

CASO CLINICO

CARCINOMA MEDULAR DE GLÁNDULA TIROIDES

MEDULLARY CARCINOMA OF THYROID GLAND

Rita Villalobos* José Jordán**

*Anatomopatóloga. Clínica Caja Petrolera de Salud. La Paz.
adelavillalobos@yahoo.com

**Médico Cirujano. Clínica Caja Petrolera de Salud. La Paz
jjordanvaca@hotmail.com

Correspondencia: Dr. José Jordán
Servicio de Cirugía. Clínica de la Caja Petrolera de Salud.
Av. Arce 2525 La Paz – Bolivia
Mail: jjordanvaca@hotmail.com

RESUMEN

El carcinoma medular de glándula tiroides, es una neoplasia poco frecuente en nuestro medio. Se presenta el caso de un varón de 69 años de edad, con aumento de volumen en región anterior cervical. Un nódulo frío es detectado en el lóbulo derecho tiroideo, se realiza una punción aspiración con aguja fina y se diagnostica carcinoma de glándula tiroides. El paciente es sometido a tiroidectomía total; la pieza operatoria revela un carcinoma medular de glándula tiroides confirmado por inmunohistoquímica.

Palabras clave.- Carcinoma medular tiroideo, inmunohistoquímica, cáncer tiroideo.

ABSTRACT

The medullary carcinoma of thyroid gland is an uncommon tumor. We present the case of a 69 year-old male, who only complained of enlargement of the anterior region of his neck. A cold nodule was found in his right thyroid lobule, therefore a fine needle aspiration was performed, and thyroid carcinoma was diagnosed. He underwent a total thyroidectomy. The surgical specimen revealed a medullary carcinoma confirmed by immunohistochemistry.

Key words.- *Thyroid medullary carcinoma, immunohistochemistry, thyroid cancer*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular tiroideo es una neoplasia derivada de las células parafoliculares ó células C, llamado también carcinoma sólido, carcinoma hialino ó carcinoma de células C ^[1-11]. Su incidencia es del 5 al 10% de los carcinomas. Existen dos formas de carcinoma medular: el esporádico y el familiar. El esporádico (no hereditario) se presenta en el 75% al 80% de los casos, afecta a individuos alrededor de los 45 años, tiende a ser unilateral ^[1,2,3].

El tipo familiar (hereditario) representa del 20 al 25% de los casos, afecta a individuos alrededor de los 35 años, tiende a ser multicéntrico y bilateral se presenta en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2) y se asocian con mutaciones en la línea germinal del protooncogén RET^[4,5].

Las mutaciones en RET se detectan en aproximadamente el 95% de las familias con MEN-2. Las mutaciones RET también se observan en los carcinomas tiroideos medulares no familiares (esporádicos) ^[1,4,5,6,7].

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 69 años de edad que consulta en el servicio de endocrinología de la Clínica de la Caja Petrolera de Salud (CPS) La Paz, por presentar cuadro clínico caracterizado por aumento de volumen de la región anterior del cuello con nódulo derecho de 3 años de evolución, no presenta dolor, ni existen estigmas hipertiroides.

Antecedentes patológicos: colecistectomía el 2001 por colecistitis crónica litiásica, (cálculo único). Papilomatosis laringea extirpada en 1995 con ronquera residual.

Al examen físico presenta signos vitales dentro de parámetros normales. A nivel cervical presenta aumento de volumen de la glándula tiroides a predominio del lóbulo derecho, no presenta adenopatías. Cardiopulmonar estable. Hemograma dentro de parámetros normales.

La primera ecografía de la región cervical del 6-1-2006 informa: "Lesiones nodulares en lóbulo derecho de etiología a determinar, asimismo presencia de pequeñas microcalcificaciones".

