

ARTÍCULO ORIGINAL
Original article

Fecha de recepción: 15/05/2012
Fecha de aceptación: 23/04/2013

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

DR. SANTIAGO ALBERTO GARCÍA ALVARADO*
MD. SANTIAGO RAFAEL SALAMEA MOLINA**
MD. SERGIO ESTEBAN PALACIOS NIETO**
MD. YADIRA SHANINA TAPIA PERALTA***

*Cirujano Oncólogo, Hospital José Carrasco Arteaga.
Clínica Santa Inés.

**Universidad del Azuay.

**Universidad del Azuay.

***Universidad de Cuenca.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no haber
conflicto de intereses.

RESUMEN

El carcinoma medular de tiroides (MTC) representa del 4% al 8% de todos los cánceres tiroideos. Ocurre con mayor frecuencia en la quinta década de la vida, con mayor afinidad por el sexo femenino.

En 1959 Hazard y col. describieron al MTC como una neoplasia, la cual no provenía de células foliculares. Entre 1966 y 1967 Williams sugirió que se derivaban de las células C parafoliculares.

El carcinoma medular esporádico, representa entre 60% y 70% de los casos de MTC. Se presenta como una tumoración aislada y unilateral. Cuando se hace obvia, la diseminación linfática ha ocurrido. La forma hereditaria se presenta como un tumor multifocal y bilateral, pudiendo observarse como parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple.

El estudio genético es el gold estándar para su clasificación.

Por lo que presentamos un caso clínico y lo aprovechamos para una revisión bibliográfica, dada su baja incidencia, su patrón hereditario y la complejidad de su manejo.

DeCS: Estudios de caso, carcinoma medular/diagnóstico, Neoplasias de la tiroides/cirugía, bibliografía como asunto.

ABSTRACT

Thyroid medullary carcinoma (TMC) represents 4% to 8% of all thyroid cancers. It mostly occurs in the fifth decade of life, especially in women.

In 1959 Hazard, et al. described TMC as a neoplasia which did not prevent follicular cells. Between 1966 and 1967 Williams suggested that follicular cells derived from C parafollicular cells.

The sporadic medullary carcinoma represents 60% to 70% of TMC cases. It is presented as an isolated

and unilateral tumor. When it is obvious, the lymphatic dissemination occurs. The hereditary type is presented as a multifocal and bilateral tumor. It is easily observed as part of a multiple endocrine neoplasia syndrome.

The genetic study for its classification is the gold standard.

This is the reason we present a clinical case and take advantage for a bibliographic revision due to its low incidence, hereditary pattern and its complex management.

Key words: Case studies, medullary carcinoma / diagnosis, Thyroid Neoplasms / surgery literature as subject.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Anamnesis: Paciente de sexo femenino, de 61 años de edad, casada, ama de casa, Instrucción completa, procedencia y residencia: Sevilla de Oro, acude por presentar masa a nivel de región cervical. Fecha de Ingreso: 24 de Noviembre del 2008.

Foto 1: RXTORAX (07/08/08). Reporte Normal. RX Hospital José Carrasco Arteaga, IESS. Cuenca, 2008.

Foto 2: ULTRASONIDO TIROIDEO (28/Julio/08). Hospital José Carrasco Arteaga. IESS. Cuenca, 2008.

