

En toxisk testikel – ovanlig orsak till hypertyreos

Djordje Grujovic, specialistläkare, VO internmedicin, sektionen för diabetologi och endokrinologi, Gävle sjukhus
 ● dorde.grujovic@regiongavleborg.se

Åke Sjöholm, professor, överläkare, VO internmedicin, sektionen för diabetologi och endokrinologi, Gävle sjukhus; Högskolan i Gävle

Tyreotoxikos, kännetecknat av förhöjda nivåer av sköldkörtelhormoner och en patologiskt ökad metabolism, är ett vanligt tillstånd med flera etiologiska faktorer. Oftast är det associerat med Graves sjukdom, toxisk nodös struma eller exogent intag av sköldkörtelhormon. I mer sällsynta fall kan tyreotoxikos emellertid uppträda som ett paraneoplastiskt syndrom sekundärt till överproduktion av humant koriongonadotropin (hCG) från germinalcellstumörer, såsom icke-seminomatös testikelcancer (NSGCT) [1-11].

Denna paraneoplastiska manifestation är mycket sällsynt, men väl dokumenterad i litteraturen, särskilt hos patienter med icke-seminomatös testikelcancer, där mycket höga hCG-nivåer kan observeras. Orsaken till att vissa patienter utvecklar hypertyreos, medan andra med lika höga hCG-nivåer inte gör det, är inte fullständigt klarlagd. Det har spekulerats i att posttranslationella modifieringar av hCG, såsom sialylering eller glykosylering, kan påverka dess biologiska aktivitet och därmed dess förmåga att aktivera TSH-receptorn [12].

FALLPRESENTATION

Patienten är en 53-årig man med tidigare god hälsa, som under hösten 2020 började uppleva en gradvis försämring i sitt allmäntillstånd. Han noterade en ökande trötthet, minskad arbetslust, illamående samt en känsla av uppblåsthet i magen. Dessutom observerade han en viktneigång på flera kilo under de senaste veckorna. Initiala laboratorieprov visade avvikelser som indikerade hypertyreos, med förhöjda nivåer av fritt T3 (8,2 pmol/l; referensintervall 3,9-7,7) och fritt T4 (22 pmol/l [ref 12-22]) samt ett lågt TSH (0,03 mE/l; referensintervall 0,5-4,3). Tyreoideastimulerande hor-

HUVUDBUDSKAP

- Klinisk hypertyreos kan utvecklas hos män med testikelcancer som har markant förhöjda serumnivåer av humant koriongonadotropin (hCG).
- Detta beror på korsreaktivitet mellan ligandreceptorer för hCG och TSH.
- Tillståndet motsvaras av gestationell hypertyreos hos gravida kvinnor.
- I det aktuella patientfallet normaliserades hCG-nivåerna efter att patienten hade erhållit cytostatikabehandling för sin testikelcancer, vilket också resulterade i remission av tyreotoxikosen.
- Tyreotoxikos orsakad av hCG bör misstänkas hos patienter med germinalcellstumörer och mycket höga hCG-nivåer.
- Effektiv behandling av den underliggande maligniteten kan leda till normalisering av sköldkörtelfunktionen.

monreceptorantikroppar (TRAk) var negativa (0,8 E/l). CRP var lätt förhöjt (7,0 mg/l), medan SR låg inom referensintervallet (5 mm/h). På basen av dessa fynd remitterades patienten från hälsocentralen till vår endokrinologiklinik för vidare utredning.

Under tiden, i väntan på utredning på endokrinkliniken, försämrades patientens tillstånd och han sökte kirurgisk akutvård på grund av tilltagande buksmärter och illamående. Patienten minskade totalt 5 kilo i vikt på en månad, vilket ledde till att han remitterades för gastroskopi enligt standardiserat vårdförlopp. Gastroskopin visade dock inga tecken på malignitet eller annan patologi.