La centellografía tiroidea de la misma fecha indica: "glándula de situación normal, aumentada de volumen con aumento de la concentración del radiotrazador en tercio medio de lóbulo derecho correspondiente a nódulo palpable "nódulo caliente". La captación del lóbulo izquierdo se encuentra disminuida". **Ver fig.1.**

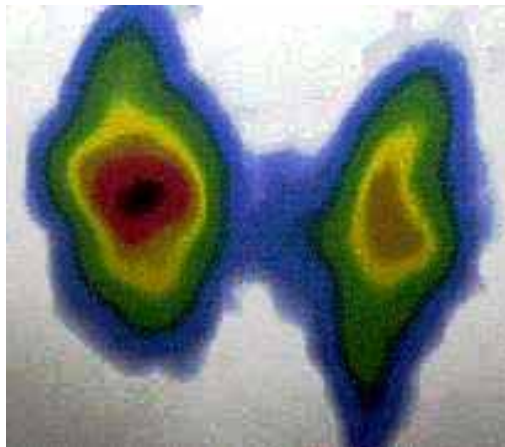


Fig. 1. Centellografía tiroidea con nódulo caliente en lóbulo derecho.

Con estos resultados el médico endocrinólogo plantea al paciente tratamiento quirúrgico. Sin embargo el paciente deja de asistir a su consulta regular. Regresa en fecha 8-1-2008, se realiza nueva gammagrafía tiroidea en la que se aprecia: "Situación conservada de la glándula con morfología, estructura y volumen alterados, debido a distribución heterogénea del radiotrazador en ambos lóbulos por presencia de nodulaciones fotogénicas (frías) ubicadas en polo superior e inferior del lóbulo derecho y disminución de volumen de lóbulo izquierdo con actividad disminuida, concluyéndose en: "Bocio multinodular con nódulos fríos en ambos lóbulos". **Ver fig.2.**

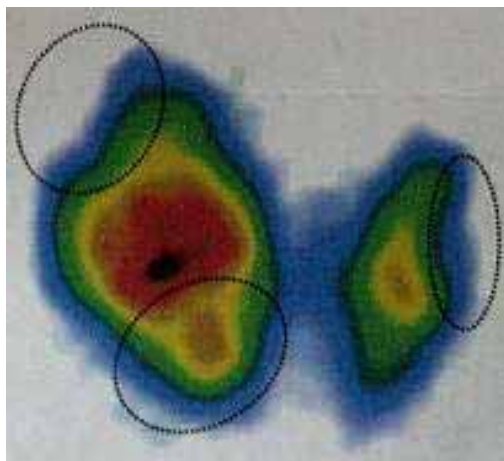


Fig. 2. Centellografía tiroidea con nódulos fríos.

El paciente no asiste a las consultas para valoración prequirúrgica hasta fecha 9-5-2008 en la que se efectúa ecografía que informa: "Bocio multinodular a predominio de lóbulo derecho". **Ver fig. 3.** El 26-5-2008 se pide valoración

quirúrgica con anteriores exámenes y se realiza una punción aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo derecho, antes de la intervención quirúrgica.

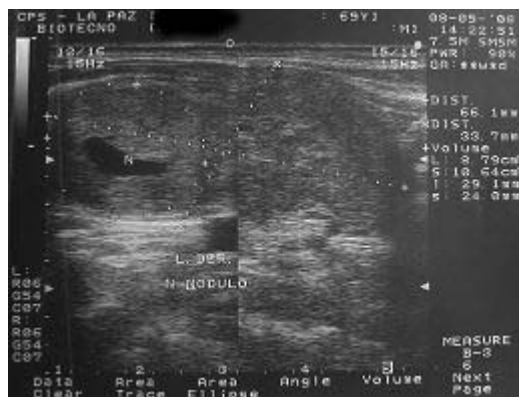


Fig. 3. Ecografía tiroidea.

El 2-6-2008, el examen citopatológico informa: PAAF de tiroides, Compatible con “carcinoma de glándula tiroides”.

El 12-6-2008 se solicita segunda opinión, realizándose segunda PAAF extrahospitalaria con examen citopatológico, mismos que informan: “Citología compatible con neoplasia papilar tiroidea”.

En fecha 7-9-2008 es internado en Clínica CPS La Paz y durante el examen físico se encuentra aumento de volumen de glándula tiroides a predominio de lóbulo derecho, móvil con la deglución y de consistencia semileñosa. Signos vitales estables, peso 76 kg., talla 1,68 mt.

