

Tumor germinativo extra-gonadal e síndrome de Klinefelter - Relato de caso

Extragonadal germ cell tumor and Klinefelter's syndrome - Case report

Mauro Zukin¹, João Francisco S. Alonso¹, Mário Alberto Dantas L. da Costa², Maria Luisa M. Silva³

Resumo

Muitos relatos vêm sugerindo a associação entre a síndrome de Klinefelter e o tumor germinativo.

Um risco elevado de tumor germinativo extragonadal (mediastinal) ocorre a partir da adolescência até 30 anos.

O autor apresenta o caso de um jovem de 19 anos de idade com sintomas respiratórios, massa torácica e características clínicas de síndrome de Klinefelter.

O cariótipo do sangue periférico foi de 47 XXY e o estudo da lesão torácica foi de teratoma imaturo.

O paciente foi tratado com quimioterapia combinada seguida de toracotomia, estando em remissão completa há seis anos após o diagnóstico.

Este estudo discute as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com tumor germinativo extragonadal associado a síndrome de Klinefelter, e sua participação na gênese dos tumores de células germinativas.

Palavras-chaves: tumor germinativo extragonadal; síndrome de Klinefelter

Abstract

Many case reports have suggested an association between Klinefelter's syndrome and germ cell tumours. A considerably elevated risk of mediastinal germ cell tumours occurs in the period from early adolescence until the age of 30.

The author presents a case of a 19-year-old young man with respiratory symptoms, thoracic mass and phenotypic features of Klinefelter's syndrome.

The patient's peripheral blood karyotype was 47, XXY and the study of the thoracic mass concluded that it was an immature teratoma.

The patient was treated with combination chemotherapy followed by salvage surgery and remained in complete remission 6 years after diagnosis.

The clinical and laboratory aspects of the patients with extragonadal germ cell tumors associated with Klinefelter's syndrome are discussed. Also discussed is the participation of Klinefelter's syndrome in the development of germ cell malignancies.

Key words: extragonadal germ cell tumours; Klinefelter's syndrome

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer/INCA - Rio de Janeiro - RJ.

1Médico-Residente de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer/INCA; 2Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer/INCA; 3Citopatologista do Centro de Transplante de Medula Óssea (Cemo) do Hospital do Câncer.

Endereço para correspondência: Praça da Cruz Vermelha 23/Oncologia Clínica - 20230-130 - Rio de Janeiro - RJ.

Introdução

O objetivo deste trabalho é apresentar e discutir a associação de duas doenças e o possível mecanismo de gênese tumoral.

O tumor germinativo origina-se predominantemente no testículo. Entretanto, 5-7% podem ser extragonadais, localizando-se na linha média, mediastino, glândula pineal e retroperitônio^(1, 2). No adulto, o mediastino é o sítio extragonadal mais freqüente para o desenvolvimento dos tumores germinativos⁽³⁾.

Os tumores germinativos extragonadais (TuGE) podem ser classificados em benignos (teratoma maduro) ou malignos, que são divididos em seminomatosos e não seminomatosos (carcinoma embrionário, teratoma maligno imaturo, tumor do seio endodérmico, coriocarcinoma e tumor misto)

A abordagem do TuGE não-seminomatoso é semelhante ao TuG (Tumor Germinativo) de testículo metastático. O tratamento com cisplatina apresenta boa resposta e a ressecção deve ser reservada para as lesões residuais com marcadores normais.

Recentemente, algumas associações biológicas com TuGE foram descritas, entre elas a síndrome de Klinefelter (SK)⁽⁴⁾. Em pacientes com TuGE mediastinal não seminomatoso a associação ocorre em 20% dos casos⁽⁵⁾ e o risco relativo é de 67 vezes a da população em geral⁽⁶⁾.

A SK é uma anormalidade cromossomial caracterizada por hipogonadismo (atrofia testicular), azoospermia (infertilidade) e níveis elevados de hormônio gonadotrófico em associação a um cromossoma X extra (XXY, XXXY).

A SK pode ter somente apresentação cariotípica (genotípica), e em alguns pacientes há o quadro clínico completo, manifestação fenotípica⁽⁷⁾ que raramente se manifesta antes da puberdade.

A idade mediana dos pacientes com SK que

desenvolvem o TuGE é de aproximadamente 18 anos, 10 anos a menos que a faixa etária mediana dos pacientes que desenvolvem TuGE na ausência da SK.