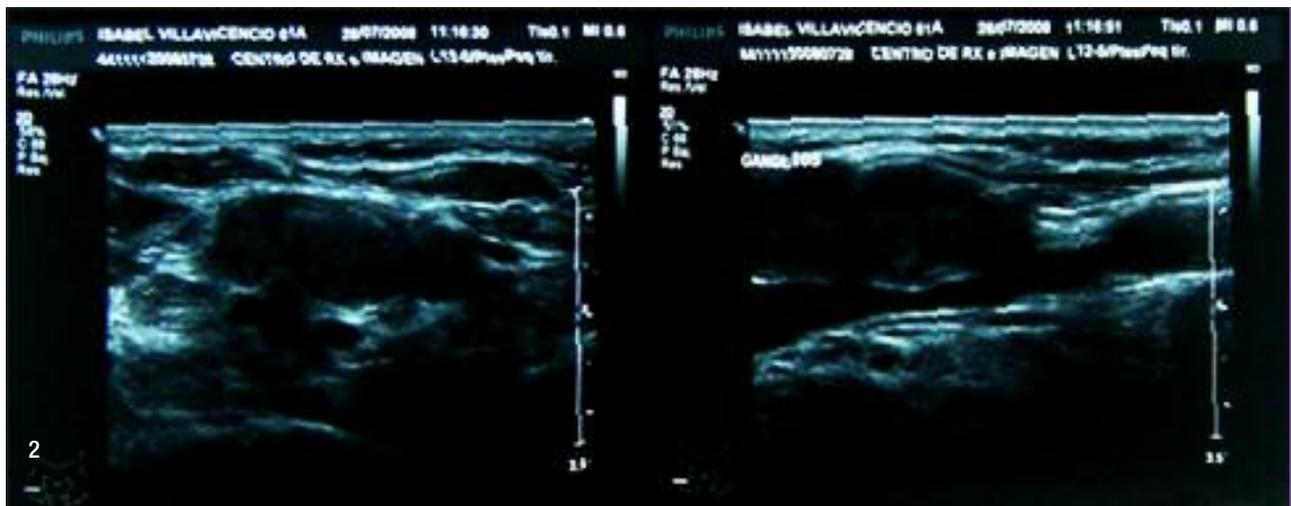
Lesión ocupativa sólida de 3 cm, en polo superior del lóbulo derecho, con incremento de la vascularización, imágenes de micro calcificaciones intralesionales, adenopatías de tipo metastásico en el compartimiento lateral y hueco supraclavicular derecho.

Paciente refiere presencia de masa a nivel de región cervical derecha de aproximadamente 2 cm desde hace 10 años, que se acompaña de leve dolor a la dígito presión profunda y sensación de amortiguamiento, sin acudir a ningún especialista. La masa persiste; es llevada por su hija al médico internista quien realiza ecografía y toma de biopsia. Antecedentes patológicos personales: exéresis de cataratas bilaterales. Antecedentes patológicos familiares: padre con HTA, fallece por IAM, Madre fallece por IAM.

Examen Físico: Región cervical: presencia de tumor de 3 cm, localizada en lóbulo derecho de tiroides, con leve dolor a la palpación, conglomerado ganglionar en compartimiento yugular media e inferior.

EXAMEN DE SANGRE (07/11/08).

Leu: 4,86 K/ul, Neu: 48,7%, Linf: 36,4%, Plaquetas: 261, Urea: 20 mg/dl, Creat: 0,9 mg/dl, Hb: 14,4 g/dl, Htc: 45,3%, TP %: 96,8, INR: 0,93, TPT: 27,9 seg, TSH: 5,69 μ U/ml (0.50 – 8.90 μ U/m), T3: 119 ng/dl (81 – 178 ng/dl), T4: 1,3ng/dl (0.93 – 1.70 ng/dl) (foto 1 y 2).



PAAF DE TIROIDES (20/Octubre/08)

Dx: Tumor folicular y tiroiditis crónica.

El Carcinoma Medular de Tiroides (MTC) constituye del 4 al 8% de los cánceres de tiroides, fue descrito por primera vez por Hazard en 1959, provienen de las células C parafoliculares, pudiendo ocurrir en cualquiera de sus variantes ya sea esporádica, que es menos común, o hereditaria.

