

OCURRENCIA SIMULTÁNEA DE CARCINOMA TIROIDEO PAPILAR, FOLICULAR Y MEDULAR EN PACIENTE CON BOCIO RECIDIVANTE. Caso clínico

Yhajaira Zerpa de Miliani¹, Lilia Rosa Uzcategui¹, Nelson Miliani², Roald Gomez-Perez¹

Unidad de Endocrinología¹ y Unidad de Cirugía² del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Reportar el caso poco frecuente de una paciente de 49 años con bocio recidivante y presencia simultánea de tres tipos histológicos de cáncer tiroideo.

Caso clínico: Paciente femenina de 49 años de edad, con presencia de bocio recidivante. Sin historia de irradiación de cabeza o cuello, ni otros antecedentes personales o familiares de neoplasias endocrinas u otras. Se realizó tiroidectomía subtotal en el año 1986 por entidad benigna, sin terapia sustitutiva con L-tiroxina. Consultó por bocio deformante con sintomatología compresiva e hipotiroidismo bioquímico (TSH:50uUI/mL y T4L:0.03 ng/dL). La PAF reportó probable carcinoma papilar. El ultrasonido tiroideo (UST) mostró recidiva de bocio multinodular de 16,8 cc de volumen, con múltiples adenomegalias cervicales laterales izquierdas. Se realizó TAC de cuello y tórax apreciándose: lesión lobulada en el lóbulo izquierdo con extensión al mediastino antero lateral. La RX de tórax fue normal. Se realizó tiroidectomía total con disección radical modificada del lado izquierdo del cuello y de los niveles del II al VI. La histología postoperatoria mostró: a) tiroiditis de Hashimoto, b) carcinoma mixto: área folicular, áreas papilares y áreas sólidas en las cuales destaca material rojo Congo positivo característico de amiloide compatible con carcinoma medular, c) ganglios cervicales izquierdos con metástasis de carcinoma de tiroides predominantemente medular y folicular, con pequeñas papilas d) ganglio mediastinal con metástasis de carcinoma folicular de tiroides. Se indicó terapia ablativa con 200 mCi de I¹³¹. La determinación de calcitonina sérica fue de 1.282 pg/mL y el UST posquirúrgico mostró LOE vascularizado retroesternal y para medial izquierdo. Ante la persistencia tumoral se planificó nueva cervicotomía para completar disección ganglionar del nivel VII, con hallazgos histológicos de carcinoma medular. Se indicó levotiroxina y cumplieron 30 sesiones de radioterapia. Calcitonina post-radioterapia de 30 pg/mL, TSH:0.3 uUI/mL, T4L:1.8 y Tiroglobulina: 14 ng/dL,

Conclusiones: La ocurrencia simultánea de carcinoma tiroideo múltiple de origen histológico diferente en un mismo individuo es un fenómeno raro, se presenta un caso de cáncer papilar, folicular y medular simultáneos en un bocio recidivante

Palabras clave: Carcinoma papilar, carcinoma folicular y carcinoma medular.

ABSTRACT

Objectives: to report an unusual case of a 49 year old patient with recurrent goiter and the simultaneous presence of three types of histological thyroid cancer.

Clinical Case: A 49 year old female patient, with the presence of recurrent goiter. There was no history of head or neck irradiation, nor a family or personal history of endocrine neoplasia or others. A subtotal thyroidectomy was performed in 1986 for benign tumor, without medication of substitutive therapy with L-tiroxine. There was a recurrence of the goiter which was deformant with compressive symptoms and biochemical hypothyroidism (TSH:50uUI/mL and T4L:0.03 ng/dL), the fine needle aspiration biopsy reported possible papillary carcinoma. The thyroid ultrasound revealed a right thyroid lobe with volume greater than 16.8 cc, with multiple cervical lymph nodes to the left side with extensions to the lateral anterior mediastinum. The x-ray of the thorax was normal. A total thyroidectomy was performed with modified radical dissection to the left side of the neck of the levels II to VI. The histological results showed: a) Hashimoto thyroiditis, b) mixed carcinoma: follicular, papillary and solid areas with affinity for congo red dye which is characteristic of amyloid compatible with medullary carcinoma, c) left cervical lymph nodes with metastases of thyroid carcinoma predominantly medullary and follicular carcinoma and d) mediastinal lymph node metastases of follicular carcinoma of thyroid. Radioiodine therapy was performed with 200 mCi of I¹³¹. The serum calcitonin was 1282 pg/mL and post-surgical ultrasound of the thyroid showed vascularity and retroesternal LOE, since there was persistence of the tumor, a new cervicotomy was performed to complete the dissection of the lymph nodes from level VII, with histological findings of medullary carcinoma. Levothyroxine therapy was indicated and thirty sessions of radioactive therapy were completed, with levels of post-radioactive calcitonin of 30 pg/mL, TSH 0.3uUI/mL, T4L:1.8 ng/dL and Thyreoglobulin: 14 ng/dL.