Es intervenido quirúrgicamente el 8-9-2008 realizándose tiroidectomía total. La revisión patológica transoperatoria indica que se trata de una neoplasia maligna, carcinoma de glándula tiroides.

La pieza quirúrgica remitida para el examen histopatológico consistía en dos lóbulos tiroideos: A) Rotulado como lóbulo derecho: un fragmento de tejido tiroideo gris rojizo parcialmente encapsulado mide 6x4x3cm de tamaño, al corte masa tumoral de superficie amarillenta, nodular que reemplaza al tejido tiroideo. B) Rotulado como lóbulo izquierdo: un fragmento de glándula tiroides gris rojizo mide 4x3x1,2 cm. de tamaño, al corte presencia de nódulo gris amarillento bien delimitado encapsulado de superficie mucosoide de 1,2cm de diámetro.

A la microscopía se observa: A) Tumor maligno formado por células poligonales, algunas células de núcleos bizarros, dispuestas en nidos delimitados por tejido conectivo, en sectores sueltas, que infiltran difusamente la glándula tiroidea, mitosis atípicas, áreas de material eosinófilo amorfo. Vasos sanguíneos con

permeación neoplásica. Bordes de resección libres de lesión. En un sector glándula paratiroides preservada. B) Estructura de glándula tiroidea con folículos de diferente tamaño, revestidos de epitelio cúbico simple, algunos con dilatación quística, contenido coloidal. **Ver fig. 4.**

Diagnóstico histopatológico: A) Lóbulo derecho tiroideo: Carcinoma medular de glándula tiroides. Bordes de resección libres de lesión. Vasos sanguíneos con permeación neoplásica. B) Lóbulo izquierdo tiroideo. Bocio nodular coloide.

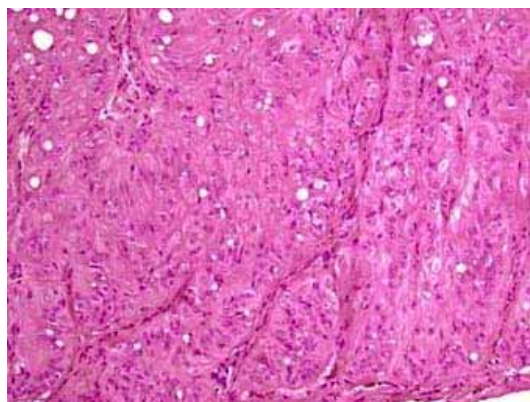


Fig. 4. Imagen histológica del carcinoma medular tiroideo.

El 30-09-2008 el examen de inmunohistoquímica realizado extrainstitucionalmente informa: fragmento de neoplasia tiroidea con patrón sólido con positividad para NSE (enolasa neuronal específica) y cromogranina.

Diagnóstico: Los hallazgos histológicos compatibles con carcinoma medular tiroideo. Confirmándose diagnóstico histopatológico de la Institución.

Es dado de alta en buenas condiciones generales con indicaciones de controles por consultorio externo. Desde el 1-10-2008 recibe tratamiento con levotiroxina 100mg/día.

Durante el postoperatorio se han realizado exámenes de seguimiento y control entre los que destacan los siguientes.

El 24-09-2008: TSH: 41,8uIU/mL, T₄F:0,58ng/dL indicando datos de hipotiroidismo. Calcio sérico: 9,4ng/dL., Fósforo sérico:2,6ng/dL.

El 28-09-2008 TSH:18,3uIU/mL . T₄F:1,3 ng/ dL. Calcio sérico: 8,3ng/dL. Fósforo sérico: 4,8ng/ dL. Glóbulos blancos y recuento diferencial normal. Hemoglobina y hematocrito normal.

El 26-11-2008 se realiza ultrasonografía de cuello que informa: "Ausencia quirúrgica total de glándula tiroides, resto de estructuras normales. Conclusión ultrasonográfica (US) cervical normal". **Ver figura 5.**



Fig. 5. Ecografía postoperatoria de control de región cervical.

Actualmente el paciente continúa controles periódicos por diferentes servicios.

