

Carcinoma papilar y medular de tiroides simultáneo

G Mauricio Morales Cadena,¹ Lourdes Liliana Tapia Álvarez,² Fernando González Juárez,² Alejandra Zárate Osorno,³ David Díaz Villanueva⁴

Resumen

Aunque el carcinoma de la glándula tiroides es una enfermedad común, la manifestación simultánea de carcinoma papilar y medular es poco frecuente. Se desconoce la causa de esta asociación; sin embargo, existen algunas teorías para explicar la aparición sincrónica de estas dos neoplasias de distinto origen embrionario e histológico. En la bibliografía mundial se han reportado menos de 30 casos de carcinoma papilar y medular de tiroides simultáneo, por lo que su diagnóstico y tratamiento es motivo de controversia. Se comunica el caso de un paciente del sexo masculino de 70 años de edad, sin antecedentes personales o familiares de importancia, con aumento progresivo del volumen del triángulo carotídeo derecho (6 x 5 cm), de cinco meses de evolución. Por medio de ultrasonido se identificó una imagen hipoechoica compatible con adenomegalia nivel IV y tiroides normal. La biopsia por aspiración con aguja fina permitió establecer el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides, por lo que se realizó tiroidectomía total con disección radical modificada del lado derecho del cuello y nivel ganglionar VI. En el reporte de patología se indicó carcinoma medular de tiroides oculto de 2 mm y microcarcinoma papilar con patrón folicular; ambos en el lóbulo derecho, y un ganglio linfático con metástasis compuesta de carcinoma de tiroides con infiltración a tejidos peritiroideos. Hasta donde los autores tienen conocimiento, éste es el segundo caso de carcinoma de tiroides papilar y medular simultáneo reportado en Latinoamérica; este tumor, además, tuvo una presentación atípica con adenomegalia cervical, sin aumento de volumen de la glándula tiroides.

Abstract

Although carcinoma of thyroid gland is a common entity, the simultaneous presentation of papillary and medullary thyroid cancer is rare in the same patient. The cause of this unusual association is unknown, but there are several theories about the synchronous presentation of both carcinomas of different histological and embryological origin. There are less than 30 reports in the English medical literature of concurrent occurrence of both papillary and medullary thyroid cancer in the same thyroid gland, for this reason the diagnosis and treatment is controversial. We described the case of a 70-year-old man without family history of endocrine disorders or outstanding medical records; with a right cervical mass of 6 x 5 cm of slowly progressive growth for five months. The ultrasonography (USG) showed a hypoechoic cervical image consistent in a level IV lymph node and thyroid gland with normal characteristics. A single fine-needle aspiration biopsy of the right lobe nodule revealed the diagnosis of papillary thyroid cancer. Total thyroidectomy plus right modified radical neck dissection and central compartment lymph node neck dissection (level VI) were performed. The pathology results reported medullary thyroid carcinoma of 2 mm in the right lobe, papillary microcarcinoma with follicular differentiation in the right lobe and mixed lymph node metastasis, with perithyroid infiltration. This is the second case reported in Latin America of simultaneous papillary medullary thyroid cancer; beside this case had atypical presentation with a cervical mixed lymph node metastasis without growth of thyroid gland.

Palabras clave:

cáncer de tiroides, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar y medular simultáneo, carcinoma papilar y medular mixto, carcinoma papilar y medular concurrente, carcinoma papilar y medular sincrónico, carcinoma medular y diferenciado de tiroides, metástasis ganglionar de tiroides.

Key words:

thyroid cancer, medullary carcinoma, simultaneous papillary and medullary, mixed papillary medullary, concurrent papillary medullary, synchronous papillary medullary, medullary and differentiated thyroid cancer, mixed lymph node metastasis.

Introducción

La aparición simultánea de carcinoma papilar y carcinoma medular de tiroides es muy rara,¹ representa menos de 0.5% de todos los tumores tiroideos.² La combinación más frecuente de carcinoma medular con carcinoma diferenciado es con carcinoma papilar, la segunda más común es con carcinoma folicular.³

En la bibliografía latinoamericana se encuentran pocos casos de carcinoma simultáneo de tiroides. Zoroquiain y colaboradores reportaron en 2012 el caso del primer adulto con carcinoma mixto, con especímenes quirúrgicos y citología. Mediante biopsia por aspiración con aguja fina hallaron únicamente células medulares con cifras normales de calcitonina. La paciente, de 24 años de edad, tenía un nódulo en el lóbulo derecho de la glándula tiroides sin metástasis a ganglios linfáticos.⁴