Conclusions: The simultaneous occurrence of thyroid carcinoma with different histological types in the same individual is a very rare situation. We present a case of papillary, medullary, and follicular carcinoma, all simultaneous in a recurrent goiter.

Key words: Papillary carcinoma, medullary carcinoma, and follicular carcinoma.

Artículo recibido en Octubre 2006. Aceptado para publicación en: Diciembre 2006.

Dirigir correspondencia a : Dra. Lilia Uzcategui, uzcateguil@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer diferenciado del tiroides (CDT) varía desde 0,5 a 10 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en todo el mundo¹. Entre los factores de riesgo asociados al CDT se mencionan la radiación externa, el sexo femenino y la edad (niño y adulto)^{2,3}. Hasta un 30% de los cánceres papilares atendidos en la práctica quirúrgica son microcarcinomas³. La significancia biológica de estos pequeños tumores aun sigue en debate⁴, puesto que la incidencia del cáncer tiroideo oculto en autopsias es mucho mayor y podría oscilar entre un 3 a 36 %⁵.

El carcinoma medular de tiroides (CMT) que se origina de las células C parafoliculares representa un 3 – 10 % de todos los cáncer de tiroides, siendo un 75% de estos esporádicos y un 25 % asociado a la mutación del RET, protooncogén de las líneas germinales⁶.

El carcinoma de tiroides muestra un crecimiento multifocal en el 29 % de los casos^{6,7}. Sin embargo, la ocurrencia de cáncer de tiroides múltiple con origen histológico diferente en un mismo individuo es un evento sumamente raro⁸⁻¹². Hasta ahora, solo dos casos^{13,14} con la conjunción de los tres tipos de cáncer, han sido publicados. Se presenta el caso de un tercer paciente con ocurrencia simultánea de cáncer papilar, folicular y medular de tiroides, el cual se desarrolló en un bocio recidivante.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 49 años de edad, con presencia de bocio recidivante. Sin historia de irradiación de cabeza o cuello, ni otros antecedentes personales o familiares de neoplasias endocrinas u otras. Se realizó tiroidectomía subtotal en el año 1986 por entidad benigna (hiperplasia adenomatosa), no ameritó terapia sustitutiva con L-tiroxina. Las muestras en parafina no fueron disponibles para la comparación actual. En el año 2004 reingresa a la consulta, por presentar bocio recidivante, deformante con sintomatología compresiva e hipotiroidismo bioquímico (TSH:50uUI/mL y T4L:0.03 ng/dL), La punción con aguja fina (PAF) reportó probable carcinoma papilar. El ultrasonido tiroideo (UST) mostró recidiva de bocio multinodular de 16,8 cc de volumen, con múltiples adenomegalias cervicales laterales izquierdas. Se realizó TAC de cuello y tórax apreciándose: lesión lobulada en el lóbulo izquierdo con extensión al mediastino antero lateral. La Rx de tórax fue normal. Se realizó tiroidectomía total con disección radical modificada del lado izquierdo del cuello incluyendo los niveles del II al VI. La histología postoperatoria mostró a) tiroiditis de Hashimoto b) carcinoma mixto: área folicular (figura 1 y 2), áreas papilares (figura 3) y áreas sólidas en las

