

Neoplasias del tiroides II: Diagnóstico y Tratamiento **Neoplasias of thyroid II: Diagnosis and Treatment**

Jesús E. Cong Rodríguez(1), Esther M. Estrada Espinosa(2), Andrés Morgado Pérez(3), Efrén López Rodríguez(4)

Resumen

Se presenta la II parte de un artículo de revisión sobre las Neoplasias de la Glándula Tiroidea en el que se evalúa el diagnóstico y tratamiento de los carcinomas anaplásicos o indiferenciados, los derivados de las células C o parafoliculares (Medulares) y los linfomas tiroideos. Se hace una breve reseña de cada uno de ellos señalándose que el carcinoma anaplásico constituye el 10% de los procesos malignos de esta glándula con un pronóstico desfavorable y de difícil tratamiento. El carcinoma medular supone, el 1 al 2% de éstas neoplasias y se asocia a otros procesos oncoproliferativos del sistema endocrino con una evolución sombría por la agresividad que muestran y refractividad al tratamiento impuesto. El linfoma tiroideo se presenta raramente y suele confundirse con el indiferenciado, pero dado su mejor pronóstico y tratamiento diferente, es importante realizar una correcta diferenciación entre ambas neoplasias.

Palabras clave: CARCINOMAS ANAPLASICOS/ diagnóstico, CARCINOMAS MEDULARES/ terapéutica, LINFOMAS TIROIDEOS/ tratamiento.

1. Especialista de 1er. Grado en Cirugía General, Profesor Asistente.
2. Especialista de 1er. Grado en Anatomía Patológica, Profesor Instructor.
3. Especialista de 1er. Grado en Cirugía General, Profesor Instructor.
4. Especialista de 1er. Grado en Medicina General Integral, Residente de Cirugía General.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas anaplásicos o indiferenciados, los de origen parafolicular y los linfomas tiroideos constituyen menos del 15% de todos los procesos malignos de la glándula tiroidea, los que presentan características clínicas y evolutivas diferentes, siendo de una agresividad y pronóstico desfavorable en comparación con los papilares y foliculares ya mencionados, en la revisión I sobre estas neoplasias. Estos procesos tumorales están íntimamente relacionados con las formaciones nodulares del tiroides por lo que al constituir un motivo de consulta frecuente en nuestro medio, se hace necesario conocer la conducta a seguir con las mismas, por lo que II parte abordaremos la evaluación clínica de las neoformaciones ya mencionadas en párrafos anteriores resaltando las bases para su diagnóstico y terapéutica, apoyados en la ultrasonografía, gammagrafía, BAAF y estudios hormonales que para este fin se realizan sobre el tiroides.

DESARROLLO

CARCINOMA ANAPLÁSICO.

Supone aproximadamente el 10% de todos los carcinomas tiroideos. Habitualmente se presenta en mayores de 50 años y es más frecuente en mujeres; es una lesión altamente maligna, invade con rapidez las estructuras adyacentes y se disemina por todo el cuerpo, conduciendo a la muerte en pocos meses¹.

Macroscópicamente se presenta como un tumor no encapsulado que se extiende a todo el tiroides distorsionando su forma. Su consistencia varía, siendo duro y pedregoso en algunas áreas y blando o friable en otras. Es frecuente su propagación a estructuras adyacentes tales como piel, músculo, nervio, vasos sanguíneos, laringe, traquea y esófago.

En el examen histológico, la lesión se compone de células atípicas que presentan numerosas mitosis y forman gran variedad de modelos. Suelen predominar las células fusiformes y las gigantes multinucleadas, aunque a veces son más pequeñas y se confunden con las de los linfosarcomas; según el tipo celular predominante serán clasificados en una de las tres formas referidas. Suelen estar

presentes grandes áreas de necrosis e infiltración polimorfonuclear. Si se identifican elementos de carcinomas papilares o foliculares la lesión puede provenir de aquellos¹, la variedad de células pequeñas se confunde histológicamente con el linfoma. Muchos autores consideran al hemangioendotelioma una variante de este carcinoma².

El *curso clínico* es rápido. Suele aparecer como un agrandamiento doloroso de una masa tiroidea presente durante varios años. La masa invade con rapidez las estructuras adyacentes causando disfonía, estridor respiratorio y dificultad a la deglución. La tumoración es grande y adherida a las estructuras vecinas, de consistencia dura y abollonada, aunque algunas áreas puedan ser blandas y fluctuantes. La piel que la recubre suele estar caliente. Los nódulos linfáticos regionales están agrandados y esto puede ser indicativo de que existen metástasis a distancia. La función tiroidea no suele verse afectada salvo que la invasión del parénquima tiroideo normal dé lugar a hipotiroidismo.