DISCUSIÓN

El carcinoma medular de tiroides es una neoplasia poco frecuente en nuestro medio. Según un estudio de Ríos Dalenz et al, realizado en el Hospital N° 1 CNSS, Hospital de Clínicas y el Hospital Metodista de 432 casos de enfermedades tiroideas, el carcinoma se presentó en el 9,25% de los casos, el carcinoma medular ocupaba el cuarto lugar con 5% después del carcinoma papilar 52,5%, anaplásico 25% y el folicular 17,5% de tiroides^[8].

El presente caso se trata de un carcinoma medular de tipo esporádico, en el que no se encontraron signos de un síndrome paraneoplásico.

Los casos esporádicos generalmente se manifiestan como una masa en el cuello, algunas veces asociada con efectos locales como disfagia o ronquera. En la India, el carcinoma medular de tiroides se presenta con similar frecuencia entre hombres y mujeres; presentándose en los varones con una media de 49 años y en las mujeres con una media de 39 años^[9].

El carcinoma medular usualmente se localiza en la porción media y mitad superior de la glándula tiroides^[2,7,10]. En el presente caso el carcinoma ocupaba sólo el lóbulo derecho tiroideo en su totalidad.

Las neoplasias esporádicas tienden a originarse en un lóbulo; por el contrario la bilateralidad y multiplicidad son comunes en los casos familiares^[2,7,11,12].

Macroscópicamente se presenta como un tumor sólido, firme no encapsulado bien circunscrito, la superficie de corte es de color pálido grisáceo a tostado, excepcionalmente esta cubierta de una cápsula de tejido fibroso. Las lesiones grandes, a menudo, contienen áreas de necrosis y hemorragia y pueden extenderse a través de la cápsula tiroidea.^[2,7,11,12]

En el presente caso no se encontró necrosis ni hemorragia, pero si invasión vascular neoplásica.

Histológicamente el tumor esta formado por una proliferación sólida de células redondas y poligonales, separado por un estroma altamente vascularizado, colágeno hialinizado y amiloide^[2,7]. El depósito de amiloide puede ser abundante, a veces produce una reacción a cuerpo extraño. Los cuerpos de psamoma pueden estar presentes. Las células pueden ser de tipo plasmocitoide, células fusiformes, oncocíticas, escamoides, ó con núcleos bizarros.

Otras variantes son la oncocítica, papilar, células claras, células pequeñas neuroendocrinas^[2,4,13].

Citológicamente se observa un tumor altamente celular, con un patrón sincicial plasmocitoide, granular o fusiforme; ocasionalmente amiloide presente. En nuestro caso no se observó amiloide. En más del 50% se reconocen seudoinclusiones intranucleares igual que en el carcinoma papilar de tiroides. Hasta un 80% tienen algo de amiloide que aparece como un material denso con Papanicolaou^[5,12,14,15].

La hiperplasia de células C sería una lesión precursora del carcinoma medular^[1,15].

A la inmunohistoquímica, las células tumorales son reactivas a los marcadores epiteliales (keratinas), los marcadores panendócrinos (enolasa neuronal específica NSE, cromogranina A, B y C, secretogranina, sinaptofisina y péptidos opiodes)^{9,10,12}. El estudio inmunohistoquímico del caso fue reactivo a la cromogranina y a la enolasa neuronal específica (NSE).

Otros productos positivos son la somatostatina, adrenocorticotropina ACTH, calcitonina, hormona estimulante de los melanocitos, bombesina, péptido liberador de gastrina, histamina, glucagón, insulina. El carcinoma medular es negativo para la tiroglobulina^[3,12].

También se detectan receptores para hormonas esteroideas como la progesterona y los estrógenos^[16].

El diagnóstico diferencial se realiza con el carcinoma de células de Hürtle, con el carcinoma insular, con el carcinoma metastático neuroendocrino^[2,3].

Los factores de buen pronóstico son: la edad joven, sexo femenino, forma familiar, microcarcinoma. Entre los factores de mal pronóstico están: estadio avanzado, edad adulta, metástasis ganglionar cervical, sexo masculino, formas esporádicas, alta actividad mitótica, tipo histológico de células pequeñas, pérdida de los alelos de genes supresores tumorales ^[2,7].

