



Caso clínico

Acromegalia y carcinoma diferenciado de tiroides

Francisca del Carmen Mendoza-Hernández,* Antonio Segovia-Palomo,*
Germán Carrasco-Tobón,* Juan Antonio Peralta-Calcano,* Valentín Sánchez-Pedraza,*
Sara Arellano-Montaña*

Resumen

La presencia de cáncer tiroideo ha sido reportada en aproximadamente 4.8% de pacientes acromegálicos. La TSH desempeña un papel trascendental en la patogénesis del carcinoma tiroideo, adicionalmente se postula la asociación de estas dos patologías con otros factores como: IGF-I, IGF-II, EGF, Erb-B2, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)/SF, IR, IGF-I-R y VEGF. En este artículo se comenta el caso de dos pacientes con diagnóstico de acromegalia en quienes se demostró la existencia de un nódulo tiroideo y finalmente se concluyó el diagnóstico de carcinoma papilar tiroideo en ambos casos.

Palabras clave: Acromegalia, carcinoma tiroideo.

Abstract

The presence of thyroid cancer has been reported in 4.8% of acromegalic patients. TSH is important in thyroid carcinoma pathogenesis; nevertheless there are more factors involved such as IGF-I, IGF-II, EGF, Erb-B2, hepatocyte growth factor (HGF) / SF, IR, IGF-IR, VEGF. We report two patients with acromegaly who were found to have thyroid nodules that turned out to be papillary carcinoma.

Key words: Acromegaly, thyroid carcinoma.

Introducción

Los avances registrados a nivel de biología molecular han incrementado los conocimientos relacionados con la presencia de rearreglos y mutaciones asociados al carcinoma tiroideo, adicionalmente múltiples factores de crecimiento se han postulado como potenciadores de estas alteraciones. La asociación de la tirotropina (TSH) es de especial importancia, su desempeño ha sido efectivamente demostrado en la proliferación de la célula tiroidea y su asociación con la somatomedina, además del complejo somatomedina/insulina como facilitadores de esta respuesta celular anómala.

En el contexto de la acromegalia es conocida la sobreexpresión de estos y otros factores de crecimiento; así mismo, se ha postulado su asociación con la tumorigénesis y comportamiento tumoral tiroideo. Presentamos el caso

de dos pacientes con diagnóstico establecido de acromegalia acompañada de actividad clínica y presencia de una nodulación tiroidea con diagnóstico final de carcinoma diferenciado de tiroides.

Descripción del caso

Caso clínico 1: Paciente de sexo femenino de 50 años de edad, originaria y residente del estado de Guerrero, dedicada a labores domésticas, escolaridad preparatoria. Sin antecedentes familiares oncológicos ni tiroideos; sin toxicomanías ni exposición a radiaciones. Fue diagnosticada de acromegalia 12 meses previos a esta consulta por presentar cuadro de cinco años de evolución caracterizado por artralgias, mialgias, fatiga crónica, crecimiento acral e hiperhidrosis; asociación con hipertensión arterial sistémica

* Servicio de Endocrinología Hospital General de México O.D.

Fecha de recepción: 10-Diciembre-2010

Fecha de aceptación: 05-Marzo-2011

diagnosticada tres años atrás (en tratamiento), así como glucosa alterada en ayuno. Se le realizó cirugía transesfenoidal hace 10 meses y radiocirugía hace cinco ante datos de actividad bioquímica.

El padecimiento tiroideo lo inició hace 3 años, se manifestó con tumoración en cara anterior de cuello, niega crecimiento rápido y dolor o síntomas compresivos. En presencia de tal cuadro clínico de hipotiroidismo, extrahospitalariamente se le inició levotiroxina 100 µg/día, misma que ingirió de forma intermitente y suspendió seis meses previos a esta consulta. Durante la valoración refirió estar asintomática.