La presentación simultánea de carcinoma medular y carcinoma diferenciado de la glándula tiroides es rara.¹ El carcinoma papilar es el tipo histológico más común de cáncer tiroideo, con una frecuencia mayor a 80%.⁵ Por su parte, el cáncer medular, derivado de células foliculares de la cresta neural, se observa en 3 a 5% de los casos de neoplasia maligna de tiroides. El carcinoma medular de tiroides puede aparecer de forma esporádica (75%) o familiar, asociado con neoplasia endocrina múltiple tipo 2.⁵

La clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud no incluye al carcinoma simultáneo como un subtipo especial de cáncer tiroideo, aunque se han reportado series de casos.³ De acuerdo con Dionigi y colaboradores, en 2007 se registraron en la bibliografía inglesa 22 casos de carcinoma papilar y medular de tiroides simultáneo.⁶

En una revisión de la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) que abarcó el periodo de 1988 a 2008, se encontraron 162 casos de cáncer medular y cáncer diferenciado de tiroides en un mismo paciente, de los cuales

en 84 había tumores sincrónicos tiroideos;¹ sin embargo, en esta cohorte se incluyeron otros tipos de carcinoma diferenciado además del papilar.

Existen teorías para explicar la asociación poco frecuente de estos dos tipos de cáncer tiroideo originados de diferentes líneas celulares.^{1,3} Una hipótesis plantea un estímulo neoplásico común, resultante en transformación maligna de las células C y foliculares de manera simultánea; por ejemplo, en estudios *in vitro*, la tirotropina estimula la proliferación de ambas células.^{1,7} También se han detectado en series de casos polimorfismos del protooncogén RET en pacientes con carcinoma medular no familiar y carcinoma diferenciado de tiroides.⁸ Se han identificado al menos 15 tipos de reestructuraciones somáticas del gen RET en el carcinoma papilar de tiroides, incluso antes de que se descubriera la asociación de éste con la neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Las mutaciones puntuales del gen RET en líneas germinales ocasionan neoplasia endocrina múltiple, mientras que las reestructuraciones somáticas del protooncogén ocurren en el carcinoma papilar.⁶ La mutación del gen RET es la alteración genética más común en el carcinoma medular de tiroides. Estas mutaciones son detectables en alrededor de 50% de los casos esporádicos. También se encuentran en 20 a 40% de los carcinomas papilares; en éstos hay translocaciones del RET y mutaciones puntuales de BRAF y RAS.⁵ Otra teoría sugiere el origen común a partir de una célula madre, y se basa en la existencia del cuerpo último branquial, ya que estas células, presentes durante el desarrollo embrionario, son reactivas a la tiroglobulina y a la calcitonina.^{3,7} Alternativamente, la teoría de la colisión sugiere que el carcinoma medular y el carcinoma diferenciado son dos tumores independientes localizados en la misma glándula tiroides por azar, debido a la elevada incidencia de carcinoma papilar.^{1,3}

Este artículo comunica un caso de carcinoma papilar y medular de tiroides simultáneo.

¹ Jefe del curso de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

² Residente de cuarto año de la especialidad de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

³ Jefe del servicio de Patología.

⁴ Médico adscrito al servicio de Patología. Hospital Español de México.

Correspondencia: Dr. G Mauricio Morales Cadena. Calderón de la Barca 359-103, colonia Polanco, CP 11560, México, DF. Correo electrónico: moralescadena@gmail.com

Recibido: marzo, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Morales-Cadena GM, Tapia-Álvarez LL, González-Juárez F, Zárate-Orsorio A, Díaz-Villanueva D. Carcinoma papilar y medular de tiroides simultáneo. *An Orl Mex* 2013;58:178-182.

Caso clínico

Paciente masculino de 70 años de edad, sin antecedentes personales o familiares de importancia, que acudió a consulta debido al progresivo aumento de volumen en el triángulo carotídeo y supraclavicular del lado derecho (6 x 5 cm, aproximadamente), no doloroso y de cinco meses de evolución, sin cambios cutáneos ni síntomas tiroideos. Mediante ultrasonido y tomografía de cuello se identificó adenomegalia nivel IV y tiroides normal. Se realizó biopsia por aspiración con aguja fina de la adenomegalia, que indicó carcinoma papilar de tiroides, por lo que se decidió efectuar tiroidectomía total con disección radical modificada de cuello derecha y disección central (Figuras 1 y 2).