Då symtomen kvarstod blev patienten inlagd på kirurgisk akutvårdsavdelning för ytterligare under-

»Patienten diagnostiserades med icke-seminomatös testikelcancer, stadium IV, med omfattande metastasering till lever, lungor och lymfkörtlar.«

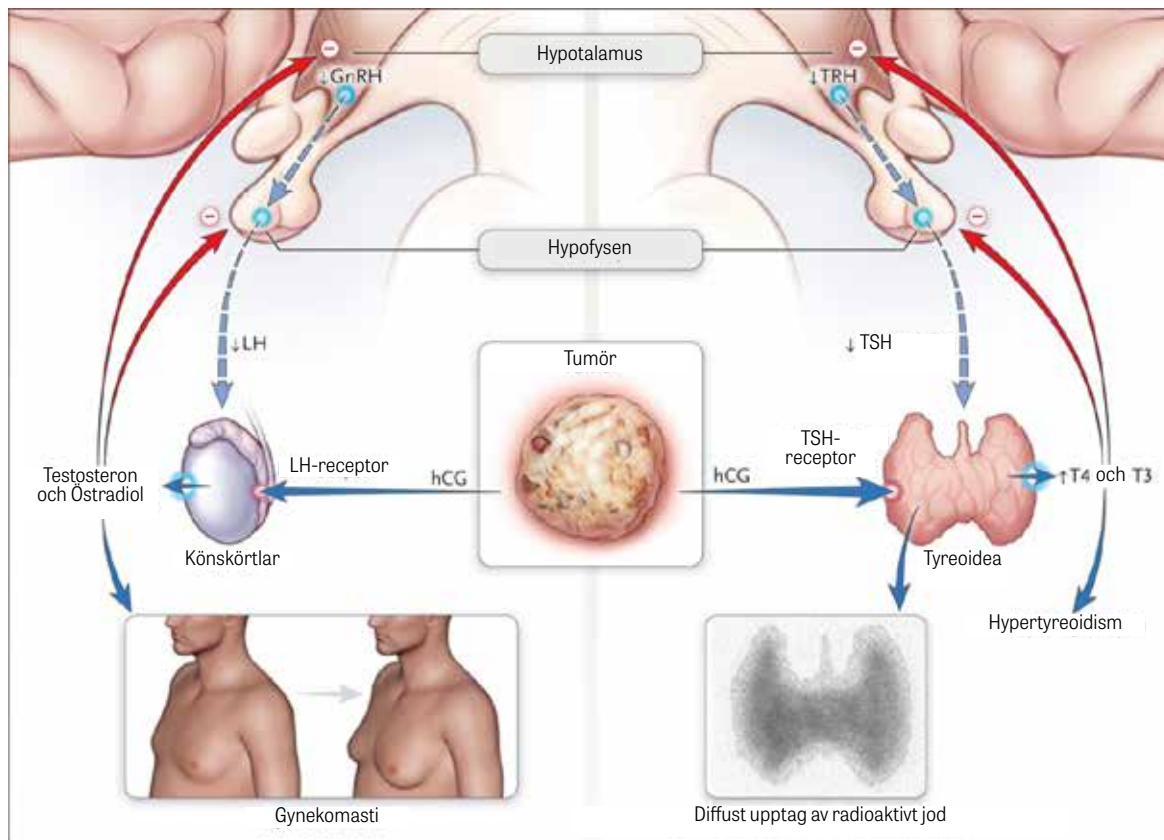
sökningar. En datortomografi av torax och buk visade en omfattande metastasering till levern, lungorna och lymfkörtlarna. Vidare utredningar, inklusive en ultraljudsledd punktion av levermetastaser, bekräftade misstanken om en malign process.

Vid första besöket på vår endokrinologiklinik visade upprepade blodprov en progressivt förvärrad tyreotoxikos med stigande nivåer av fritt T3 (14,1 pmol/l) och fritt T4 (43 pmol/l), medan TSH var praktiskt taget omätbart (<0,01 mE/l). TRAk förblev negativa (0,8 E/l), och TPOak var låga (8 E/l). Trots dessa värden hade patienten utöver viktneigång inga typiska symtom på tyreotoxikos, och genesen bedömdes som oklar. Behandling med tiamazol (5 mg × 2) inleddes.

Vid en multidisciplinär konferens diskuterades patientens fall med utgångspunkt från preliminära histologiska resultat från leverbiopsin. Dessa pekade starkt på en germinalcellstumör, med särskild misstanke om testikelcancer. Förhöjda nivåer av hCG (7240 E/l; referensintervall 0-2) bekräftade diagnosen ytterligare. Ultraljudsundersökning av skrotum visade ett lågattenuerande område i vänster testikelparenkym, vilket bekräftade lokaliseringen.

Med anledning av dessa fynd bedömdes patientens hypertyreos av oss som hCG-inducerad tyreotoxikos sekundärt till en germinalcellstumör, och tiamazol avvecklades efter 2 veckors behandling.