Talla 1.52 m, peso 71 kg, IMC 30.73, TA 130/95 mmHg; fenotipo acromegálico, cuello con acantosis nigricans, glándula tiroides con nódulo dependiente de lóbulo izquierdo, móvil, indurado, indoloro y sin adenomegalias. Aparato cardiopulmonar sin compromiso; abdomen con abundante panículo adiposo. Crecimiento acral de extremidades y edema bímaleolar.

Bioquímicamente con: TSH 1.10 mUI/mL, T3 libre 3.16 pg/mL, T4 libre 1.04 µg/dL, T3 total 1.27 ng/mL, T4 total 7.06 µg/dL, TUP Take 33.8%, IGF-I: 571.0 ng/mL, GH basal: 7.71 ng/mL, GH postcarga oral de 75 g de glucosa anhidra: 6.48 ng/mL. Glucosa: 108 mg/dL, glucosa postcarga oral de 75 g de glucosa anhidra: 138 mg/dL. Ecografía tiroidea reportó hallazgos compatibles con nódulos tiroideos complejos, componente sólido y quístico, el mayor de 26 x 22 mm de diámetro, predominio izquierdo, con flujo intranodular a la aplicación de Doppler color.

Se realizó biopsia tiroidea por aspiración con aguja fina (BAAF) y reporte citopatológico compatible con carcinoma papilar de tiroides (CPT). Se realizó tiroidectomía total con disección radical de cuello modificada; el informe histopatológico reportó un tumor de 3.1 x 2.8 cm concluyente de CPT clásico, sin tumor en bordes quirúrgicos y sin metástasis en 22 de 22 ganglios linfáticos del cuello. Glándula salival sin alteraciones.

Caso clínico 2: Paciente femenino de 26 años de edad, originaria y residente de Uruapan, Michoacán, dedicada a labores domésticas, escolaridad secundaria.

Menarca a los 15 años, ciclos irregulares (c/30-60 días x 5 días), nuligesta.

Sin antecedentes oncológicos familiares; niega tabaquismo y exposición a radiaciones. Antecedentes personales: Resección de fibroadenoma mamario derecho hace nueve años. Diabetes mellitus tipo 2 con diagnóstico de cinco años de antigüedad, en tratamiento con insulina NPH 30 unidades predesayuno y 30 unidades nocturnas, así como con insulina regular 20-10-20 unidades previo a los alimentos. Diagnóstico de acromegalia desde hace un año. Se realizó cirugía transesfenoidal en noviembre del

2008 y posteriormente se administró radioterapia (siete sesiones). En la actualidad se encuentra bioquímicamente activa y está en tratamiento con dosis de 0.5 mg semanales de cabergolina. Tiene además hipotiroidismo secundario en tratamiento con levotiroxina 75 µg/día.

Su padecimiento lo inició hace tres años al notar una tumoración en región tiroidea derecha, no dolorosa, de crecimiento lento y sin síntomas agregados.

En el examen físico presentó: Talla 1.60 m, peso 84.6 kg, IMC 31.5, estigmas clínicos de acromegalia activa, cuello con acantosis nigricans, glándula tiroides con nódulo dependiente de lóbulo derecho, aproximadamente de 3 cm de diámetro en la palpación, duro, no móvil, indoloro y sin adenopatías. Sistema cardiopulmonar sin compromiso, abdomen con incremento del panículo adiposo. Crecimiento acral y edema bímaleolar.

Bioquímicamente con: TSH 0.09 mUI/mL, T4 libre 0.76 ng/dL, T3 libre 4.57 pg/mL. GH basal: 21.2 ng/mL, GH postcarga oral de 75 g de glucosa anhidra: 15.3 ng/mL.

Gammagrama con Tc99: Nódulo hipocaptante en lóbulo tiroideo derecho.

Se realizó BAAF en donde reportó un CPT con cambios oxifílicos.

