

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES METASTÁSICO A HÍGADO Y PULMÓN

PACIENTE ASINTOMÁTICA CON ENFERMEDAD ACTIVA

Pablo Daniel Cabal López*

Resumen

El carcinoma medular de tiroides es un tumor poco frecuente y con baja prevalencia, derivado de las células C parafoliculares secretoras de calcitonina. De comportamiento agresivo suele invadir ganglios linfáticos, tejido glandular adyacente y hacer metástasis a hueso, pulmón e hígado. Presentamos una paciente de 26 años con dicho tumor metastático a pulmón e hígado. A pesar del manejo quirúrgico y médico concomitante persiste con actividad de la enfermedad y niveles elevados de calcitonina. Llama la atención la escasa sintomatología.

Palabras clave: carcinoma medular, metástasis, tiroides, calcitonina, antígeno carcinoembrionario.

Abreviaturas: CMT, carcinoma medular de tiroides; NEM, neoplasia endocrina múltiple.

MEDULLARY CARCINOMA OF THE THYROID WITH LIVER AND LUNG METASTASES

AN ASSYMPTOMATIC PATIENT WITH AN ACTIVE DISEASE

Abstract

Medullary thyroid carcinoma is a rare malignancy with low prevalence. It arises from the parafollicular calcitonin-producing C-cells. It may have an aggressive course spreading to regional lymph nodes and glandular tissue and distant metastases may involve bone, lung and liver. Here, we present the case of a 26-year old female patient with such a malignancy with lung and liver metastases. Despite surgical and pharmacological management her disease remains active with high calcitonin levels. Remarkably, scarce or no symptoms are noted.

Key words: medullary carcinoma, metastases, thyroid gland, calcitonin, carcinoembryonic antigen.

Fecha recibido: junio 8 de 2010 - Fecha aceptado: noviembre 5 de 2010

* Interno XII semestre, Facultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

Introducción

El CMT es una neoplasia que rara vez se sospecha debido a su baja prevalencia, motivo por el cual es de vital importancia enfatizar tanto en las características clínicas y paraclínicas como en los datos de la anamnesis, con el fin de diagnosticarla a tiempo por el mal pronóstico que conlleva,¹ la pobre respuesta a quimio y radioterapia, y su posible asociación con el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (NEM).²

Caso clínico

Mujer de 26 años que consulta por aparición de masa dolorosa, no móvil e indurada en región cervical submaxilar derecha. Se toma ecografía evidenciando el lóbulo tiroideo izquierdo de aspecto y tamaño normal de 22x10x8 mm, el derecho aumentado de tamaño de 39x15x14 mm en su polo superior con un nódulo sólido redondo de 9 mm y en la cara posterior del mismo otro de características similares de 11x14 mm, además de adenomegalia submaxilar derecha de 20 mm de diámetro. Se practica biopsia por aspiración con aguja fina de ganglio linfático donde se reportan abundantes linfocitos de aspecto maduro y grupos de histiocitos de tipo epitelioides, no se observan células foliculares ni otros hallazgos que sugieran material tiroideo.

Con estos hallazgos ingresa al Hospital de San José y el servicio de cirugía de cuello decide conducta quirúrgica. Se solicita tomografía de cuello la cual reporta adenomegalias de las estaciones III y IV del lado derecho sugestivas de proceso neoplásico. Fueron normales los valores sanguíneos de transaminasas, fosfatasa alcalina y hemograma, y la calcitonina fue mayor de 2.000 pc/ml para un valor de referencia del laboratorio clínico de 11.5. Se solicitan estudios de extensión: la tomografía de tórax revela adenopatías mediastinales, nódulos en el lóbulo pulmonar medio y granuloma calcificado en el inferior izquierdo; la ecografía reporta nódulos ecogénicos en el lóbulo hepático derecho.

Se decide practicar tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central. Patología reporta CMT con compromiso del borde de sección, tamaño tumoral de 1.2 cm, hiperplasia de células C y ganglios linfáticos laterales anterosuperiores todos comprometidos por

metástasis, así como cuatro de cinco ganglios mediastinales.

La paciente es dada de alta y se programa un segundo tiempo quirúrgico para vaciamiento linfático radical del lado derecho del cuello. En el acto quirúrgico se evidenciaron múltiples ganglios aumentados de tamaño en la cadena cervical yugular interna, con infiltración a la vena yugular derecha por lo que se decide resección de la misma. Con estos nuevos especímenes patología reporta pared vascular negativa para malignidad, múltiples ganglios linfáticos comprometidos con extensión extracapsular y el músculo homohioideo sin tumor.