O TuG de testículo raramente está associado a SK, e a associação entre SK e TuGE parece ser específica.

Relato do caso

Um homem jovem de 19 anos, com queixa de dor torácica, tosse seca, emagrecimento moderado e adinamia. Apresentava distribuição feminina de pelos pubianos, ginecomastia e atrofia testicular. Foram realizadas radioterapia simples e tomografia computadorizada de tórax, que evidenciaram volumosa massa heterogênea com áreas de calcificação, localizada no mediastino anterior, sem planos de clivagem com grandes vasos ocupando todo o hemitórax esquerdo (Figura 1). Submetido à mediastinotomia com biópsia. O laudo histopatológico revelou ser um teratoma imaturo. As dosagens séricas dos marcadores tumorais resultaram em alfa-feto-proteína = 247 ng/ml (normal até 15 ng/ml) e fração beta da gonadotrofina coriônica normal. Iniciou-se quimioterapia (Qt) com VIP (Etoposide, Ifosfamida e Cisplatina), obtendo-se resposta parcial após o segundo ciclo e diminuição da alfa-feto-proteína para 18 ng/ml. Completaram-se quatro ciclos de Qt, cuja tolerância foi boa, observando-se toxicidade neurológica, gastrointestinal, medular e negatização dos marcadores tumorais. As radiografias simples e a tomografia computadorizada de tórax, realizadas após o quarto ciclo, evidenciavam lesão residual (resposta de 80%) (Figura 2). O paciente foi submetido à toracotomia e ressecção da lesão, cujo exame patológico revelou tratar-se de teratoma imaturo residual. Então, foram administrados mais dois ciclos de Qt com o mesmo esquema. A determinação do cariótipo do paciente foi conclusiva de síndrome de Klinefelter, 47XXY (Figura 3). Atualmente, o paciente está assintomático e encontra-se sem evidência de doença, seis anos após o diagnóstico.

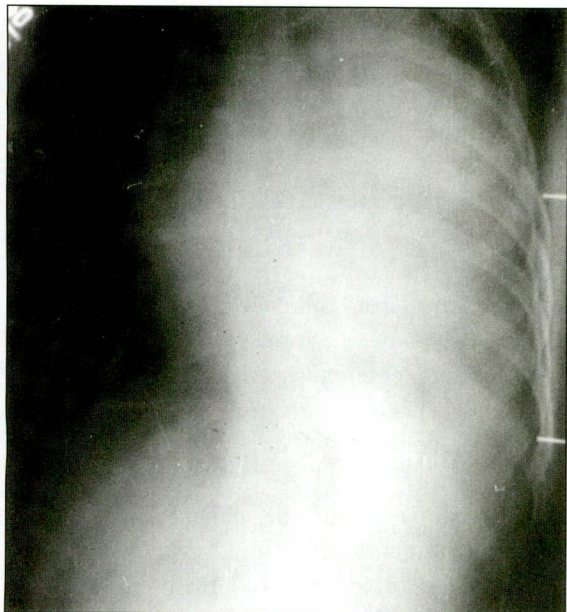


Figura 1 - Radiografia de tórax inicial, realizado no leito, devido a dispnéia, mostrando a massa mediastinal ocupando o hemitórax esquerdo.

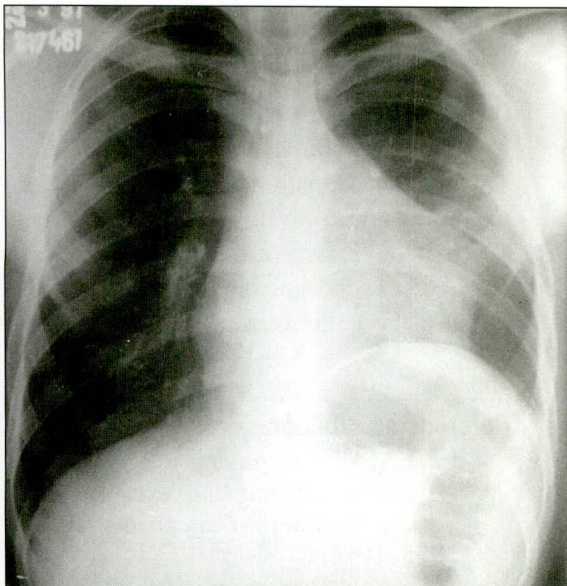


Figura 2 - Radiografia de tórax após o 4º ciclo de quimioterapia, evidenciando resposta em torno de 80%.

