGraw Hill; 2009; 2140.

²³ Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* July 2005;89:817-828.

-
- ²⁴ Michael C. Iannuzzi, M.D., Benjamin A. Rybicki, Ph.D., and Alvin S. Teirstein, M.D. Sarcoidosis review- *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2161.
- ²⁵ Michael C. Iannuzzi, M.D., Benjamin A. Rybicki, Ph.D., and Alvin S. Teirstein, M.D. Sarcoidosis review- *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2156.
- ²⁶ V.C.G. Tjan-Heijnen, L Th. Vlasveld, F.P.P. Pernet et al. Coincidence of seminoma and sarcoidosis: A myth or fact? *Annals of oncology*, 1998; 9:323.
- ²⁷ Schramel FMNH, Van Groeningen CJ, Rasker FMT et al. Pulmonary nodules in a patient with seminoma testis. *Chest* 1996; 109:265-266.
- ²⁸ Olliff JFC, Eeles R, Williams MP. Mimics of metastases from testicular tumors. *Clin Radiol* 1990; 41:395-9.
- ²⁹ Brincker H. Coexistence of Sarcoidosis and malignant disease: causality or coincidence? *Sarcoidosis* 1989; 6:31-43.
- ³⁰ Israel HL. Sarcoidosis, malignancy and immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med* 1978; 138:907-8.
- ³¹ Brincker H. Interpretation of granulomatous lesions in malignancy. *Acta Oncol* 1992; 31:85-9.
- ³² James DG. Granuloma Formation signifies a TH1 cell profile. *Sarcoidosis* 1995; 12: 95-97.
- ³³ Sacks EL, Donaldson SS, Gordon J et al. Epithelioid granulomas associated with Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;41: 562-7.
- ³⁴ Halliday GM, Patel A, Hunt MJ et al. Spontaneous regression of human melanoma/non melanoma skin cancer: association with infiltrating CD4+ T cells. *World J Surg* 1995; 19(3):352–358.
- ³⁵ Brincker H, Pedersen NT. Immunohistologic separation of B-cellpositive granulomas from B-cell-negative granulomas in paraffinembedded tissues with special reference to tumor-related sarcoid reactions. *APMIS* 1991; 99: 282-90.
- ³⁶ Horwich A, Mason M, Hendry W. Testicular tumours. In *Oxford Textbook of Oncology*. Peckham M, Pinedo H, Veronesi U. 1st ed, Oxford Medical Publication, 1995; 1407-1438.
- ³⁷ Bosl Gj, Motzer Rj. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:4, 242-253.
- ³⁸ Horwich A, Mason M, Hendry W. Testicular tumours. In *Oxford Textbook of Oncology*. Peckham M, Pinedo H, Veronesi U. 1st ed, Oxford Medical Publication 1995; 1407-1438.
- ³⁹ Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *J Reprod Med* 2004;49:423-432.

⁴⁰ USA hCG Reference Service. Heterophilic Antibodies and False Positive hCG Test. July 15, 2008.

⁴¹ Cole LA. Hyperglycosylated hCG. *Placenta* 2007;28:977-986.

⁴² Beck SDW, Patel MI, Sheinfeld J. Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: Clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* 2004;171:168-171.

⁴³ Inoue M, Koga F, Kawaakami S et al. False tumor marker surge evoked by peripheral blood stem cell transplantation. *The Oncologist* 2008;13:526-529.

⁴⁴ Bowen RA, Chan Y, Cohen J et al. Effect of blood collection tubes on total triiodothyronine and other laboratory assays. *Clin Chem* 2005;51:424-433.

⁴⁵ Lempiainen A, Hotakainen K, Blomqvist C et al. Increased human chorionic gonadotropin due to hypogonadism after treatment of a testicular seminoma. *Clin Chem* 2007;53:1560-1561.

⁴⁶ Small Ej, Torti Fm. Testes. In *Clinical Oncology*. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, 2th ed, Churchill Livingstone 2000;1906-1945.

⁴⁷ Kohorn EI: What we know about low level hCG: definition, classification and management. *J Reprod Med* 2004; 49:433.

⁴⁸ Rotmensch S and Cole LA: False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000; 355:712.

⁴⁹ Akitoshi Takizawa, Takeshi Kishida et al. Clinical Significance of low level Human Chorionic Gonadotropin in the Management of Testicular Germ Cell Tumor. *The Journal of Urology* 2008; 179: 933.

⁵⁰ Takizawa A, Kishida T et al: Clinical Significance of Low Level Human Chorionic Gonadotropin in the Management of Testicular Germ Cell Tumor. *The journal of urology* 2008; 932.