Durante el procedimiento se corroboró una glándula tiroides de dimensiones normales. En el reporte de patología se identificó como microcarcinoma medular de tiroides de 2 mm

y microcarcinoma papilar con patrón folicular en el lóbulo derecho (Figura 3), dos glándulas paratiroides derechas sin alteraciones y un ganglio linfático de un total de 28 ganglios con metástasis de carcinoma medular de tiroides con infiltración a tejidos peritiroideos. Se realizaron estudios de extensión que resultaron negativos. Posteriormente, el servicio de Patología hizo una revisión de la biopsia por aspiración con aguja fina en la que se verificó la citología correspondiente a carcinoma medular y morfología tiroidea variada en adenomegalia (Figura 4). A los 30 días de la intervención, se administraron 150 millicuries de yodo radioactivo. Actualmente, el paciente no muestra indicios de recidiva.

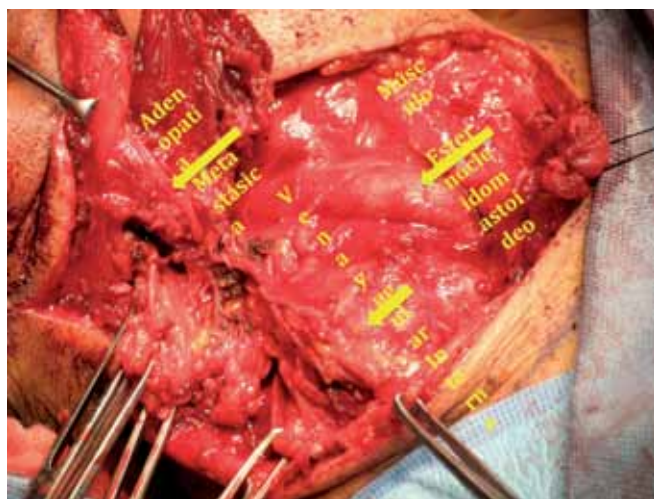


Figura 1. Adenopatía cervical metastásica derecha nivel IV.

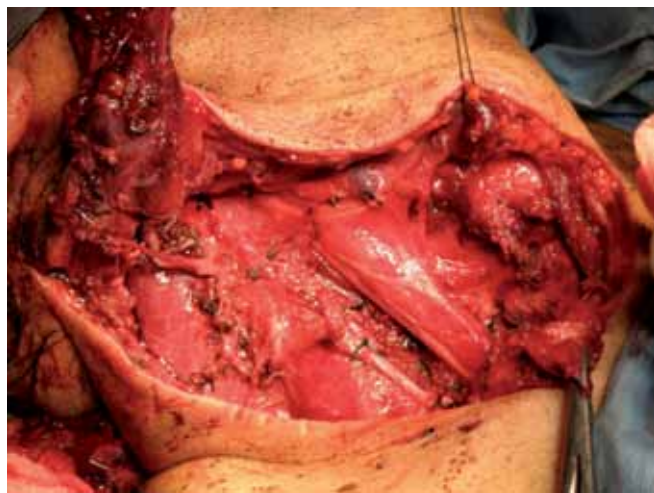


Figura 2. Disección radical modificada tipo III del lado derecho con disección central y tiroidectomía.

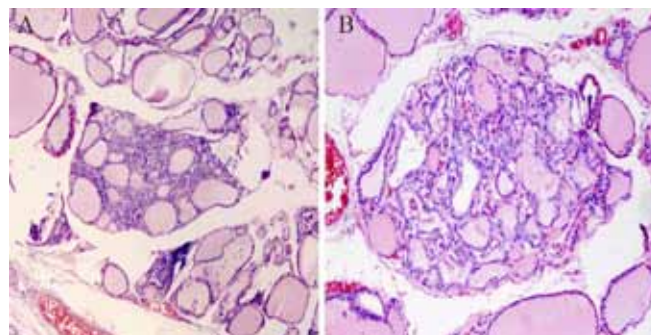


Figura 3. Glándula tiroides que mostró dos estirpes tumorales simultáneas: A) microcarcinoma medular de tiroides (hematoxilina y eosina 40X); B) microcarcinoma papilar de tiroides con patrón folicular (hematoxilina y eosina 100X).

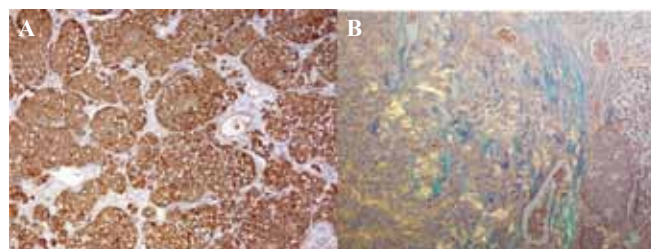


Figura 4. Productos de adenomegalia cervical que demuestran: A) carcinoma medular de tiroides metastásico (inmunotinción para calcitonina 40X); B) depósito de amiloide en carcinoma medular de tiroides metastásico (rojo congo con luz polarizada 100X).