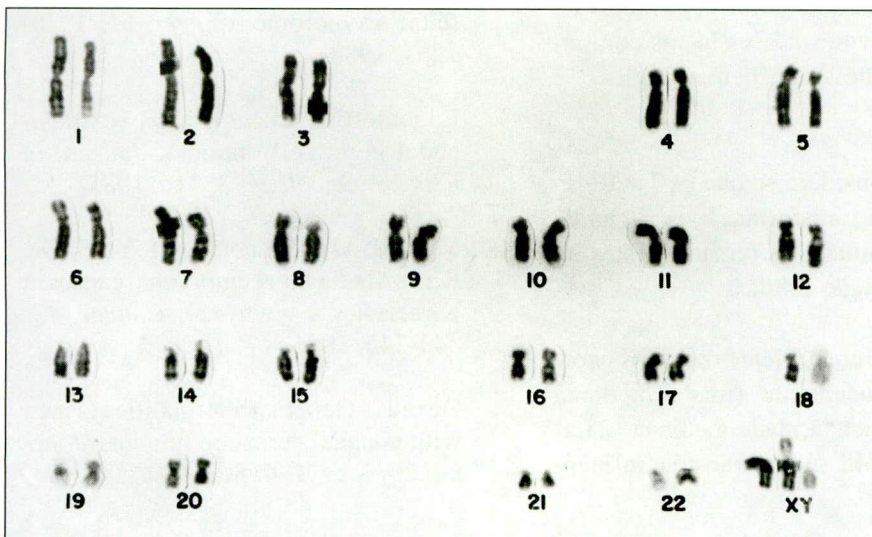


Figura 3 - Cariótipo do paciente, definido como 47XXY.

Discussão

A SK é uma entidade bem estudada de diferenciação sexual em pacientes homens, mas ainda permanece não diagnosticada em um número significativo de casos, principalmente quando longe de um centro que disponha de citogenética. Vários tipos de neoplasias foram relatadas em associação a SK, e o câncer de mama é o mais frequentemente associado, estimando-se em 20 vezes mais que o homem com cariótipo normal⁽⁷⁾.

Além do câncer de mama, várias neoplasias hematológicas foram relacionadas, acreditando-se que fatores microambientais influenciam a diferenciação da célula pluripotencial germinativa em uma neoplasia hematológica⁽⁸⁾. A SK está reconhecidamente associada a TuGE. Um considerável risco de TuGE ocorre no período da adolescência até os 30 anos. Os médicos devem estar atentos para sintomas respiratórios em adultos jovens com SK, devido ao risco elevado desta neoplasia, sendo importante a investigação apropriada para um tumor potencialmente curável.

Hasle e colaboradores avaliaram 696 pacientes com SK no registro citogenético dinamarquês. Um total de 39 malignidades foram diagnosticadas (risco relativo = 1,1) sendo quatro tumores mediastinais, todos TuGE (risco relativo = 67), não sendo observado neoplasias de mama e próstata⁽¹⁰⁾.

O caso ilustra bem esta última associação e os resultados esperados com o tratamento. Apesar de avançado, obteve-se excelente resposta terapêutica e, após seis anos do diagnóstico, o paciente está assintomático e sem evidência de doença.

A explicação à associação de tumor de célula germinativa e síndrome de Klinefelter ainda não foi determinada, mas, provavelmente, a alteração cromossômica seria o fator determinante, uma vez que muitos pacientes que desenvolvem TuGE apresentam defeitos nas células germinativas, história de infertilidade e a biópsia de testículo evidencia várias anormalidades⁽⁹⁾, sugerindo que um defeito congênito ou adquirido na célula germinativa contribui não só para um defeito na espermatogênese como para o desenvolvimento das neoplasias como o TuGE.

Através de um estudo citogenético Chaganti e colaboradores⁽¹⁰⁾ analisaram células tumorais de TuG e TuGE, concluindo que as alterações cromossômicas são as mesmas, sugerindo a mesma origem celular. As alterações hormonais associadas⁽¹¹⁾ a presença de um cromossoma sexual extra podem contribuir para o potencial de malignidade das células germinativas, apesar de não haver uma explicação para a localização ser exclusivamente extragonadal e histopatologia tipo não-seminomatoso.