Ocurrencia simultánea de carcinoma tiroideo papilar, folicular y medular cuales destaca material rojo Congo positivo característico de amiloide compatible con carcinoma medular (figura 4). c) ganglios cervicales izquierdos con metástasis de carcinoma de tiroides predominantemente medular y folicular, con pequeñas papilas d) ganglio mediastinal con metástasis de carcinoma folicular de tiroides. Se indicó terapia ablativa con 200 mCi de I¹³¹. La determinación de calcitonina sérica fue de 1.282 pg/mL y el UST posquirúrgico mostró LOE vascularizado retroesternal y paramedial izquierdo, ante la persistencia tumoral se planificó nueva cervicotomía para completar disección ganglionar del nivel VII, con hallazgos histológicos de carcinoma medular. Se indicó L-tiroxina y cumplieron 30 sesiones de radioterapia, con calcitonina post-radioterapia de 30 pg/mL, TSH:0.3 uUI/mL, T4L:1.8 y Tiroglobulina: 14 ng/dL.

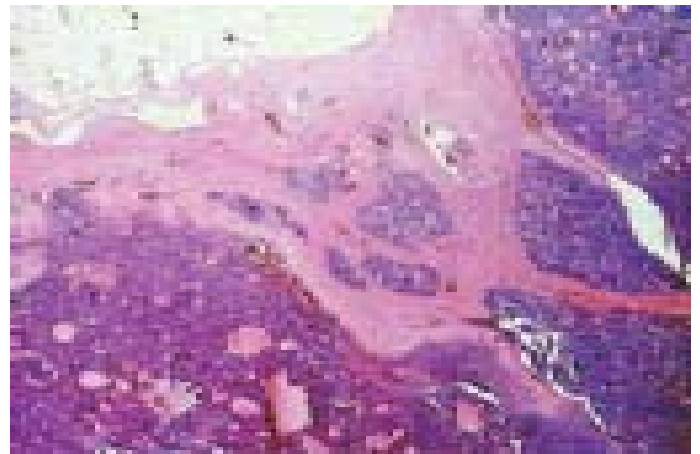


Fig. 1: Carcinoma Folicular con invasión a través de la capsula a tejido adiposo

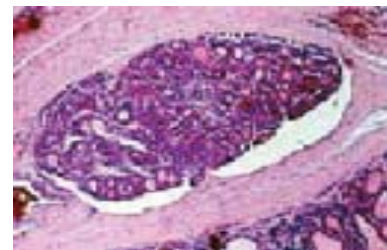


Fig. 2: Carcinoma folicular con infiltración a vaso sanguíneo.

DISCUSIÓN

La combinación de tres tipos diferentes de cáncer de tiroides ha sido reportado solo en dos oportunidades. En 1992 Gonzalez-Campora¹⁵ reportó un caso de una mujer de 27 años de edad con la combinación de un carcinoma folicular de 3 cm, un carcinoma medular de 0,4 cm y un microcarcinoma papilar. Cada uno de estos carcinomas estuvieron claramente separados uno de otro. Este hallazgo es bastante similar al reportado

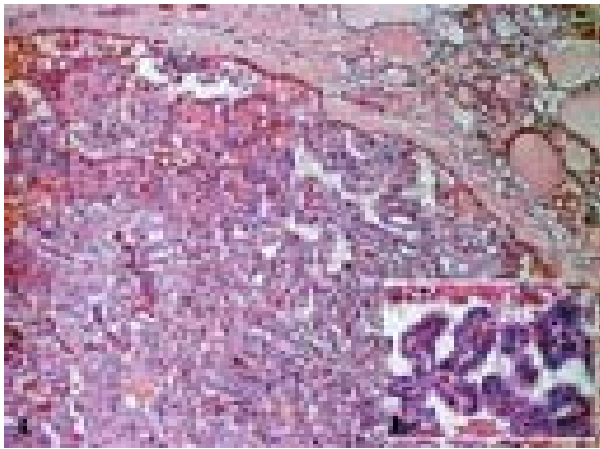


Fig. 3: Carcinoma papilar a) cáncer papilar encapsulado con crecimiento predominantemente papilar junto a folículos del bocio b) Típicas papilas con núcleos con apariencia de vidrio esmerilado.



Fig. 4: Carcinoma medular: infiltración de células tumorales con núcleos redondos entre folículos no neoplásicos del bocio.

por Kenko-Cupisti en el año 2005 quien al igual que nuestro caso encontró ocurrencia de tres tipos de cáncer de tiroides en un bocio recurrente¹³. Ambos casos presentaron una ubicación bien localizada de los tres tipos de cáncer en una misma glándula tiroides.