La paciente en la actualidad está siendo manejada por los servicios de cirugía de cuello y endocrinología, los cuales reportan que la enfermedad está activa dado que los niveles de calcitonina persisten elevados, mayores de 2.000 pg/ml a pesar de no presentar sintomatología relevante. Oncología a su vez informa que dada la poca frecuencia de esta afección aunada a la condición asintomática, conviene mantener la paciente en período de observación ya que no hay indicación de quimio o radioterapia, ocreotide o bifosfonatos. Se le formuló levotiroxina 125 mcg/día, calcio 1.500 mgc/12h, y calcitriol 0.5 mg c/12h por hipotiroidismo e hipoparatiroidismo secundario. Cabe enfatizar la ausencia de síntomas relevantes durante toda la evolución de la enfermedad, aparte de las molestias esperadas por los procedimientos quirúrgicos mencionados.

Discusión

Los tumores tiroideos son las neoplasias endocrinas más frecuentes; sin embargo, no es usual el diagnóstico histológico de carcinoma medular.¹ Este tipo corresponde entre 3% y 10% de todas las neoplasias tiroideas, pero es responsable de cerca del 13% de las muertes relacionadas con esta patología.³ Su baja prevalencia hace que la identificación en muchas ocasiones no sea oportuna y suele diagnosticarse en estadios avanzados, motivo por el cual la letalidad es alta y la supervivencia baja.

Es un tumor de crecimiento lento derivado de las células C parafoliculares productoras de calcitonina, hormona peptídica que interviene en el metabolismo del calcio y el fósforo, pero que además sirve como marcador bioquímico e inmunohistoquímico de dicho tumor.⁴ La

función primordial de la hormona es disminuir los niveles séricos de calcio circulante, para lo cual disminuye su absorción intestinal, inhibe la resorción ósea e inhibe la reabsorción de fosfato a nivel de los túbulos renales. Debido a que la característica de este tumor es la hiperproducción de esta hormona, es frecuente la aparición de síntomas de hipocalcemia.

Existen dos grandes presentaciones de esta patología descritas en la literatura, una de aparición esporádica o de novo que se manifiesta en cerca del 75% de los casos y otra que es autosómica dominante con penetrancia y expresividad variable, heredándose como una entidad aislada o bien asociada con el síndrome NEM 2A ó 2B, siendo menos frecuente (25%).^{2,3} Éstas se caracterizan por presentarse en forma bilateral, asociadas con hiperplasia de células C previa.

Presentación

La presentación clínica clásica es la aparición de una masa indurada, solitaria, no dolorosa en la glándula tiroidea, o la presencia de adenopatías adyacentes. En ocasiones se pueden encontrar en primera instancia las lesiones metastásicas. No se han hallado diferencias significativas de la frecuencia en hombres y mujeres.²

Aparte de las manifestaciones de la hipocalcemia, que no presenta hasta ahora la paciente motivo de este artículo, tales como parestesias, reflejos hiperactivos, espasmo carpopedal, irritabilidad, signos de Chvostek y Trousseau y prolongación del segmento S-T en el electrocardiograma, encontramos otras menos frecuentes pero no por eso menos importantes como pueden ser las gastrointestinales.

La diarrea se presenta entre 30% y 40% de todos los pacientes con CMT, pero sin un claro consenso acerca de su etiología. En algunos casos se menciona que puede deberse a un mecanismo hipersecretor de la mucosa intestinal inducido por los niveles elevados de calcitonina; sin embargo, se ha observado por ejemplo, que la diarrea no es un efecto adverso en los tratamientos prolongados con esta hormona en enfermedades como la osteoporosis o Paget, tal vez debido a taquifilaxia de la mucosa intestinal con dichos niveles elevados. Se ha propuesto entonces que pueda deberse a un tránsito rápido y por lo tanto corto de las sustancias en la luz intestinal, quizá resultado

de niveles circulantes elevados de prostaglandinas E2 y F2 alfa, serotonina y sustancia P. Lo que sí se ha demostrado es que una vez extirpada la tiroides cesa casi que de inmediato la diarrea.⁵⁻⁷

Por consiguiente, es importante que el clínico cuando está evaluando a un paciente en el cual sospecha un carcinoma de colon, tenga en cuenta que el CMT también puede producir diarrea asociada con niveles elevados de antígeno carcinoembrionario y que por ende sería pertinente solicitar niveles plasmáticos de calcitonina. Esta sintomatología no estuvo presente en la paciente del estudio.

En otros casos debido a la masa tiroidea se pueden presentar disfagia, disnea, dolor óseo y síntomas atribuibles a las metástasis o a los demás tumores presentes en el síndrome de NEM.³

Diagnóstico

Para el diagnóstico existen múltiples métodos paraclínicos de gran ayuda. Uno de los más utilizados es la medición de calcitonina en sangre, que se espera elevada en CMT, sin olvidar que existen casos infrecuentes en los cuales los niveles de esta hormona no se encuentran aumentados.⁸ También se pueden realizar estudios imagenológicos y BACAF de tiroides entre otros.⁹⁻¹¹

Tratamiento

No hay duda que la tiroidectomía total con linfadenectomía central es la terapia de elección por la agresividad, la alta tasa de invasión ganglionar, el hecho de que no sea radio ni quimiosensible, ni tenga la posibilidad de yodoablación. No se aconseja la subtotal, debido a que en ésta se pretende extirpar casi la totalidad de la glándula tratando de dejar un pequeño remanente posterolateral para no extirpar las paratiroides, que es la región tiroidea que más contenido de células C tiene. Además hay que considerar una o varias linfadenectomías empezando por la región central que por lo regular se ve más afectada por las metástasis y después, si el caso lo amerita, bilaterales.¹² En el caso de la paciente en cuestión, se realizaron en el orden adecuado las intervenciones quirúrgicas.