El *pronóstico* es infausto, la mayoría mueren a los pocos meses de su descubrimiento. No acumulan yodo por lo que la gammagrafía mostrará áreas frías. El diagnóstico mediante PAAF suele ser eficaz. A veces hay grandes dificultades para diferenciarlo del linfoma cuando se da la variedad de células pequeñas; por inmunohistoquímica, usando la técnica de inmunoperoxidasa pueden ser catalogados convenientemente, lo que es de gran importancia por el diferente pronóstico y tratamiento de ambas entidades¹.

CARCINOMA DE ORIGEN PARAFOLICULAR (CARCINOMA MEDULAR).

Supone el 1%-2% de los carcinomas tiroideos, aunque algunas series arrojan porcentajes mucho mayores³. Se presenta habitualmente por encima de los 40 años y significativamente lo hace más en mujeres que en hombres. Es más maligno que el carcinoma folicular, aunque mucho menos que el anaplásico. Invade rápidamente el tejido linfático intraglandular, extendiéndose a otras partes de la glándula y a los ganglios linfáticos regionales y peri capsulares, en este aspecto se asemeja al carcinoma papilar, pero a diferencia de él también se disemina vía hemática hacia pulmón, hueso e hígado.

Macroscópicamente es firme y no encapsulado. En el examen histológico, se compone de células que varían ampliamente en su morfología, redondas, poliédricas y fusiformes, pero no se observan pliegues papilares o foliculares. Pueden aparecer células indiferenciadas y exhibir mitosis de igual manera que el carcinoma anaplásico, pero a diferencia de este último no se aprecian necrosis ni infiltración polimorfonuclear. Hay abundante tejido conectivo hialino, por lo que es positiva la tinción de amiloide; aparte del plasmacitoma, este rasgo es exclusivo de esta neoplasia, aunque no es necesario su hallazgo para el diagnóstico. Existen variantes histológicas: agregados de células pequeñas, que semejan un modelo carcinoide, un tipo combinado folicular-medular, los que contienen melanina y mucina y variedades fusiformes³. Macroscópicamente o microscópicamente el carcinoma aparece en otras partes de la glándula. La histología de las metástasis es similar a la de la lesión primaria.

Clínicamente la primera manifestación suele ser como un nódulo duro tiroideo o un agrandamiento de los ganglios linfáticos de cuello y mediastino, hígado, pulmón y hueso. La lesión habitualmente se localiza en los dos tercios superiores de la glándula y aunque pueden aparecer como nódulos fríos, lo normal es que no sea así³⁻⁴. Tiene su origen en las células parafoliculares tiroideas y segrega calcitonina lo que permite su temprana detección y tratamiento. Puede aparecer de forma esporádica o familiar, la mayoría de los pacientes, el 78% y el 81% respectivamente, presentaban la forma esporádica en dos series amplias de este carcinoma⁵⁻⁶. La forma esporádica a menudo es unilateral, sin incidencia familiar y de aparición en la quinta y sexta décadas de la vida. La variedad familiar surge en personas jóvenes, habitualmente en la tercera década, al diagnóstico es poco probable que existan metástasis cervicales y tiene mejor pronóstico. Existe también una variante familiar no catalogada como MEN porque no se conocen en ella asociaciones con otras patologías⁷. El pronóstico en ambas formas, esporádica y familiar, viene determinado por la presencia o ausencia de metástasis y la edad (cuanto mayor sea el sujeto, peor se presentará). La supervivencia a los diez años viene a ser de dos tercios de los pacientes⁸.

A parte de los síntomas locales a que puede dar lugar, la secreción de serotonina y de ACTH pueden ocasionar un síndrome carcinoide o un síndrome de Cushing, respectivamente. Estas células pueden segregar también antígeno carcinoembrionario, dopa decarboxilasa, hormona estimulante de los

melanocitos, prostaglandinas, quininas y péptido intestinal vasoactivo, responsables de los ataques diarreicos que presentan un tercio de los pacientes³.

En la variedad familiar, hay clínica o evidencia analítica de hiperparatiroidismo y/o feocromocitoma. Es el denominado síndrome de Sipple, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, MEN 2A. El hiperparatiroidismo se debe a hiperplasia paratiroidea más que a adenoma. Los feocromocitomas son a menudo bilaterales y tienden a segregar epinefrina, de tal manera que la determinación de catecolaminas totales urinarias y el ácido vanilmandélico suele ser normal; así pues, será necesaria la determinación específica de epinefrina urinaria. Una variante del síndrome MEN 2A es aquella que además de presentar carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea, cursa también con ganglioneuromas, neuromas mucosos, hábito marfa-noide y facies típica, es el denominado MEN 2B³⁻⁴. Los tipos de carcinoma tiroideo, la distribución glandular que a menudo presentan y las diversas asociaciones con otras patologías, se exponen en la tabla IV⁹.

