

Carcinoma papilar y medular de tiroides simultáneo

Medullary carcinoma thyroid papillary and simultaneous

Caddie Laberiano-Fernández^{1,2,a}, José Somocurcio-Peralta^{2,b}

RESUMEN

El sincronismo del Carcinoma Papilar y Medular es infrecuente. No se sabe la etiología clara sobre esta patología. El pronóstico está dado por el Carcinoma Medular ya que este es el más agresivo. A continuación se presenta el caso de una paciente mujer de 76 años con Carcinoma Medular y focos de Carcinoma y microcarcinoma Papilar de Tiroides.

Palabras clave: Carcinoma medular, carcinoma papilar, neoplasia de tiroides. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

The timing of papillary carcinoma and Core is uncommon. Clear etiology of this disease is not known. The prognosis is given by the Medullary Carcinoma as this is the most aggressive. Then the case of a 76 year old woman with medullary carcinoma and foci of carcinoma and papillary thyroid microcarcinoma presents.

Keywords: Carcinoma, Medullary, Carcinoma, Papillary, Thyroid Neoplasms. (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

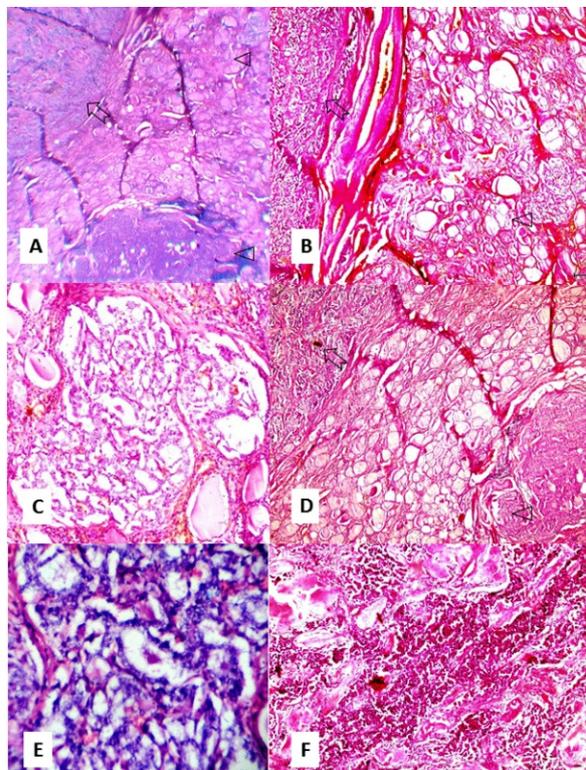
La presentación de ambos carcinomas de tiroides es rara⁽¹⁾. El cáncer papilar de tiroides es el tipo histológico más común, presentándose en más del 80 % de pacientes^(1,2). Sin embargo, el carcinoma medular se observa en el 5-8%. Los orígenes de ambos son diferentes: el primero de origen en el endodermo y el segundo con derivación neuroectodermal del cuarto arco branquial^(2,3).

El carcinoma medular suele aparecer en un contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), mientras los papilares son esporádicos, sin embargo se consideran algunos 4,5 factores de exposición tales como radiación, el sexo femenino y la edad. Presentación de ambos es en menos del 1% de tiroides maligna, teniendo diferentes patrones de presentación clínica^(6,7).

La literatura latinoamericanas se describe la presentación de caso por, Zoroquiain en el año 2012 en el que se reporta el caso de un adulto con carcinoma

mixto. El paciente tenía 24 años y no presentaba metástasis a ganglios⁽⁷⁾.

Figura N°01. Carcinoma Papilar. Carcinoma Medular. A. Vista Panorámica de la confluencia del Carcinoma Medular de Tiroides y el Carcinoma Papilar y Micropapilar. B. Carcinoma Medular y el Micropapilar. C. Detalle a mayor aumento del Carcinoma Micropapilar. D. Carcinoma Medular y Papilar. E. Detalle nuclear del Carcinoma Papilar: núcleos vacíos. F. Detalle del depósito de amiloide del Carcinoma Medular.