Patienten diagnostiserades med icke-seminoma-



Figur 1. Patogenes av hCG-medierad hypertyreos och gynekomasti. Utsöndringen av humant korigonadotropin (hCG) från en icke-seminomatös germinalcellstumör aktiverar TSH-receptorer i sköldkörteln, vilket resulterar i ökad syntes och frisättning av sköldkörtelhormoner (T4 och T3) och leder till utveckling av hypertyreos och undertryckande av TSH-frisättande hormon (TRH) och TSH-nivåer. hCG aktiverar även luteiniserande hormon (LH)-receptorer i testikulära Leydigceller och främjar utsöndringen av både testosteron och östradiol, vilket kan leda till utveckling av gynekomasti och undertryckande av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) och LH-nivåer. (Figuren omarbetad från [11], med tillstånd från Massachusetts Medical Society.)

tös testikelcancer, stadium IV, med omfattande metastasering till lever, lungor och lymfkörtlar. hCG-nivåerna steg snabbt, och 2 veckor efter den första mätningen uppnåddes den högsta nivån, 180 910 E/l. Behandlingen inleddes med 2 cykler PEI-kemoterapi (etoposid, cisplatin och ifosfamid). Trots detta visade hCG-nivåerna en otillräcklig nedgång (12 738 E/l efter 2 cykler), vilket ledde till en justering av behandlingen till TIP-kemoterapi (paklitaxel, cisplatin och ifosfamid), vilket resulterade i en betydande minskning av hCG-nivåerna till 228 E/l.

Under de följande månaderna genomgick patienten ytterligare kemoterapikurer samt en dubbel autolog stamcellstransplantation. Vid uppföljande provtagningar noterades en fortsatt nedgång i hCG-nivåerna till 17 E/l, och vid den senaste telefonuppföljningen med endokrinmottagningen var också patientens sköldkörtelprov normaliserade (TSH 1,5 mE/l; fritt T4 12,9 pmol/l; fritt T3 5,4 pmol/l; TRAk 0,8 E/l).

DISKUSSION

Tyreotoxikos orsakad av hCG är en mycket sällsynt form av hypertyreos, ofta associerad med tillstånd som producerar mycket höga nivåer av hCG, och uppfattas som ett paraneoplastiskt fenomen [1-11]. Här presenterar vi ett fall hos en 53-årig man med metastaserande icke-seminomatös testikelcancer och samtidig hypertyreos relaterad till extremt förhöjda nivåer av hCG. När canceren behandlades sjönk hCG-nivåerna drastiskt och patienten blev ånyo eutyroid.

Det kan vara svårt att misstänka hypertyreos hos dessa patienter, eftersom symtomen till stor del

överlappar med dem vid metastaserande cancer. Förekomsten av hypertyreos hos patienter med disseminerad icke-seminomatös testikelcancer har rapporterats vara 3,5 procent, men närmare 50 procent hos dem med höga hCG-nivåer (>50 000 E/l) [7].

Patofysiologiskt producerar germinalcellstumörer glykoproteinet beta-hCG, som består av alfa- och beta-subenheter. Alfa-subenheten är identisk med TSH och beta-subenheten liknar luteiniserande hor-

»Ibland ses även gynekomasti, beroende på att hCG via beta-subenheten aktiverar LH-receptorn.«

mon (LH) [7]. Den förhöjda hCG-nivån stimulerar via alfa-subenheten TSH-receptorn i tyreoidea och orsakar därigenom hypertyreos. En studie av cellkulturer från mänsklig sköldkörtel visade att 1 mikroenhet av hCG motsvarar 0,0013 mikroenheter av TSH avseende affinitet för TSH-receptorn [13]. Ibland ses även gynekomasti, beroende på att hCG via beta-subenheten aktiverar LH-receptorn [7]. Dessa samband illustreras schematiskt i Figur 1.

Hos kvinnor med hydatidiform mola, trofoblastisk tumör eller koriokarcinom, som är tillstånd med starkt förhöjda hCG-nivåer, är hypertyreos ett välkänt

fenomen [7, 9]. Gestationell hypertyreos med hyperemesis gravidarum hos gravida kvinnor under första trimestern anses också orsakas av en övergående stegring av hCG-nivåerna [7, 9].

Även om hCG-inducerad hypertyreos är mycket ovanlig, är kännedom om tillståndets existens viktig. Därigenom kan patienter bland annat besparas långvarig behandling med tyreostatika, som är behäftade med olika biverkningar, till exempel neutropeni på grund av benmärgstoxicitet, vilket kan komplicera cytostatikabehandling mot cancer.