En 1961, el tipo hereditario fue descubierta en una pareja de jóvenes de 20 años, cuya madre falleció en una cirugía de carcinoma tiroideo, desde entonces se ha asociado a una herencia autosómica dominante en cerca del 20 al 30% de los pacientes. En 1968 se impuso el término de MEN 2 (Múltiple Endocrine Neoplasia Type 2) y se la asoció con feocromocitoma e hiperparatiroidismo. En la actualidad se sabe que MTC es la principal causa de muerte.

TRATAMIENTO

Se realiza tiroidectomía total mas resección radical modificada de cuello por presencia de Nódulo a nivel de lóbulo derecho de tiroides de 3x3cm; nódulos metastásicos en niveles 2,3,4,5 de hemicuello derecho que infiltran yugular interna, externa (Figura 3) más nervio laríngeo recurrente derecho (Figura 4) por infiltración de tumor, se evidencian glándula tiroides aumentada de tamaño.

Dx: Carcinoma Medular Tiroideo T3N1M0 (Estadio III), Supervivencia a los 10 años del 15 al 50%.

El manejo clínico es difícil debido a que es quimio y radio resistente, la cirugía temprana es el único método que puede curar.

Avances recientes en la biología molecular ayudan a conocer el mecanismo de la carcinogénesis en la detección de alteración de genes específicos asociados con MTC. Estos avances sirven para tomar una mejor determinación en el manejo del algoritmo terapéutico y el concepto de la tiroidectomía profiláctica ha probado ser efectiva en la prevención y cura de MTC hereditario en pacientes jóvenes.

Todos los tumores de T2 a T4 deben ser tratados por exicón compartamental completa.

La intervención quirúrgica inicial es la oportunidad de oro tanto para el paciente y el cirujano para lograr la cura.

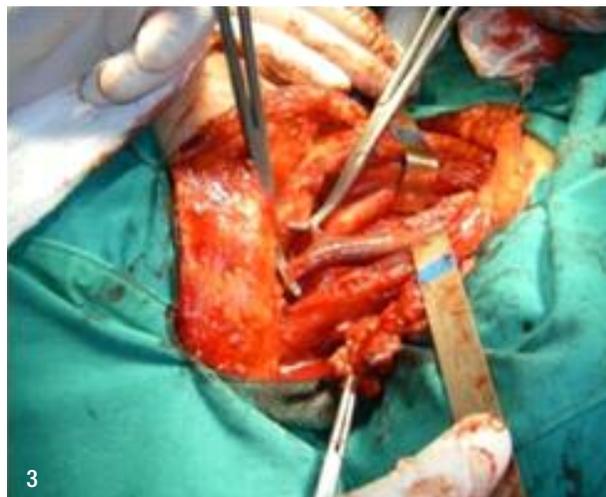


Foto 3: V. Yugular. Hospital José Carrasco Arteaga, IESS. Cuenca, 2008.



Foto 4: N. Laríngeo Recurrente Derecha. Hospital José Carrasco Arteaga, IESS. Cuenca, 2008.

La American Society of Clinical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network propuso que los pacientes con aparente MTC esporádico deberían someterse a un análisis de la mutación del RET para una pronta detección en los descendientes que tengan mutaciones similares, incluso los MTC microscópicos son agresivos y pueden producir metástasis en un 5% de pacientes.

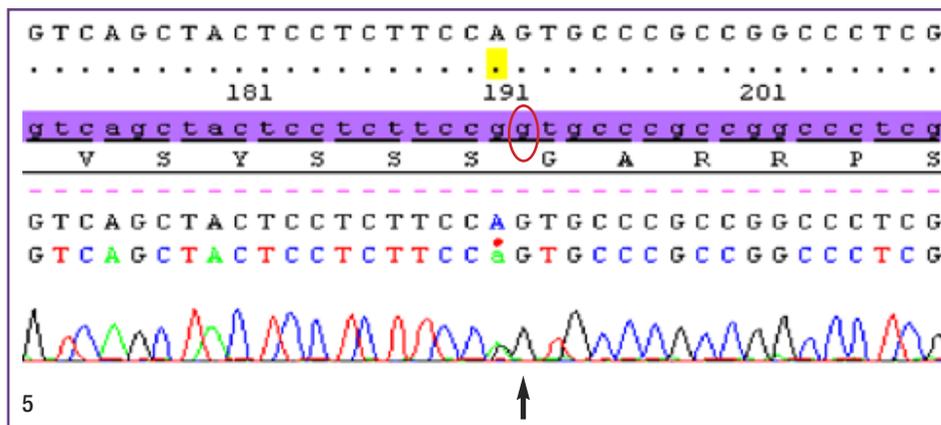
ANATOMIA PATOLOGICA (28/Noviembre/08)