Se envió a cirugía para realizar tiroidectomía total y disección de compartimiento central; el reporte histopatológico final concluyó: CPT variante clásica, tumor de 2.5 x 2.5 cm con invasión capsular y vascular, tumor en bordes quirúrgicos, infiltra tejidos blandos e hiperplasia mixta de ganglios.

Discusión

La acromegalia es un trastorno endocrinológico caracterizado por hipersecreción sostenida de GH con elevación concomitante del factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-I), se asocia a mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular y al desarrollo de tumores tanto benignos como malignos. Se ha documentado el incremento (dos veces más) del riesgo para desarrollar cáncer colorrectal que para la población general. Los posibles mecanismos incluyen la elevación de los niveles circulantes de GH e IGF-I.¹ Se ha sugerido que la IGF-I juega un papel importante en el crecimiento tiroideo y la génesis del bocio. En algunas líneas celulares tiroideas de ratas, las concentraciones elevadas de IGF-I demuestran efectos mitogénicos con el consecuente incremento del tamaño de las células tiroideas. En ratones transgénicos donde se sobreexpresa IGF-I y su receptor (IGF-I-R), se ha demostrado crecimiento tiroideo a expensas del aumento en el lumen folicular. En humanos, se han reportado mayores concentraciones de IGF-I cuando existe bocio multinodular comparado con pacientes

sanos.² Aunque es bien conocido que la TSH es el factor de crecimiento más importante para cáncer diferenciado de tiroides, se ha reportado también tanto el papel fundamental como la presencia de varios receptores tirosincinasa incluyendo para IGF-I, factor de crecimiento epidérmico (EGF), Erb-B2 y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)/SF, que influyen en el comportamiento biológico de este tipo de cáncer.³ Algunas investigaciones han demostrado que las células del estroma son las productoras de IGF-I en el cáncer de tiroides, mientras que IGF-II se produce en los tirocitos malignos. Además, el receptor de insulina (IR) también está sobreexpresado en especímenes tisulares del cáncer de tiroides, presenta tendencia a desarrollar valores más altos en cánceres menos diferenciados y anaplásicos (5 a 7.4 veces más que con cánceres diferenciados). Esta sobreexpresión de IR conduce a un aumento en la formación de receptores híbridos de insulina/IGF-I (tres a cuatro veces más de lo normal), heterodímeros formados por un complejo de subunidades α y β de IR y subunidades α y β de IGF-I-R, que parecen tener mayor afinidad por IGF-I pero no por insulina, lo que sugiere un rol fundamental de estos híbridos en la patogénesis del cáncer tiroideo. Otro receptor sobreexpresado en algunos tumores (mama, pulmón, colon y tiroides) es el receptor de insulina isoforma A (IR-A) y dado que los tirocitos malignos adquieren la capacidad de secretar IGF-II, se activa un circuito autocrino en las células tiroideas que involucra al IGF-II y al IR-A.³

Cheung y Boyages⁴ analizaron la morfología del bocio en 37 pacientes con acromegalia activa o en remisión y examinaron el papel del IGF-I y la TSH en la patogénesis del mismo. Determinaron el volumen tiroideo (VT) y la morfología por ultrasonido (US) y los compararon con sujetos control. Nueve pacientes también fueron estudiados después de un año de tratamiento con octreótide. Este estudio mostró en sus resultados que, comparados con los sujetos control, el VT fue significativamente mayor ($p < 0.001$) y los niveles de IGF-I fueron más altos ($p < 0.001$) en individuos con acromegalia. Los pacientes con enfermedad activa tuvieron glándulas tiroideas más grandes ($p = 0.18$). La incidencia de bocio fue de 92%; en cuanto a tiroides nodulares o con ecogenicidad heterogénea, 73% la presentaron. Los sujetos con bocio nodular tenían mayor duración de la acromegalia que aquéllos con glándulas homogéneas ($p = 0.032$). El VT correlacionó con los niveles de IGF-I ($p = 0.002$) y fue inversamente proporcional a los niveles de TSH ($p = 0.032$). Los pacientes estudiados después del tratamiento durante un año con octreótide tuvieron una reducción en el VT de 32.6 ± 16.1 mL a 27.6 ± 17.0 mL ($p = 0.041$).⁴ De acuerdo a los resultados de este estudio y al realizado por Miyakawa y cols,⁵ la asociación entre bocio y TSH es menos definida; sin embargo, existe una relación inversa