Dentro del marco del síndrome de NEM es conocida la asociación con la presencia del protooncogén RET el

cual tiene un fuerte nexo con la aparición del CMT y del feocromocitoma, motivo por el cual se debe investigar tanto en los pacientes como en sus familiares más cercanos con el fin de poder practicar tiroidectomías profilácticas, ya que la evidencia demuestra que la proporción de pacientes sin enfermedad activa posquirúrgica asciende casi al 100%.^{2-4,10-14}

Metástasis

Se conoce que la calcitonina se almacena en gránulos en las células parafoliculares y que es secretada al torrente sanguíneo después de la estimulación con ciertos agentes como la pentagastrina, niveles que sirven tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de actividad de la enfermedad posterior al procedimiento quirúrgico con un valor predictivo positivo elevado.⁹ Existen métodos muy ingeniosos como la inyección de pentagastrina por un catéter ubicado en la parte inferior de ambas venas yugulares y al censarse un pico de calcitonina se realiza un ultrasonido de alta resolución para identificar metástasis ocultas en esos lugares donde esté ubicado el catéter.^{11,14} En nuestra paciente estos niveles permanecieron elevados indicando que la enfermedad continuó activa posiblemente por la presencia de metástasis.

Se describen otros métodos en la literatura con mayor sensibilidad y especificidad que no se practican, como la angiografía hepática que logra evidenciar metástasis ocultas en el hígado.¹⁵ Otro procedimiento es la quimioembolización a través de un catéter en la arteria hepática para lograr una quimioterapia dirigida y con menos efectos tóxicos adversos.^{13,14,16}

Pronóstico

La letalidad de este tumor es elevada. La edad y el estadio del tumor son los principales predictores de supervivencia.³ Recordemos que el tumor no responde ni a quimio ni a radioterapia y la ablación con yodo radioactivo no es posible ya que las células C no captan el agente.^{4,9,11,12,17-19}

Conclusión

Es claro entonces que el CMT es una patología que si bien es de baja prevalencia, cuando se presenta puede

significar un desenlace fatal. Es importante tenerla en cuenta a la hora de evaluar un paciente con un nódulo tiroideo, para poderle brindar la ayuda rápida y eficiente.

Referencias

1. Martin-Jean Schlumberger, Sebastiano Filetti Ian D.Hay. Non toxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. 2008.
2. Lundgren CI, Delbridg L, Learoyd D, Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):818-24.
3. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer.* 2000;88(5):1139-48.
4. Al-Rawi M, Wheeler MH. Medullary thyroid carcinoma—update and present management controversies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88(5):433-8.
5. Bernier JJ, Rambaud JC, Cattani D, Prost A. Diarrhoea associated with medullary carcinoma of the thyroid. *Gut.* 1969;10(12):980-8.
6. Cohen MS, Phay JE, Albinson C et al. Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg.* 2002;235(5):648-54.
7. Rambaud JC, Jian R, Flourie B et al. Pathophysiological study of diarrhoea in a patient with medullary thyroid carcinoma. Evidence against a secretory mechanism and for the role of shortened colonic transit time. *Gut.* 1988;29(4):537-43.
8. Sand M, Gelos M, Sand D et al. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2006;4:97.
9. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6077-84.
10. Chow SM, Chan JK, Tiu SC, Choi KL, Tang DL, Law SC. Medullary thyroid carcinoma in Hong Kong Chinese patients. *Hong Kong Med J.* 2005;11(4):251-8.
11. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2234-8.
12. Brandao LG, Cavalheiro BG, Junqueira CR. Prognostic influence of clinical and pathological factors in medullary thyroid carcinoma: a study of 53 cases. *Clinics (São Paulo).* 2009;64(9):849-56.
13. Fromiguet J, De BT, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2496-9.
14. Schott M, Willenberg HS, Sagert C et al. Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by pentagastrin-stimulated intravenous calcitonin sampling followed by targeted surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(3):405-9.
15. Esik O, Szavacs P, Szakall S Jr et al. Angiography effectively supports the diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2001;91(11):2084-95.
16. Iozaki T, Kiba T, Numata K et al. Medullary thyroid carcinoma with multiple hepatic metastases: treatment with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Intern Med.* 1999;38(1):17-21.
17. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4185-90.
18. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2029-34.
19. Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C et al. Clinically unpredictable prognostic factors in the outcome of medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(4):1099-1105.