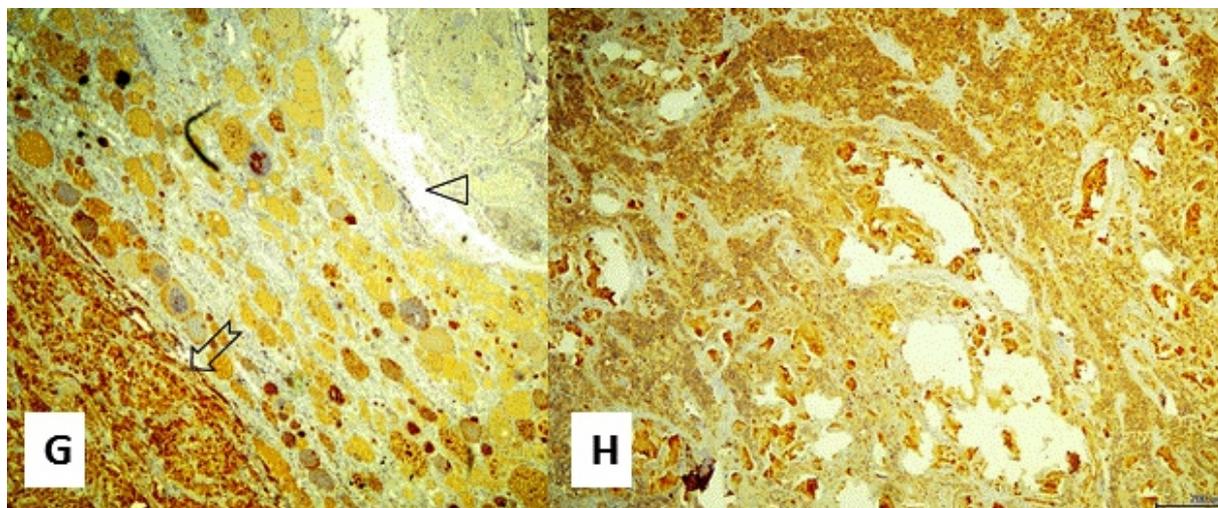
1. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.

2. Servicio de Anatomía Patológica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú.

a. Médico Residente de Anatomía Patológica.

b. Médico Patólogo.

Figura N°02. ◁ Carcinoma Papilar. ↗ Carcinoma Medular. Expresión de Calcitonina. G. Confluencia del Carcinoma Medular, claramente positivo y del Carcinoma Papilar cuya expresión es negativa. H. Vista a mayor aumento de la expresión de Calcitonina en el Carcinoma Medular.



Presentamos un caso de carcinoma papilar y medular de tiroides simultáneo, así como también una breve revisión bibliográfica.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 76 años, sin antecedentes patológicos familiares de importancia, es atendida en traumatología por eventos aislados. Presenta hipercolesterolemia desde hace algunos años. Acude al hospital por en agosto del 2013 por aumento de volumen cervical, sin masa definida. Niega disfagia o disfonía. Se indica examen ecográfico cuyos hallazgos son los siguientes:

Lóbulo tiroideo derecho de 44,5 mm, DAP: 16,6 mm DT: 15,2 mm. Aumentado en volumen con varias formaciones nodulares. Una de ellas heterogénea de aproximadamente 12,7 x 10 mm, a nivel del tercio medio de la misma presenta microcalcificaciones. Otra de mayor tamaño isoecoico de 15,5 x 11,2 mm a nivel del polo inferior.

Lóbulo tiroideo izquierdo de 42,2 m
DAP: 14,6 mm DT: 15,4 mm

Con varias formaciones nodulares una de ellas de mayor tamaño de 14.7 x 9.7 mm a nivel del polo inferior. Istmo de 3.2mm de espesor.

Se procede a BAAF del nódulo con microcalcificaciones del lóbulo derecho

Bocio a descartar neoplasia maligna

Resultado por citología: Compatible con carcinoma

medular de tiroides.

Los controles hormonales presentan T4 libre en 1,0,9 y TSH en 3,510 siendo en controles preoperatorios hasta 1,130 y 2,3 respectivamente. T3 libre de 2,96, paratohormona en 20,5, Anticuerpo antitiroglobulina menor a 20, calcitonina en 125, controles preoperatorios hasta 1.130 y 2.3 respectivamente. T3 libre de 2,96, paratohormona en 20,5, Anticuerpo antitiroglobulina menor a 20, calcitonina en 125, osteocalcitonina menor a 2, CEA en 10,9, anticuerpo antiperoxidasa mayor a 1000. Metanefrinas hasta 1,22. Se procede a realizar la cirugía: tirectomía total más disección ganglionar del grupo VI. Se encuentran adenopatías.

El espécimen es estudiado en anatomía patológica donde se encuentra lóbulo derecho de 3x2x1cm, lóbulo izquierdo de 3x1,8x1cm e istmo tiroideo de 1x1x0,7cm. A los cortes seriados se evidencia en lóbulo derecho, nódulo blanquecino de 1cm de diámetro localizado en polo superior, a 2 mm de la cápsula y área mixoide adyacente de 0,7cm. En el lóbulo izquierdo, nódulo parduzco de 1,5cm de diámetro, en polo inferior que colinda con cápsula, además envían disección ganglionar.