entre el VT y los niveles de TSH. Estos hallazgos llevan a suponer que el desarrollo de bocio en pacientes acromegálicos ocurre independientemente de la TSH.⁴

Se ha evaluado la asociación y prevalencia de acromegalia y bocio en otros estudios, algunos han reportando un incremento en la frecuencia de carcinoma tiroideo en este grupo de pacientes; un estudio reciente mostró una incidencia de carcinoma tiroideo de 4.8%.⁶ Una de las alteraciones descritas en este grupo de pacientes es el aumento de la vascularidad tiroidea y también se ha identificado que tanto el tamaño tiroideo como la presencia de nódulos pueden estar asociados a la actividad y duración de la acromegalia.⁷ Ruchala M y cols⁸ evaluaron la incidencia de lesiones tiroideas, incluyendo cáncer tiroideo en pacientes acromegálicos; analizaron retrospectivamente los expedientes de 86 pacientes en quienes se realizó un US tiroideo y BAAF en los nódulos sólidos y mixtos, encontraron anomalías en la morfología tiroidea en 87.2% de los pacientes, 11.6% presentaron bocio difuso y 75.6% bocio nodular. Hubo cinco casos de carcinoma tiroideo (5.8%), tres de CPT y dos variantes foliculares de carcinoma papilar.⁸ Baris y cols² en un estudio de cohorte realizado en Suecia y Dinamarca evaluaron el riesgo de presentar cáncer en diferentes órganos en 1,634 pacientes acromegálicos y encontraron incrementado el riesgo a nivel del tubo digestivo, cerebro, tiroides, riñón y hueso. Se asoció al aumento en la actividad proliferativa y disminución en la actividad apoptótica de las células, relacionada con la elevación de los niveles circulantes de IGF-I. También reportaron cierta contribución de la radioterapia administrada al tumor hipofisario para desarrollar cáncer, sobre todo de cerebro y tiroides.² Por otro lado, Tita y colaboradores⁹ evaluaron retrospectivamente otra serie de 125 pacientes acromegálicos, realizaron BAAF y US tiroideo a quienes presentaban nódulos sólidos y mixtos mayores a 1 cm de diámetro, y midieron el nivel de IGF-I mediante análisis semicuantitativo por inmunohistoquímica en quienes se definió el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides. Documentaron anomalías en el funcionamiento tiroideo en ocho casos (6%), bocio difuso o nodular en 82% de los pacientes, se realizó tiroidectomía en 17 sujetos y el examen histológico reveló cáncer diferenciado de tiroides en siete de dichos pacientes. No se encontró asociación significativa entre los niveles de GH o IGF-I y la presencia de cáncer tiroideo. El análisis semicuantitativo de la expresión de IGF-I por inmunohistoquímica demostró mayor intensidad de señalización en los pacientes con cáncer tiroideo y acromegalia, que en los controles con cáncer tiroideo pero sin tumor hipofisario.⁹