Durante a embriogênese, ocorre a migração de células germinativas para o fígado, medula óssea e cérebro. Esta disseminação celular proporciona uma regulação de funções importantes nesses locais com informações genéticas, hematológicas e imunológicas⁽¹²⁾.

Atualmente, considera-se que os TuGE representam uma transformação maligna de elementos germinativos remanescentes no trajeto de migração celular.

O fato do TuGE em pacientes com SK ocorrer mais precocemente (idade mediana 18 a) em contraste à idade mediana (28 a) do TuGE sem SK, sugere não só a influên-

cia do cariótipo XXY no desenvolvimento deste tumor como também fala a favor de influências hormonais nas células germinativas que não migraram do saco embrionário para o testículo^(6, 13, 14).

O resgate cirúrgico nas lesões residuais de pacientes com marcadores normais após a qt é fundamental, uma vez que 30% dos casos apresentam tumor viável, e 50% destes casos apresentam sobrevida longa, beneficiada pela cirurgia de resgate⁽¹⁾.

Os pacientes com SK devem ser acompanhados atentamente, uma vez que o risco de TuGE é grande, principalmente no período da adolescência até os 30 anos, haja visto que esta é uma neoplasia com alto índice de resposta e potencialmente curável, justificando um tratamento quimioterápico, mesmo nos casos avançados.

Apesar dos relatos referirem a associação de TuGE/SK como doença rara, o estudo do seu modelo fisiopatológico pode desvendar um novo grupo de doença relacionada e elucidar dúvidas a respeito da gênese tumoral e seus mecanismos, e com isso melhorar a abordagem terapêutica dos casos.

Referências Bibliográficas

1. Lee, M.W.; Stephens, R.L. - Klinefelter's syndrome and extragonadal germ cell tumors. *Cancer*, 60: 1053-1055, 1987.
2. Arens, R.; Marcus, D.; Engelberg, S., et al. - Cerebral germinoma and Klinefelter's syndrome. *Cancer*, 61: 1228-1231, 1988.
3. Logothetis - Chemotherapy of extragonadal germ cell tumours. *Journal of Clinical Oncology*, 3: 316, 1985.
4. McNeil, M.M.; Leong, A.S.Y.; SaGe, R.E. - Mediastinal embryonal cancer in Klinefelter's syndrome. *Cancer*, 47: 343-345, 1981.
5. Dexeus - Genetic abnormalities in men with gonadal germ cell tumours. *Journal Urology*, 140: 80, 1989.

6. Hasle, H.; Mellempgaard, A.; Nielsen, J.; Hansen, J. - Cancer incidence in Klinefelter syndrome. *British Journal of Cancer*, 171: 416-420, 1995.
7. Nichols, C.R.; Heerema, N.A.; Palmer, C., et al. - Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasm. *Journal of Clinical Oncology*, 5: 1290-1294, 1987.
8. Landanyi, M.; Samaniego, F.; Reuter, V.E.; Motzer, R.J., et al. - Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 82:221-227, 1990.
9. Carrol - Testicular failure in patients with extragonadal germ tumours. *Cancer*, 60: 108, 1987.
10. Chaganti, R.S.K.; Rodriguez, E.; Mathew, S. - Origin of adult male mediastinal germ cell tumours. *The Lancet*, 343: 1130-1132, 1994.
11. Sogge, M.R.; McDonald, S.D.; Cofold, P.B. - Dysgenetic germ cell in Klinefelter's syndrome. *The American Journal of Medicine*, 66: 515-518, 1979.
12. Friedman - The function of primordial germ cell in extragonadal tissues. *International Journal Andrology*, 10: 43, 1987.
13. Beasley, S.W.; Tiedemann; Howat, A., et al. - Precocious puberty, malignancy and Klinefelter's. *Medical and Pediatric Oncology*, 15: 277-280, 1987.
14. Loehrer, P.J.; Williams, S.D.; Einhorn, L.H. - Testicular cancer: The question continues. *Journal of The National Cancer Institute*, 180: 1373-1382, 1988.
15. Hasle, H. - Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome. *European Journal Pediatric*, 151: 375-376, 1992.