A diferencia de estos casos la coexistencia de varios grados de diferenciación en distintas áreas dentro de una misma glándula tiroides con cáncer es mucho más frecuente. Especialmente en áreas de deficiencia de yodo, los patrones de cáncer papilar de tiroides pueden sufrir alteraciones de diferenciación que simulan un patrón de carcinoma folicular en la mayor parte de los tumores. En consideración a lo anterior, se han descrito los tumores tiroideos con patrón histológico mixto. Un caso muy interesante fue el descrito por Parker y col¹⁶ en 1985: un hombre de 51 años con hallazgo de un tumor con patrón mixto de carcinoma medular, papilar, folicular y carcinoma indiferenciado en una glándula tiroides y diseminación linfática de los cuatro tipos de tumores a los nódulos linfáticos regionales.

Varios genes y alteraciones genéticas los cuales están involucrados en la tumorigénesis de cada tipo de

cáncer de tiroides ya han sido identificados. La activación somática de la mutación del oncogén RAS en el cáncer folicular¹⁷⁻¹⁸, los arreglos somáticos del RET/PTC así como las mutaciones TRK y BRAF en el cáncer papilar de tiroides¹⁸⁻¹⁹. La mutación representada por la pérdida de la función del p53 en el cáncer de tiroides inducido por radiación ya ha sido definida²⁰. La mutación del RET ha sido encontrada en casi la mayoría de los casos de carcinoma medular hereditario²³. Hasta hoy, no se conoce la mutación común que esta involucrada en la patogénesis de los tres tipos de tumor. Por ello la explicación más acertada para los hallazgos en nuestro paciente es solo coincidencia.

A diferencia del caso reportado por Kenko-Cupisti nuestra paciente no presentaba antecedentes personales de exposición a sustancias cancerígenas industriales ni estuvo sometida a procesos infecciosos que secundariamente generen inmunosupresión, otros autores también han asociado la aparición de pólipos adonomatosis nasales, neoplasias de colón y adenoma de células parafoliculares en animales de experimentación expuestos a sustancias tóxicas tipo hidracina así como isocianatos y alquilaminas los cuales son utilizados en la industria²¹⁻²². En nuestro caso la paciente fue portadora de bocio multinodular eufuncionante y procedente de un área endémica para bocio, estudios realizados en nuestra institución han demostrado que esta patología tiene una alta frecuencia de asociación con cáncer bien diferenciado predominantemente del tipo folicular²⁴.

El papel que tienen los fenómenos autoinmunes en la generación de bocio y en la asociación con cáncer de tiroides sigue siendo controversial, estudios clínicos e histopatológicos muestran aumento de la prevalencia de infiltración linfocítica en sujetos que viven en áreas endémicas de bocio, esto podría explicar la presencia de tiroiditis de Hashimoto en el caso presentado^{25,26}.

Nuestra paciente estuvo sometida a una resección parcial previa de la tiroides y se presentó nuevamente como un bocio recurrente, sobre esta situación enfatizamos en considerar la tiroidectomía total como opción de rutina en pacientes con bocios grandes para prevenir cambios histológicos asociados a malignidad y cirugías subsecuentes que aumentan el riesgo de parálisis del nervio recurrente o de hipoparatiroidismo permanente, como secuelas de reintervenciones de la glándula tiroides.

CONCLUSIÓN

La ocurrencia simultánea de carcinoma tiroideo múltiple de origen histológico diferente en un mismo individuo es un fenómeno raro, Nosotros presentamos