Muestra: Tiroides.

Dx: Carcinoma Medular de Tiroides Bien Diferenciado.

Muestra: Disección Modificada de Cuello Derecho. DX: Metástasis Ganglionar de Carcinoma Medular de Tiroides (6/8)

Foto 5: DETERMINACION DEL PROTO-ONCOGENRET (2/06/2009). Departamento de Patología. Sección Biología Molecular. Hospital SOLCA. Cuenca, 2009.



El proto-oncogén proteína RET es un receptor de la tirosina quinasa expresado en la cresta neural de las células parafoliculares de la tiroides, células paratiroides, células de la cromatina medular adrenal y plexos entéricos autonómicos, la mutación de un alelo del proto-oncogén RET es suficiente para producir una neoplasia, esta mutación está presente en un 25% de MTC, en el 98% de pacientes con MEN2A y en el 80-90% de FMTC la mutación germinal del RET ocurre en uno de los 5 codones de cisteína en el dominio extracelular del proteína RET codón 609, 611, 618, 629 exón 10, 634 exón 11, este exón es el que afecta más comúnmente en un 80% de MEN2A, otra mutación intracelular pueden ser causante del FMTC codón (768, 790, 791, 804, 806, 891) y MEN2B (codón 833, 918).

RESULTADO:

NO se observa ninguna mutación en los exones estudiados del proto-oncogen RET.

La paciente presenta un polimorfismo heterocigoto en el exón 11 correspondiente a un cambio de aminoácido en el codón 691 de Glicina a Serina.

Según la literatura, este polimorfismo es muy común en el cáncer medular de tiroides de tipo esporádico.

DISCUSION

Las pruebas genéticas poseen una tasa mayor de falsos positivos y menor de falsos negativos que la calcitonina y esto facilita una tiroidectomía temprana; actualmente la tiroidectomía debe llevarse a cabo independientemente de los valores de calcitonina, debe estar basada principalmente en el resultado de las mutaciones RET.

Los pacientes con MEN2B o con mutaciones RET en codones 883, 918 o 922 con riesgo más alto (nivel 3) deben someterse a tiroidectomía en el primer año de vida. Otros han sugerido tiroidectomía incluso dentro de los primeros 6 meses. Los pacientes con MEN2A o FMTC que tienen mutaciones en los codones 611, 618, 620, 634 están en alto riesgo (nivel 2), la tiroidectomía se debe realizar antes de los de 5 años.

Los niños con un codón RET 609, 768, 790, 791, 804, y 891 con mutaciones o FMTC se clasifican como el de más bajo riesgo entre los tres (nivel 1). La importancia del diagnóstico temprano radica en que la supervivencia a los 10 años es del 80% en el estadio I-II y del 20-25% en el estadio III-IV.

Tras el diagnóstico de un MTC se debe iniciar un cribado a los familiares de primer grado para descartar que sea el primer caso de una forma familiar.