El examen histológico revela carcinoma medular de tiroides grado II, no encapsulado de 10mm, ubicado sobre lóbulo tiroideo, sin evidencia de embolia vascular. Microcarcinoma papilar de tiroides de variedad clásica, no encapsulado de 4 a 3 mm de distancia del cáncer medular. Ganglios libres de neoplasia. Calcitonina: ++.

DISCUSIÓN

El término carcinoma de tiroides medular-folicular es usado para describir las neoplasias con ambas características, es decir que son reactivas por algunas áreas a la calcitonina y otros péptidos neuroendocrinos (producidas por el carcinoma medular derivadas de las células^(3,7) C parafoliculares originadas el ultimobranquial de la cresta neural) y en otras a la tiroglobulina (producto de las células foliculares)^(5,8). La aparición simultánea es muy rara, siendo menos de 0,5% de todos los tumores tiroideos^(1,8).

Existen algunas teorías para explicar la asociación entre estos tipos de distintas líneas celulares:

Un estímulo neoplásico común, para ambos tipos celulares. Estudios in vitro la tirotropina estimula ambos tipos celulares de manera directa o indirecta^(1,4,6,9). El protooncogen RET es el receptor responsable de las vías de señalización para la proliferación celular, sobrevida, diferenciación, motilidad y quimiotaxis. RET es normalmente expresado por las células tiroideas C y la médula adrenal, ganglio simpático y riñones. Durante la embriogénesis pueden migrar a varias regiones del cuerpo⁽¹²⁾. Los polimorfismos del protooncogén RET se han presentado en carcinoma medular no familiar y en el carcinoma diferenciado^(1,2,9). La posible asociación de un polimorfismo no frente G691S en este protooncogen puede originarlo⁽¹³⁾.

Se presentan reestructuraciones del RET de aproximadamente 15 tipos en el carcinoma papilar de tiroides, siendo su mutación la alteración más común en carcinoma medular de tiroides^(1,5,7). Se asocia en 50% de los carcinomas medulares y hasta 40% en los papilares por los rearrreglos de los^(1,8) receptores de tirosina kinasa RET y NTRK1 que son los más característicos⁽⁴⁾.

Se encuentra la presencia de un gen en 10q11,2 tiene una herencia autosómica dominante casi completa penetrancia con variable expresividad en este gen. En los foliculares se describe susceptibilidad en el loci de los cromosomas 19p13,2, 1q21 y 2q21

Se observó en el mapeado al cromosoma 10q11.2 y la línea germinal de las mutaciones del RET que fueron causas primarias de MEN2A, MEN2B y FMTC⁽¹²⁾.

Sin embargo, también hay alteraciones de los genes BRAF y RAS. La patogénesis exacta no es del todo conocida. Algunos otros autores asumen que tanto el gen RET y BRAF están ambos implicados en la génesis de la neoplasia^(8,2). La asociación de otras alteraciones como la descrita por Miller y colaboradores quienes sugieren que el PI3K o RAS también estuvieran en relación a la transformación de células foliculares

tiroideas con potencial invasivo⁽¹⁾.

- a. Origen común de una célula madre sugiere que el último cuerpo branquial tiene células madre no comprometidas, diferenciadas en folicular y parafolicular⁽⁹⁾. Estas células están presentes durante el desarrollo embrionario son reactivas a la tiroglobulina y calcitonina⁽¹¹⁾. La inmunohistoquímica y coexpresión de hibridación in situ de calcitonina y tiroglobulina, en las células tumorales y el desarrollo de un tumor mixto ocasional con tiroglobulina positivo en un modelo transgénico murino para carcinoma medular fueron reportados^(1,3). Los estudios moleculares, evidencian que no derivan de la misma célula madre⁽³⁾.
- b. Teoría de la colisión: Ambas neoplasias se desarrollaron en simultáneo al azar^(1,9). Los tumores se encuentran mezclados o los componentes están separados⁽⁷⁾.

Existen otras teorías menos discutidas como la teoría del rehen, la cual propone que un folículo de células no neoplásicas son atrapadas en el carcinoma medular y prolifera vía factor de estimulación trópica. El microambiente del carcinoma medular de tiroides podría estimular la proliferación de las células foliculares atrapadas⁽³⁾.

Otros reportes sugieren que las células en un nido sólido pueden ser multipotenciales 3,5 y contribuir no sólo con la histogénesis de células C y las células foliculares sino también con la de los tumores tiroideos⁽³⁾.