También se ha estudiado la expresión del factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF) y del IGF-I-R

en diferentes tipos de tumores, en cuanto a este último se encontró en la mayoría de los cánceres tiroideos del adulto correlacionando además con el tamaño tumoral; algunos autores sugieren también que la presencia de este receptor está relacionada con un pronóstico favorable, puesto que se expresa en carcinomas diferenciados. Gydey y cols¹⁰ analizaron 29 glándulas tiroideas para determinar la expresión de IGF-I e IGF-I-R en pacientes con cáncer diferenciado (23 de tipo papilar y seis de tipo folicular) y correlacionaron la expresión de dichos factores con el crecimiento tumoral, metástasis y recurrencia. Detectaron IGF-I en 45% de los cánceres tiroideos, 39% en pacientes con CPT ($p = 0.032$) y en cuatro de los seis con carcinoma folicular de tiroides (CFT). Se detectó IGF-I-R en 43% de los tumores, 42% en CPT ($p = 0.030$) y en dos de los CFT. El tejido tiroideo sano no mostró positividad para IGF-I ni para IGF-I-R. No se encontró diferencia en la expresión de IGF-I entre tumores agresivos (invasivos, metastásicos, recurrentes o persistentes) y tumores intratiroides, $p = 0.94$. Sin embargo, la intensidad de la expresión de IGF-I-R fue significativamente mayor entre los tumores agresivos comparada con los tumores no invasivos, $p = 0.029$. Durante el seguimiento, seis tumores recurrieron, la mitad de ellos expresaron IGF-I. La sobrevida libre de enfermedad tendió a ser más corta en tumores que expresaron IGF-I, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.17$). Cinco tumores expresaron IGF-I-R, por lo que en teoría el riesgo de recurrencia fue mayor en estos tumores ($p = 0.05$). Los resultados de este estudio, aunque con limitaciones tales como ser un estudio retrospectivo y el pequeño tamaño de la muestra, confirman el importante papel de la expresión de IGF-I-R en la invasión, metástasis y recurrencia del cáncer tiroideo.¹⁰

No se ha definido si el carcinoma diferenciado de tiroides es más frecuente en pacientes acromegálicos que en el resto de la población; sin embargo, en la práctica clínica diaria es de vital importancia el diagnóstico oportuno de los nódulos tiroideos en esta población, situación que habitualmente no escapa de un simple examen físico de la glándula tiroides. Respecto a los mecanismos fisiopatológicos de esta asociación, varios estudios han descrito la interacción entre diversos factores de crecimiento y el desarrollo de nódulos tiroideos, sin embargo no parece haber diferencias entre éstos y los que se encuentran también en pacientes acromegálicos con carcinoma diferenciados de tiroides; aún son necesarios ensayos adicionales que apoyen más estos resultados. En suma, consideramos de especial interés investigar si estos cambios en la producción de factores de crecimiento se ven reflejados también por

cambios en sus concentraciones séricas, puesto que el reconocer cuáles son los niveles séricos de éstos implicaría nuevos abordajes terapéuticos y sería la base para nuevas líneas de investigación.

Bibliografía

1. Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 639-657.
2. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: A cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 395-400.
3. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R, Squatrito S, Vigneri R, Belfiore A. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol* 2001; 54: 121-125.
4. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly; an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 545-549.
5. Miyakawa M, Saji M, Tsushima T, Wakai K, Shizume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 69: 973-978.
6. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J* 2008; 55: 67-71.
7. Völzke H, Friedrich N, Schipf S, Haring R, Lüdemann J, Nauck M, Dörr M, Brabant G, Wallaschofski H. Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4039-4045.
8. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasko R, Sowinski J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30: 382-386.
9. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, Vigneri R, Uberti E, Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 161-167.
10. Gydey H, O'Neill T, Patel A, Bauer A, Tuttle M, Francis G. Differentiated thyroid carcinomas from children and adolescents express IGF-I and the IGF-I receptor (IGF-I-R). Cancers with the most intense IGF-I-R expression may be more aggressive. *Pediatr Res* 2004; 55: 709-715.

Correspondencia:

Dra. Francisca del Carmen Mendoza Hernández
Hospital General de México O.D. Unidad 404 B
Dr. Balmis, Colonia Doctores,
Deleg. Cuauhtémoc 06726 México, D.F.
Teléfonos: 5004-3851 y 5004-3852
E-mail: ikzhui_md@hotmail.com