Tradicionalmente, el diagnóstico y el cribado del MTC se realizaban mediante la determinación de la calcitonina sérica basal y la estimulada con pentagastrina. Las concentraciones de calcitonina pueden elevarse en otros tipos de neoplasia, alteraciones metabólicas óseas, insuficiencia renal, alteraciones hemorrágicas y tiroiditis. Un 5% de la población puede tener una prueba de estimulación positiva. El estudio genético identifica a los pacientes afectados de MTC antes de la positivización de la calcitonina. El cribado mediante estudio genético está indicado en los individuos de familias con FMTC, MEN2A y MEN2B con riesgo directo de heredar la enfermedad y en nuevos casos de MTC para confirmar la ausencia de mutaciones.

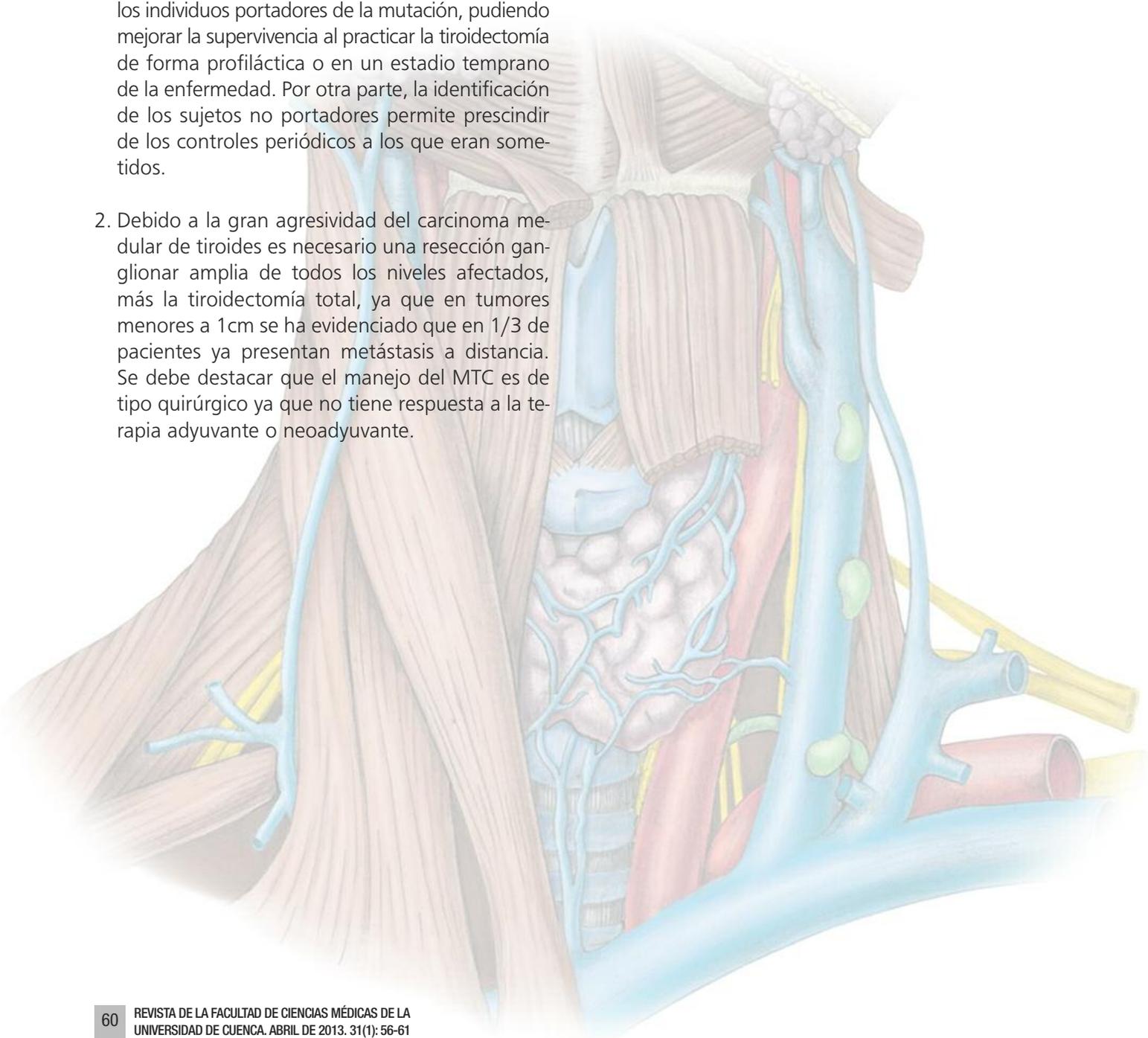
La mayoría de autores, consideran que la tiroidectomía debe practicarse cuando se detecta la muta-