Hay enfermedades relacionadas al desarrollo de ambas entidades, tales como tiroiditis, enfermedad de Graves o MEN2, sin embargo no es el caso de la paciente⁽¹⁾.

El carcinoma medular de tiroides está asociado en el 50% de los casos a mutaciones del gen RET de la línea germinal, lo cual diagnostica la forma heredada^(12,13).

El carcinoma medular de tiroides resulta siendo más agresivo en cuanto a tasa de recurrencia y mortalidad en comparación con el papilar. La presentación en sincronismo produce detecciones más tempranas que las del carcinoma medular por sí solo.

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. En la mayoría de los reportes encontrados los pacientes presentaron la enfermedad en el grupo etáreo esperado, incluso más jóvenes. La paciente del presente caso tiene 72 años, fuera de la edad para el rango de ambas entidades, al igual que el paciente presentado en el reporte de caso por Morales Cadena en México⁽¹⁾.

Según los estudios en series, muchos de los

microcarcinomas el microcarcinoma papilar puede permanecer oculto en los pacientes siendo un hallazgo incidental en la necropsia. En una de las series estudiadas se encontraron asociación de carcinoma medular con microcarcinoma papilar, entendiéndose por definición de microcarcinoma un tamaño menor o igual a 1 centímetro^(1,2).

En cuanto a la forma de presentación, la paciente del presente caso tuvo como única manifestación un aumento de volumen cervical sin masa definida al igual que los pacientes de los reportes de casos estudiados en los que no se presentó ni disfonía o problemas a la deglución, así como tampoco dolor.

El estudio ecográfico es de gran relevancia en el estudio del nódulo tiroideo. La paciente presenta formaciones nodulares múltiples bilaterales, con zonas heterogéneas así como también microcalcificaciones. El estudio realizado por Sanghee Lee y colaboradores muestra que la mayoría de los nódulos de carcinoma medular son homogéneos sin encontrarse mayor variabilidad entre las microcalcificaciones de los carcinomas papilares versus los medulares. El carcinoma medular de tiroides tiende a ser más grande y más quístico con márgenes circunscritos^(6,10).

El carcinoma medular y papilar en la misma glándula, con metástasis a ganglios, es clínicamente poco frecuente^(1,7).

Según lo reportado en la bibliografía, más de 40-60 % de los pacientes con carcinoma medular de tiroides tienen metástasis ganglionares, sobre todo si es mayor de 2cms. El carcinoma papilar es un tumor multicéntrico y tiende a diseminarse a ganglios regionales en estadios tempranos, siendo ganglios positivos en un 30 a 90% de los casos. 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)^(1,5).

Estas metástasis muestran varias características morfológicas, como poblaciones celulares tumorales puras o alternativamente componentes mixtos en el mismo ganglio linfático. Las metástasis regionales a ganglios linfáticos, se compusieron por focos medulares y papilares que mantuvieron un su perfil de inmunofenotipo⁽¹⁴⁾.

También se presenta metástasis a distancia a mediastino, pulmón, hígado y hueso. Sin embargo en el presente caso los ganglios no presentaron metástasis^(1,7).

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^(1,3). Los estudios inmunohistoquímicos confirman el origen parafolicular de este tumor dado que la citología por sí sola guía a errores diagnósticos. En nuestro caso sólo se concluyó con carcinoma medular de tiroides, no pudiéndose encontrar hallazgos citológicos de carcinoma papilar. Es por la naturaleza agresiva del carcinoma medular, se recomienda extender los exámenes de rutina a calcitonina y/o CEA cuando se evalúan los nódulos tiroideos^(1,3,9). La positividad en calcitonina y CEA con tiroglobulina negativa confirma el carcinoma medular de tiroides, mientras lo opuesto se da en el inmunofenotipo folicular⁽³⁾.

La cuantificación de la calcitonina es usada con fines pronósticos. Sin embargo si el carcinoma es pequeño los marcadores no serán útiles para la evaluación. La calcitonina debe ser medida de rutina en el estudio del nódulo tiroideo ya que facilita la detección de carcinoma medular no sospechado al momento del diagnóstico^(1,9).

El tratamiento es determinado por el componente medular ya que es el que tiene mayor repercusión en la supervivencia. Como en este caso, se procede a realizar la tiroidectomía total, la disección de ganglios linfáticos centrales y la terapia de reemplazo con hormona tiroidea. Existe poca evidencia de la utilidad del yodo radioactivo para el tratamiento de los tumores mixtos^(1,3).