Discusión

Se ha observado relación de la neoplasia simultánea de tiroides con la enfermedad de Graves, tiroiditis y neoplasia endocrina múltiple tipo 2, ya que se manifiesta incluso años después del diagnóstico;³ sin embargo, en este caso se descartaron estas comorbilidades, los antecedentes familiares o enfermedad endocrina.

Desde que se describió al carcinoma medular de tiroides en 1959 como un tipo histológico distinto del carcinoma tiroideo, no existe tratamiento sistémico específico y tiene la mayor tasa de recurrencia y mortalidad comparado con el carcinoma papilar de tiroides.⁶ Los pacientes con carcinoma medular y carcinoma diferenciado de tiroides parecen ser diagnosticados de manera más temprana en el desarrollo tumoral que en el medular aislado, y casi siempre tienen mejor pronóstico, por lo que este padecimiento probablemente representa un tumor primario con un hallazgo incidental de una segunda malignidad.¹ Se ha demostrado que el carcinoma simultáneo es consistentemente de menor tamaño que el no simultáneo papilar o medular.⁹ También, el carcinoma diferenciado-carcinoma medular muestra menor frecuencia de extensión extratiroidea y metástasis distantes, así como aumento significativo de la supervivencia.¹

La edad promedio al momento del diagnóstico del carcinoma simultáneo es de 55.2 años, mientras que para el carcinoma medular aislado es de 44.3 años.⁹

El paciente cuyo caso se comunica estaba fuera de los límites de edad para la aparición del carcinoma medular, papilar o simultáneo, ya que tenía 70 años, por tanto, se considera que el carcinoma papilar oculto, especialmente el microcarcinoma, con frecuencia se encuentra en la autopsia en la población general, y su incidencia va incrementándose con el envejecimiento, por lo que el microcarcinoma papilar pudo haber sido un hallazgo en este paciente. El carcinoma medular y papilar en la misma glándula, con metástasis a ganglios, es clínicamente poco frecuente.¹⁰ A diferencia del carcinoma papilar, el carcinoma simultáneo de tiroides no predomina en ningún sexo.¹

Según lo reportado en la bibliografía, más de 40% de los pacientes con carcinoma medular de tiroides tienen metástasis ganglionares (estadio III o IV) al momento del diagnóstico, aunque la presentación más común es con aumento de volumen de la glándula tiroides.¹¹ Algunos autores indican que las metástasis ganglionares se vinculan con un descenso significativo en la supervivencia.¹¹ El carcinoma papilar de tiroides es un tumor multicéntrico y tiende a diseminarse a los ganglios linfáticos regionales en estadios tempranos de la enfermedad; de hecho, el carcinoma papilar se asocia con metástasis linfáticas cervicales en 30 a 90% de los pacientes.⁶ En la mayor parte de los casos de carcinoma simultáneo de tiroides, las metástasis a ganglios linfáticos se reportan al momento del diagnóstico; estas metástasis muestran varias características morfológicas, como poblaciones celulares tumorales puras o alternativamente componentes mixtos en el mismo ganglio linfático. Se han descrito metástasis distantes en el mediastino, el pulmón, el hígado y el hueso.²

En 18 pacientes de una serie de 27 casos de carcinoma medular y papilar sincrónicos, se demostraron metástasis a ganglios linfáticos; de éstos, 67% tuvo metástasis compuestas (con histología de carcinoma papilar y medular). En otra serie de casos de 16 pacientes, 13 sufrieron metástasis compuestas, que son comunes en el carcinoma simultáneo de tiroides.⁷

La biopsia por aspiración con aguja fina es uno de los estudios de elección para el diagnóstico de alteraciones tumorales de tiroides, pero debido a las características del carcinoma medular que simulan otros tumores, el diagnóstico es complejo. Los estudios inmunohistoquímicos confirman el origen parafolicular de este tumor. El papel de la citología por biopsia por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de neoplasias mixtas es limitado, pues tiene errores.² Algunos autores sugieren que esta coexistencia es una variante de carcinoma papilar medular mixto que debe buscarse intencionadamente en las tinciones rutinarias.³ De acuerdo con los resultados de una serie de 27 pacientes estudiados por Biscolla en 1994, y una serie de 10 pacientes coreanos con carcinoma simultáneo medular y papilar, la mayor parte eran carcinomas ocultos. En ambos casos se concluyó que la causa de esta inusual presentación era una exploración patológica exhaustiva.⁹