ción, por la alta sensibilidad y especificidad del estudio genético. Por este motivo, se indica tiroidectomía en todos los portadores de la mutación, independientemente de las concentraciones de calcitonina.

La mayoría de los autores proponen la tiroidectomía alrededor de los 5 años de edad, e incluso antes en los pacientes MEN2B. También se opina que el riesgo de complicaciones quirúrgicas no compensa el beneficio que se deriva de la prevención del MTC y proponen posponer la cirugía hasta la positivización del test de la calcitonina.

CONCLUSIONES

1. El análisis del ADN permite la identificación de los individuos portadores de la mutación, pudiendo mejorar la supervivencia al practicar la tiroidectomía de forma profiláctica o en un estadio temprano de la enfermedad. Por otra parte, la identificación de los sujetos no portadores permite prescindir de los controles periódicos a los que eran sometidos.
2. Debido a la gran agresividad del carcinoma medular de tiroides es necesario una resección ganglionar amplia de todos los niveles afectados, más la tiroidectomía total, ya que en tumores menores a 1cm se ha evidenciado que en 1/3 de pacientes ya presentan metástasis a distancia. Se debe destacar que el manejo del MTC es de tipo quirúrgico ya que no tiene respuesta a la terapia adyuvante o neoadyuvante.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- George, H. Sakorafas, Helmut Friess and George, P. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: Clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy From the 4th Department of Surgery, Athens University Medical School, ATTIKON University Hospital, Arkadias 19-21, 115 26 Athens, Greece 1Department of Surgery, Technische Universita~t Mu~nchen, Munich, Germany Endocrine-Related Cancer (2008).
- Mahir Al-rawi, Malcolm Wheeler Medullary thyroid carcinoma – update and present management controversies Department of Endocrine Surgery, University Hospital of Wales, Cardiff, UK Ann R CollSurgEngl2006.
- Jason B. Fleming, Jeffrey E. Lee, Michael Bouvet, P. N. Schultz, RN,† Steven I. Sherman, MD,† Rena V. Sellin,† Keith E. Friend,† M. Andrew Burgess, ‡ Gilbert J. Cote,† Robert F. Gagel,† and Douglas B. Evans. Surgical Strategy for the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma, From the Departments of *Surgical Oncology, †Medical Specialties (Endocrinology), and ‡Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas 1999.
- Paolo Miccoli, Michele N Minuto, Clara Ugolini, Eleonora Molinaro, Fulvio Basolo, Piero Berti, Aldo Pinchera1 and Rossella Elisei. Clinically unpredictable prognostic factors in the outcome of medullary thyroid cancer, Department of Endocrinology, University of Pisa, Via Paradisa, 56100 Pisa, Italy, Endocrine-Related Cancer (2007)
- Gregory, W. Randolph, MD. FACS, and DiptiManiar. Medullary Carcinoma of the Thyroid Medullary Carcinoma of the Thyroid, From the Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts. Address reprint requests, May/June 2000.
- Kaori Kameyama and IroshiTakamy. Medullary Thyroid Carcinoma, Nation Wide Japanese Survey of 634 cases in 1996 and 271 Cases in 2002, Division of diagnostic pathologic, Keyo University School of Medicine Tokio 160-8582, Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, Tokyo 173-8605. Endocrine Journal, 2004.