En relación a lo preventivo, se comenta que el análisis genético por DNA facilita la identificación de los miembros de la familia con riesgo a quienes podrían realizársele una tiroidectomía profiláctica. Sin embargo se sabe que los pacientes con MTC esporádico puede tener un pronóstico menos favorable que los FMTC (familiares) y los MEN IIa⁽¹⁵⁾.

La coexistencia del carcinoma papilar y medular de tiroides ha llamado es rara y ha llamado la atención a muchos investigadores. Si bien es cierto existen factores genéticos y medioambientales comunes, no se ha logrado demostrar una causa única de su coexistencia. Por lo tanto, debemos considerarlos como lesiones concomitantes.

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. G Mauricio Morales Cadena, Lourdes Liliana Tapia Álvarez, Fernando González Juárez, Alejandra Zárate Osorno, David Díaz Villanueva. Carcinoma papilar y medular de tiroides simultáneo. Anales de

- otorrinolaringología mexicana. Vol. 58, Núm. 3, 2013.
2. Zaina Adnan, Eldad Arad, James Dana, Yaakov Shendler, Elzbieta Baron. Adnan et al. Simultaneous occurrence of medullary and papillary thyroid microcarcinomas: a case series and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2013, 7:26.
 3. Charlette Nangue, Luc Bron, Luc Portmann, Marco Volante, Hans- Beat Ris, Philippe Monnier, et al. Mixed medullary- papillary carcinoma of the thyroid: Report of a case and review of the literature. *Head and Neck*. 2009.
 4. Rosa Marina Melillo, Anna Maria Cirafici, Valentina De Falco, Marie Bellantoni, Gennaro Chiappetta, et al. The Oncogenic Activity of RET Point Mutants for Follicular Thyroid Cells May Account for the Occurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Patients Affected by Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *American Journal of Pathology*, Vol. 165, N° 2, August 2004.
 5. Gianlorenzo Dionigi, Patrizia Castano, Valentina Bertolini, Luigi Boni, Francesca Rovera, et al. Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: two case reports. *Journal of Medical Case Reports* 2007, 1:133.
 6. Kenko Cupisti, A. Raffel, U. Ramp, A. Wolf, A. Donner, M. Kraush, C.F. Eisenberger, W.T. Knoefel. Synchronous occurrence of a follicular, papillary and medullary Thyroid carcinoma in a recurrent Goiter. *Endocrine Journal* 2005, 52 (2), 281-285.
 7. Mehr Sadat Alavi, Negar Azarpira. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumor with lymph node metastasis: A case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:590.
 8. S Rossi , L Fugazzola , L De Pasquale, P Braidotti, V Cirello, P Beck-Peccoz, et al. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature. *Endocrine-Related Cancer* (2005) 12 281-289.
 9. Dongbin Ahn, Jin Ho Sohn and Ji Young Park. A Case of Concurrent Papillary and Medullary Thyroid Carcinomas Detected as Recurrent Medullary Carcinoma after Initial Surgery for Papillary Carcinoma. *J Korean Thyroid Assoc* 2013 May 6(1): 80-84.
 10. Sanghee Lee, Jung Hee Shin, Boo-Kyung Han, Eun Young Ko. Medullary Thyroid Carcinoma: Comparison With Papillary Thyroid Carcinoma and Application of Current Sonographic Criteria. *AJR*:194, April 2010.
 11. Pierpaolo Trimboli, Naim Nasrollah, Stefano Amendola, Fabio Rossi, Giovanni Ramacciato, et al. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer?. *Endocrine Journal* 2012, 59 (6), 503-508.
 12. Nikiforov Yuri. Diagnostic Pathology and molecular genetics o the thyroid. Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 250-270.
 13. S Rossi , L Fugazzola, L De Pasquale, P Braidotti, V Cirello, P Beck-Peccoz, S Bosari and A Bastagli Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature . *Endocrine-Related Cancer* (2005) 12 281-289.
 14. Abdul-Wahed N. Meshikhes, Mukund Tingura, Jamal Y. Al-Saeed. Concurrent papillary and medullary thyroid carcinomas with mixed metastases to lymph Nodes. *Saudi Med J* 2004; Vol. 25 (3): 373-375.
 15. Costanzo Mario, Marziani Alessia, Papa Vanessa, Arcerito Maria Concetta, Cannizzaro Matteo Angelo. Simultaneous medullary carcinoma and differentiated thyroid cáncer. *Ann. Ital.* 2010; 81: 357-360.

Correspondencia

Caddie Laberiano-Fernández

Correo: dra.laberiano.fer@gmail.com

Revisión de pares

Recibido: 17/09/2015

Aceptado: 12/12/2015