un caso de cáncer papilar, folicular y medular simultáneos en un bocio recidivante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Pub* 1992;120: 45-173.
2. Grebe SK, Hay ID Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.*1995 ;24: 761-801.
3. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996;83: 1674-1683.
4. Persanti M, Ezat S, Asa SL Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr Pathol* . 2003; 14: 183-191.
5. Naisr A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and pronostig review. *In vivo* 2000;14: 367-376.
6. Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH. The role of total thyroidectomy in the management of dif-ferantiated thyroid cancer. *Curr Opin Gen Surg* 1994;53-59.
7. Paessler M, Kreisel FH, LiVolsi VA, Akslen LA, Baloch ZW. Can we rely on pathologic parameters to define conservative treatmen of papillary thyroid carcinoma? *Inter J Surg Pathol* 2000;10: 267-272.
8. Tseleni-Balafota S, Grigoriakis SI, Alevisaki M, Karaikos C, Davaris P, Koutras DA Simultaneous occurrence of a medullary and a papillary thyroid carcinoma in the same patient. *Gen Diagn Pathol* 1997; 142: 371-374.
9. Meinhard M, Michailov I. Gleichzeitiges Vorhandensein von medullärem and papillärem Karzinom in demselben Schilddrüsenlappen. [Simultaneous occurrence of medullary and papillary carcinoma in the same thyroid lobe] *Zentralblatt Pathol* 1995; 140: 459-464.
10. Delajarte AS, Franc B, Sabatier P. Coexistence dans le meme lobe thyroidien d ún carcinome papillaire macrovesiculaire et d un micro-carcinome medullaire. [Coexistence in the same lobe of the thyroid of a macrofollicular papillary carcinoma and a medullary micro-carcinoma] *Annal Pathol* 1994 ; 14: 421-422.
11. Behrend M, von Wasielewski R, Brabant G Simultaneous medullary and papillary microcarcinoma of thyroid in a patient with secondary hyperparathyroidism. *Endocr Pathol* 2002;13: 65-73.
12. Lax SF, Beham A, Kronberger-Schönecker D, Langsteger W, Denk H Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland-mixed or collision tumor? Clinicopathological analysis of therr cases. *Virchows Arch* 1994;24: 441-447.
13. Kenko C, U Ramp R, Donner A W, Krausch M, Eisenberger CF, and Kanoefel WT. Synchronous Ocurrente of follicular, papillary and medullary thyroid carcinoma in recurrent goiter. *Endocrine Journal* 2005;52:281-285.
14. Gonzalez-Campora R, Lopez-Garrido J, Martin-Lacave I, Miralles-Sanchez EJ, Villar JL Concurrence of a symptomatic encapsulated follicular carcinoma, an occult papillary carcinoma and a medullary carcinoma in the same patient. *Histopathology* 1992; 21: 380-382.
15. Parker LN, Kollin J, Wu SY, Rypins EB, Juler GL Carcinoma of the thyroid with a mixed medulary, papillary, follicular, and undifferentiated pattern. *Arch Int Med*1985;145: 1507-1509.
16. Vasko V, Ferrand M. Di Cristofaro J, Carayon P, Henry JF, de Micco C .Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2745-2752.
17. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Maximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simoes M BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopatho-genesis of PTC. *Oncogene* 2003;17: 4578-4580.
18. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2002;13: 3-16
19. Tallini G Molecular pathobiology og thyroid neoplasms. *Endocr Pathol* 2002; 13: 271-288.
20. Mulligan LM, Kwok JB, Healy CS, ElSdon MJ, Eng C, Garden E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L, Poder MS, Telenius H, Tunnacliffe A, Ponder BAJ. Germ-line mutations of the RET-Proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2a (MEN 2A). *Nature* 1993;363: 458-460.
21. Vineis P, Pirastu R Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 346-355.
22. Bolt HM. Genotoxicity-threshoold or not? Introdution of cases of industrial chemicals. *Toxicol Lett* 2003; 140-1: 43-51.
23. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA Jr. Mutations in the RET-Proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2: 851-856.
24. Ramírez Irene y Lilia Uzcatogui. Bociomultinodular eufuncionante hallazgos histopatológicos IAHULA 1977-1997.VII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, Maracaibo 1999.
25. Montesinos, Manuel y Col. "Características clínico quirúrgicas de la tiroiditis de Hashimoto y su relación con el carcinoma de tiroides". *Revista Argentina de Cirugía.* 1992. 62: 206 209.
26. *Wirtschaftler, A; Schmidt r, RosenD, Kundu N, Santoro M, Fusco Alfredo, Multhaupt H, ed al.* Expression of the RET/ PTC Fusion Gene as a Marker for Papillary Carcinoma in Hashimoto's Thyroiditis. *Laryngoscope* 1997;.107:95-100.

Ocurrencia simultánea de carcinoma tiroideo papilar, folicular y medular