- Rebecca Sippel, Mutushamy Kunnymalaiyaan, Herbert Chen, Current Management of Medullary Thyroid Cancer, Department of Surgery, Seccion of Endocrine Surgery, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin. The Oncologist 2008.
- M. Carreno, J. Girves, R. Malluguiza, S.Serrano, J. Tudela, R. Alfayate. Utilidad del protoncogén RET en el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides de tipo hereditario, correlación con los hallazgos quirúrgicos. Servicio de otorrinolaringología, Hospital general de Elda, Servicio de anatomía patológica Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Servicio de análisis clínico, Hospital General de Alicante. 2001.
- National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, V1, 2008.
- M.S. Cohen y J.F. Moley Surgical Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma, From the section of endocrine and Oncologic Surgery, Whashington University School, of Medicine, St Louis, MO, Journal of internal medicine 2003.
- Marcia K. Punaless, AndreiaP.Rocha, JorjeLuizGroz, Ana LuizaMaia. Carcinoma Medular de Tireoide, Aspectos Moleculares, Clinico- Oncologico e Terapeuticos, Servicio de Endocrinologia, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidad Federal Do Rio Grande do Sul Porto Alegre, R,S.
- Robert Utiger. The Multiplicity of Thyroid nodules and carcinomas N England J. M. Massachusetts Medical Society 352,23 June 9 2005.
- Yasuhiro Ito, Akira Miyauchi- Tomonori, Yabuta, Mitsuhiro Fukushima, Hiroyuki Inoue- ChisatoTomoda- Takashi Uru-no-Minoru Kihara- Takuya Higashiyama-YuukiTakamura, Alternative Surgical Strategies and Favorable Outcomes in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma in Japan: Experience of a Single Institution. World J. Surg (2009) 33:58-66.
- Kumar-Cotran-Robbins, Patologia Humana, 7ma. Ed. 2004.
- Beauchamp-Evers-Mattox, Sabiston Tratado de Cirugia, fundamentos biológicos de la practica quirúrgica moderna, 17 ava ed. 2007.
- DemetEtit, MD, Wiliam C. Faquin MD, PhD, Randall Gaz, MD, Gregory Randolph MD, Ronal A. De Lellis. Histopathologic and clinical and Feature of Medullary Microcarcinoma and C cells Hiperplasia in Profilactic Thyroidectomies for Medullary Carcinoma. Arch Pathol Lab Med- Vol132, November 2008.
- Camilo Jiménez, Enrique Cadena, Juan de Francisco, Gloria Garavito, Gonzalo Guevara, Neoplasia endocrina múltiple tipo 2, A model for cáncer prevention, Grupo de endocrinología, Instituto Nacional de cancerología Bogotá, grupo de cirugía de cabeza y cuello, grupo de genética. Revista colombiana de cancerología 2005 9(2) 31-37.
- Antonio Rafecas, Yolanda Ribas, Carlos Villabona, Marina Villadrich, Juan Figueras, Juan Fabregat. Utilidad del estudio genético en el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides, Servicio de cirugía general y digestiva y endocrinología Hospital príncipes de España, Universidad de Barcelona, Medicina Clínica de Barcelona 1998, 111, 619-622.
- Astrid Salcedo-Gomez, Baldomero Gonzalez-Virla, Cesar LopezTarabay, Carcinoma Medular de Tiroides, Departamento de medicina interna, Hospital general de México, D.F., Departamento de endocrinología CMN Siglo XXI, Instituto mexicano del Seguro Social, Vox Medica Numero 1 2007 volumen 143.
- Rossi R. L., Majlis S. and Rossi R. M. Thyroid Cancer. Surg Clin North Am 80: 571-580, 2000.
- Learoyd D. L., Messina M., Zedenius J. and Robinson B. G. Molecular Genetics of Thyroid Tumors and Surgical Decision-making. World J Surg 24:923–933, 2000.