Det rekommenderas också att jodhaltiga kontrastmedel i möjligaste mån undviks vid radiologiska undersökningar vid detta tillstånd på grund av risk för tyreotoxisk kris [9].

Extremt höga hCG-nivåer kan även interferera med laboratoriets immunanlys för hCG (så kallad

Hook-effekt), vilket resulterar i falskt låga resultat [9]. Vid misstanke om detta rekommenderas hCG-analyser i en spänningsserie. Motsatsen förekommer också: heterofila antikroppar kan producera falskt höga hCG-värden.

Tyreotoxikos inducerad av hCG bör övervägas hos patienter med germinalcellstumörer och mycket höga hCG-nivåer. Effektiv behandling av den underliggande maligniteten kan leda till normalisering av sköldkörtelfunktionen. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

● Fallbeskrivningen prisbelönades som bästa poster vid Nationella endokrinologdagarna i Gävle 2023, arrangerade av Svenska endokrinologföreningen.

Citera som: Läkartidningen. 2025;122:24099

REFERENSER

- Gleason PE, Elliott DS, Zimmerman D, et al. Metastatic testicular choriocarcinoma and secondary hyperthyroidism: case report and review of the literature. *J Urol.* 1994;151(4):1063-4.
- Voigt W, Maher G, Wolf HH, et al. Human chorionic gonadotropin-induced hyperthyroidism in germ cell cancer - a case presentation and review of the literature. *Onkologie.* 2007;30(6):330-4.
- Heda P, Cushing G. Testicular choriocarcinoma presenting as hyperthyroidism. *Am J Med.* 2013;126(11):e1-2.
- Derakhshani P, Klotz T, Heidenreich A, et al. Diffuse metastasized testicular teratoma and paraneoplastic thyreotoxicosis. Case report and literature review. *Urol Int.* 1999;63(4):265-7.
- Shah D, Khalid N. Symptomatic hyperthyroidism in metastatic testicular mixed germ cell tumour. *BMJ Case Rep.* 2018;bcr2018224877.
- Giralt SA, Dexeus F, Amato R, et al. Hyperthyroidism in men with germ cell tumors and high levels of beta-human chorionic gonadotropin. *Cancer.* 1992;69(5):1286-90.
- Oosting SF, de Haas EC, Links TP, et al. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2010;21(1):104-8.
- Goodarzi MO, Van Herle AJ. Thyrotoxicosis in a male patient associated with excess human chorionic gonadotropin production by germ cell tumor. *Thyroid.* 2000;10(7):611-9.
- Chivukula KK, Toro-Tobón D, Motazed B, et al. Thyroid storm as an early presentation of hCG-producing metastatic choriocarcinoma: a case report and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2021;14(9):e242868.
- Tilbrook LK, Slater J, Blainey AD. Testicular germ cell tumour presenting as thyrotoxicosis. *Ann Clin Biochem.* 2004;41(Pt 3):248-9.
- Pallais JC, McInnis M, Saylor PJ, Wu RI. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2015. A 21-year-old man with fatigue and weight loss. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2358-69.
- Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta.* 2010;31(8):653-64.
- Yamazaki K, Sato K, Shizume K, et al. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):473-9.

SUMMARY

Non-seminomatous testicular cancer presenting with hyperthyroidism

Thyrotoxicosis caused by human chorionic gonadotropin (hCG) is a rare form of hyperthyroidism, often associated with conditions involving very high levels of hCG and sometimes seen in women with gestational hyperthyroidism. Here we present a case of a 53-year-old man with metastatic non-seminomatous testicular cancer (NSGCT) and concomitant thyrotoxicosis related to extremely high hCG levels. The patient sought care with symptoms such as fatigue, weight loss, nausea, and a distended abdomen. Laboratory work-ups showed thyrotoxicosis with suppressed TSH and elevated levels of free T4 and T3. At the same time, a grossly elevated hCG level of over 100,000 IU/L was detected. Further diagnostics confirmed NSGCT with extensive liver, lung, and lymph node metastases. The patient was treated with chemotherapy, which resulted in rapid reduction of hCG levels and remission of thyrotoxicosis. Thyrotoxicosis induced by hCG should be considered in patients with germ cell tumors and very high hCG levels. Effective treatment of the underlying malignancy can lead to normalization of the thyroid function.