Laboratorialmente se detecta niveles altos de calcitonina sérica y cromogranina, la detección de estos niveles y su seguimiento es útil para detectar recurrencias ^[10].

La neoplasia invade localmente y da metástasis a los ganglios cervicales, mediastínicos y órganos distantes como los pulmones, hígado y sistema esquelético ^[2,7].

El tratamiento primario es la cirugía con tiroidectomía total con linfadenectomía ganglionar cervical, la recurrencia local es del 35% en los pacientes. El paciente del presente caso no presentó adenopatías motivo por el que sólo fue sometido a tiroidectomía total.

Supervivencia a los 5 años es del 70 al 86% ^[2].

El tumor no responde particularmente a la yodoterapia, radioterapia, radiación externa o quimioterapia ^[17].

La búsqueda en parientes de niveles elevados de calcitonina o mutaciones en RET permite detectar precozmente la presencia de tumores en las familias. A los parientes de individuos con MEN-2 portadores de mutaciones de RET se les plantea la tiroidectomía profiláctica para evitar el desarrollo de carcinomas medulares, principal factor de riesgo de mal pronóstico en estas familias ^[4,18,19].

Algunas veces el único hallazgo histológico en la tiroides resecada de portadores asintomáticos es la presencia de hiperplasia de células C o pequeños carcinomas micromedulares < 1cm ^[20].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robbins S. Cotran R. Kumar V. Patología estructural y funcional, 7ma ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996:762-7.
2. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8va ed vol II New York: Mosby; 1996: 1306-8.
3. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yanq Q, et al. Long term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. Ann Surg 2007;246:815-21.

4. Eng CI. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2; International RET Mutation Consortium analysis. JAMA 1996;276:1575-9.
5. Marsh DJ, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 1996;44:1369-71.
6. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonel S, Tognarini I, Luzi E, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Orphanet J. Rare Dis 2006;14:1-45.
7. Disponible en: www.pathologyoutlines.com
8. Rios Dalenz J, Casablanca S, Soria M. Patología quirúrgica de las enfermedades de glándula tiroides. Patología 1986;24:35-43.
9. Desai SS, Sarkar S, Borges AM. A study of histopathological features of medullary carcinoma of the thyroid: Cases from a single institute in India. Indian J Cáncer 2005;42:25-9.
10. Perry a, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic c-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. Cancer 1996;77:750-6.
11. Atkinson B. Atlas de diagnóstico citopatológico. 2da ed. Elsevier. España. 2005 p 469-487.
12. Geddie WR, Bedard YC, Strawbridge HT. Medullary carcinoma of the thyroid in fine-needle aspiration biopsies. Am J Clin Pathol 1984;82(5):552-8.
13. Matias-Guiu X, La Gnette J, Puras-Gil AM, Rosai J. Metastatic neuroendocrine tumors to the thyroid gland mimicking medullary carcinoma; a pathologic and immunohistochemical study of six cases. Am J Surg Pathol 1997;21:754-62.
14. Koss L. Diagnostic cytology and its histopathologic basis, 3ra ed, vol II. Lippincott. Toronto; 1969:1036-7.
15. Rosai J, Carcangiu M, De Ballie R. Tumors of the thyroid gland AFIP. 2ed. Washington; 1992:31-5.
16. Colomer A, Martinez-Mas JV, Matias-Guiu X, Llorens A, Cabezas R, et al. Sex steroid hormone receptors in human medullary thyroid carcinoma. Mod Pathol 1996;9:68-72.
17. O'D. McGee J, Isaacson P, Wright N. Oxford Textbook of pathology. Oxford. Oxford University Press; 1992. Vol 2. 1958

18. Machens A .Early malignant progresión of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med 2003;349:1517-9.
19. Yip L. Multiple endocrine neoplasia type 2:evaluation of the genotype-phenotype relationship. Arch Surg 2003;138:409-11.
20. Sheikh HA, Tometsko M, Niehouse L, Aldeeb D, Swalaky P, Finkelstein S, et al. Molecular genotyping of medullary carcinoma can predict human recurrence: Am J Surg Pathol 2004;28(1):101-6.