Para el diagnóstico deben realizarse mediciones basales de calcitonina. Esta hormona polipeptídica de 32 aminoácidos constituye el parámetro más útil de detección y seguimiento en estos pacientes. La mayoría de los pacientes que presentan la forma esporádica tienen altas concentraciones plasmáticas¹⁰ y, sin embargo, en la forma familiar no ocurre así¹¹. Para identificar a aquellos que presentan esta condición se emplean pruebas de provocación de secreción de dicha hormona: la infusión de calcio (2 mg/kg/por vía intravenosa) o pentagastrina (0,5 ug/kg/por vía intravenosa) o ambas a la vez. Parece ser que la pentagastrina es un agente provocador más eficaz³⁻¹². En los pacientes que se sospeche la existencia de un síndrome MEN 2A se debe investigar sistemáticamente la existencia de hiperparatiroidismo y de feocromocitoma; no solo en ellos sino también en todos sus familiares directos, aunque éstos sean muy niños. La PAAF nos revelará la histología típica. La radiografía de partes blandas puede evidenciar calcificaciones en cuello más densas que los cuerpos de psammona típicos del carcinoma papilar¹³. A veces, para localizar las metástasis es preciso la realización de angiografía hepática, métodos de imagen: tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) o caracterización selectiva venosa con nuestras sanguíneas para medir calcitonina a diversos niveles³.

En el tratamiento, la tiroidectomía total con ablación del tejido linfático regional es el procedimiento más conveniente; si tras ella se obtienen altos niveles de calcitonina puede estar indicada una segunda intervención. Si la yugular o el músculo esternocleidomastoideo están afectados, se hará también su resección. En aquellos pacientes con síndrome MEN 2A, el feocromocitoma debe ser extirpado en primer lugar por los problemas hipertensivos a que puede dar lugar. Se puede administrar en el período postoperatorio en un intento de destruir todas las células C malignas que puedan persistir, aunque se ha comprobado que su aplicación no aumenta la supervivencia ni disminuye las recurrencias¹⁴. Este isótopo no puede emplearse para tratar metástasis distantes o metástasis de ganglios linfáticos, dado que las células C por sí mismas no la captan, y en estos casos, sólo la cirugía, cuando es posible, o la radioterapia están indicadas¹⁵, ya que la quimioterapia, única o combinada, ha demostrado no ser eficaz³.

LINFOMA TIROIDEO.

Se presenta raramente, pero cuando lo hace puede confundirse con un carcinoma anaplásico, y dado que su pronóstico es mejor y su tratamiento diferente es importante pensar en esa variedad.

Es raro en personas menores de 40 años.

Macroscópicamente aparece como una tumoración grande, adherida en parte a las estructuras vecinas. La evaluación histopatológica del linfoma tiroideo revela células histiocíticas difusas o foliculares con tipos celulares centrocíticas y centroblasticas. Aunque la mayoría son de células B, pueden darse los otros tipos celulares; pero resulta muy difícil establecer una clasificación debido a la presencia de tiroiditis autoinmune en el tejido de fondo que da lugar a un pleomorfismo celular¹⁶. La tiroiditis de Hashimoto está casi siempre presente en el tiroides circundante y el riesgo relativo de padecer este proceso es 67 veces mayor para las personas portadoras de esta tiroiditis. En una amplia serie de 829 tiroiditis de Hashimoto solamente cuatro presentaron linfoma¹⁷.

El cuadro clínico típico es el agrandamiento de uno o de ambos lóbulos tiroideo, duro a la palpación, que crece con rapidez invadiendo las estructuras adyacentes, en un paciente con tiroiditis crónica o hipotiroidismo clínico; de hecho, las anomalías tiroideas son un hallazgo común en la mayoría de

los casos¹⁸. El tamaño suele ser tan grande que a menudo el médico se plantea la necesidad de descompresión quirúrgica para aliviar la disfagia, insuficiencia respiratoria y disfonía, pero ésta puede evitarse si se hace el diagnóstico a tiempo, ya que estos tumores son muy sensibles a la radioterapia¹⁶. El diagnóstico de elección se realiza con PAAF.