Otro auxiliar para el diagnóstico y factor pronóstico es la cuantificación de la calcitonina;¹¹ sin embargo, en este paciente no se aplicó este marcador prequirúrgico debido al diagnóstico inicial de carcinoma diferenciado. Por la dificultad del diagnóstico, en algunos pacientes se identifica primero el carcinoma diferenciado, mientras que en otros es el componente medular. Los pacientes que buscan atención médica por carcinoma tiroideo diferenciado más que por carcinoma medular tienen tumores más pequeños, por lo que el menor estadiaje se relaciona con la supervivencia de la manifestación simultánea.¹

Recientemente se propuso que el tratamiento del carcinoma tiroideo medular diferenciado es dictado por el componente medular² o, mejor dicho, es dirigido por el primer tumor identificado.¹ Al parecer, el carcinoma medular tiene mayor repercusión en la supervivencia que el carcinoma diferenciado,¹ aunque el tumor primario identificado frecuentemente es más grande y notorio, en estadio más avanzado que la segunda neoplasia.

Se recomienda la tiroidectomía total, la disección de ganglios linfáticos centrales y la terapia de reemplazo con hormona tiroidea.³ De acuerdo con la base de datos de SEER, los pacientes con carcinoma diferenciado-carcinoma medular tienen mayor probabilidad de ser tratados con cirugía, en particular con tiroidectomía, que las personas con cáncer medular de tiroides, y son más propensos a recibir radioisótopos.¹

Existe poca evidencia de la utilidad del yodo radioactivo para el tratamiento de los tumores mixtos, a pesar de su beneficio teórico, que puede extrapolarse, con base en la eficacia comprobada, al carcinoma diferenciado de tiroides.¹²

Como se comentó, se ha reportado sólo un caso en la bibliografía latinoamericana (Zoroquian y colaboradores, 2012); en él, la biopsia por aspiración con aguja fina mostró únicamente células medulares con concentraciones normales de calcitonina. La paciente, de 24 años de edad, tenía un nódulo en el lóbulo derecho de la glándula tiroides sin metástasis a los ganglios linfáticos,⁴ a diferencia del caso aquí comunicado.

Conclusiones

El carcinoma simultáneo medular y papilar de tiroides es un padecimiento poco frecuente. En la bibliografía en español no se encuentran reportes de esta manifestación atípica con metástasis a ganglios linfáticos, sin aumento de volumen de la glándula tiroides. El tratamiento de este paciente fue dirigido por el diagnóstico inicial establecido mediante biopsia por aspiración con aguja fina de carcinoma diferenciado de tiroides.

Referencias

1. Wong RL, Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Simultaneous medullary and differentiated thyroid cancer: A population-level analysis of an increasingly common entity. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2635-2642.
2. Nangue C, Bron L, Portmann L. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: Report of a case and review of the literature. *Head Neck Surg* 2009;968-974.
3. Meshikhes AN, Tingura M, Al-Saeed JY. Concurrent papillary and medullary thyroid carcinomas with mixed metastases to lymph nodes. *Saudi Med J* 2004;25:373-375.
4. Zoroquiain P, Torres J, Goñi I, Fernández L. True mixed medullary papillary carcinoma of the thyroid: a case report with low blood calcitonin levels. *Endocr Pathol* 2012;23:168-171.
5. Gul K, Ozdemir D, Ugras S. Coexistent familial non-multiple endocrine neoplasia medullary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma associated with RET polymorphism. *Am J Med Sci* 2010;340:1.
6. Dionigi G, Castano P, Bertolini V. Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: two case reports. *J Med Case Rep* 2007;1:133.
7. Seki T, Kameyama K, Hayashi H. Composite metastatic carcinoma in lymph nodes of patients with concurrent medullary and papillary thyroid carcinoma: A report of two cases. *Endocr Pathol* 2004;15:83-88.
8. Griffith C, Zhang S, Mukhopadhyay S. Synchronous metastatic medullary and papillary thyroid carcinomas in a patient with germline RET mutation: Case report, molecular analysis, and implications for pathogenesis. *Endocr Pathol* 2010;21:115-119.
9. Machens A, Dralle H. Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: A novel entity? *Ann Surg Oncol* 2012;19:37-44.
10. Siroco T, Yokoo N, Okamoto K. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid with lymph node metastases: Report of a case. *Surg Today* 2001;31:317-321.
11. Ríos A, Rodríguez JM, Febrero B. Valor pronóstico de las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas en el carcinoma medular de tiroides. *Med Clin* 2012;139:277-283.
12. Hasney CP, Amedee RG. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: A case report. *Laryngoscope* 2010;120:S153.