Es especialmente importante hacer la distinción entre carcinoma de células pequeñas y linfoma, pues este último se trata de una lesión curable, mientras que el primero presenta una evolución fatal en pocos meses. En la gammagrafía la tumoración suele aparecer como fría¹⁹⁻²⁰. Para establecer el estadio del linfoma, en ocasiones es necesario realizar técnicas de imagen (TAC, RMN), linfangiografía, examen de médula ósea y laparotomía¹⁶.

El tratamiento debe estar en relación con el estadio en el que se encuentre.

Si la lesión se circunscribe al tiroides, la ablación quirúrgica está entonces indicada, aunque en la mayoría de los casos el tratamiento fundamental se hará con altas dosis de radioterapia o pauta combinada de radioterapia y quimioterapia; el radioyodo no tiene ningún interés en este caso²¹. Son datos de peor pronóstico la extensión más allá de la glándula tiroidea, la afección de los ganglios linfáticos cervicales, la infiltración de las paredes de los vasos sanguíneos y la presencia de focos de necrosis.

ABSTRACT

The second part of a revision article is presented on the Neoplasms of the Thyroid Gland in which is evaluated the diagnosis and treatment of the carcinomas anaplastic or undifferentiated, the derived of the C or parafollicular cells (Medullary) and the thyroid lymphoma. A brief review is made of each one of them being pointed out that the carcinoma anaplastic constitutes 10% of the wicked processes of this gland with an unfavorable presage and difficult treatment. The medullary carcinoma supposes, the 1 or 2% of these neoplasms and it is associate to other processes malignant of the endocrine system with a somber evolution for the aggressiveness that they show and bad answer to the imposed treatment. The thyroid lymphoma is rarely presented and this carcinoma is confuse usually with the undifferentiated, but given its best presage and different treatment, are important to carry out a correct differentiation among both neoplasms.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. iuffrida D, Gharib. Anaplastic thyroid carcinoma:current diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2001;11(9):1083-9.
2. Krirsh K, Holzner JH, Kokoschka R, et al. Hemangioendothelioma of the thyroid gland: True endothelioma or anaplastic carcinoma? *Pathol Res Pract* 1999; 170:230-242.
3. Sizemore GW. Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland *Seminars in Oncology* 2002; 3, Vol 14:306-314.
4. Larsen PR, Ingbar SH. The Thyroid Gland. Malignant Neoplasms. En: Wilson JD, Foster DW, eds. *Willians, Textbook of Endocrinology* (8 th ed), Philadelphia: Saunders W.B, 1992; 467-487.
5. Saad MF, Ordóñez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1994; 63:319-342
6. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GM, et al, Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1995; 35:695-704.
7. Alsanea O, Clrak OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2001;13(1):44-51.
8. O'Doerty MJ,Coakly AJ. Drug Therapy alternative of thyroid cancer. *Drugs* 2001;55;6:801-812.
9. Cance WC, Wells SA. Multiple endocrine neoplasia type IIa. En: Ravitch MM, ed *Current Problems in Surgery*. Chicago: Year Book, 1995; V 22:7-56.
10. Sizemore GM, Carney JA, Heath H. Epidemiology of medullary carcinoma of the thyroi gland: A 5-year experience. *Surg Clin North Am* 2002;57:633-645.
11. Sizemore GW. Medullary carcinoma of the thyroid gland and the multiple endocrine neoplasia type 2syndrome. En: Spittel JA, ed. *Clinical Medicine*. Philadelphia: Harper-Row, 1992;8:1-19.
12. Henessy JF, Gray TK, Cooper CW, et al. Stimulation of thyrocalcitonin secretion by pentagastrin and calcium un two patients with medullary carcinoma and calcium in two patients with medullary carcinoma by the thyroid. *J Clin Endocrinol Metb* 1998;36:200-203.

13. McCaffrey TV. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2000;7(3):223-8.
14. Saad MF, Guido JJ, Samaan NA. Radioactive iodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;57:124-128.
15. Van Herle AJ. Tumores del tiroides en los adultos. En: Lavin N, ed. *Manual de Endocrinología y Metabolismo* (1 th ed), Barcelona: Salvat, 1998;453-463.
16. Oertel JE, Heffess CS. Lymphoma of the Thyroid and Related Disorders. *Seminars in Oncology* 1997; 14,3:333-342.
17. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312:601-604.
18. Burt AD, Kerr DJ, Brown IL, et al. Lymphoid and epithelial markers in small cell anaplastic thyroid tumors. *J Clin Pathol* 2002;38:893-896.
19. Hamburger JI, Miler JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1993; 99:685-693.
20. Larsen PR. Case records of the Massachusetts General Hospital Case 15-1987. *N Engl J Med* 1997;316:931-938.
21. Aozasa K, Inoue A, Tajima K, et al. Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 2001; 58:100-104